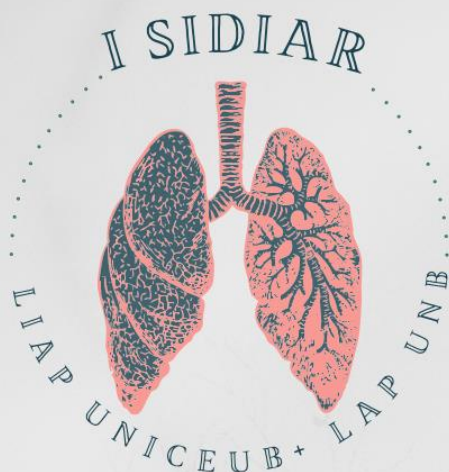




I SIMPÓSIO DE DOENÇAS INFECCIOSAS DO APARELHO RESPIRATÓRIO

Brasília - 2021

GUIA PRÁTICO DAS PRINCIPAIS DOENÇAS INFECCIOSAS DO APARELHO RESPIRATÓRIO

Realização:



P
EDITORA
PASTEUR

GUIA PRÁTICO DAS PRINCIPAIS DOENÇAS INFECCIOSAS DO APARELHO RESPIRATÓRIO

Organizadores

Juliana Smidt Costa
Ingridy Maria Oliveira Ferreira
Cecília de Sousa Silva
Larissa Rodrigues de Almeida Rego Oliveira
Paula Helbourn Bastos
Marcos Heitor Rocha dos Reis Duque
Gabriel Victor Silva Pereira
Yngrid Carneiro de Aguiar



2022

Editor Chefe

Dr Guilherme Barroso Langoni de Freitas

Corpo Editorial

Dr. Alaercio Aparecido de Oliveira
(Faculdade INSPIRAR, UNINTER, CEPROMEC e Força
Aérea Brasileira)

Dra. Aldenora Maria Ximenes Rodrigues

MSc. Bárbara Mendes Paz
(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dr. Daniel Brustolin Ludwig
(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dr. Durinézio José de Almeida
(Universidade Estadual de Maringá - PR)

Dr. Everton Dias D'Andréa
(University of Arizona/USA)

Dr. Fábio Solon Tajra
(Universidade Federal do Piauí - PI)

Francisco Tiago dos Santos Silva Júnior
(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dra. Gabriela Dantas Carvalho

Dr. Geison Eduardo Cambri

MSc. Guilherme Augusto G. Martins
(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dr Guilherme Barroso Langoni de Freitas
(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dra. Hanan Khaled Sleiman
(Faculdade Guairacá - PR)

MSc. Juliane Cristina de Almeida Paganini
(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dr. Lucas Villas Boas Hoelz
(FIOCRUZ - RJ)

MSc. Lyslian Joelma Alves Moreira
(Faculdade Inspirar - PR)

Dra. Márcia Astrês Fernandes
(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dr. Otávio Luiz Gusso Maioli
(Instituto Federal do Espírito Santo - ES)

Dr. Paulo Alex Bezerra Sales

MSc. Raul Sousa Andreza

MSc. Renan Monteiro do Nascimento

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Editora Pasteur, PR, Brasil)

C838 COSTA, Juliana Smidt *et al.*
Guia Prático das Principais Doenças Infecciosas do Aparelho
Respiratório / Juliana Smidt Costa *et al.* - Irati: Pasteur, 2022.
1 livro digital; 72 p.; ed. II; il.

Modo de acesso: Internet

ISBN 978-65-815-4908-4

<https://doi.org/10.29327/558716>

1. Medicina 2. Interdisciplinaridade 3. Ciências da Saúde
I. Título.

CDD 610
CDU 601/618

PREFÁCIO

O Guia Prático das Principais Doenças Infecciosas do Aparelho Respiratório foi pensado e escrito pelos alunos das Ligas Acadêmicas de Pneumologia do Centro Universitário de Brasília e da Universidade de Brasília. A ideia do livro digital surgiu após a realização de um simpósio com o mesmo tema, em uma parceria entre as duas ligas acadêmicas. Nosso intuito é trazer informação acessível e de qualidade à todos que tenham interesse na área.



Sumário

CAPÍTULO 1

COVID-19: DA TRANSMISSÃO AO TRATAMENTO 1

CAPÍTULO 2

VIROSES RESPIRATÓRIA NOS ADULTO 18

CAPÍTULO 3

PNEUMONIAS: ADQUIRIDA NA COMUNIDADE E HOSPITALAR 25

CAPÍTULO 4

HIPERTENSÃO PULMONAR: ASPECTOS GERAIS 36

CAPÍTULO 5

TUBERCULOSE: ASPECTOS GERAIS..... 48

CAPÍTULO 6

RADIOGRAFIA DE TÓRAX 59

Realização:





I SIMPÓSIO DE DOENÇAS
INFECCIOSAS DO APARELHO
RESPIRATÓRIO
Brasília - 2021

GUIA PRÁTICO DAS PRINCIPAIS
DOENÇAS INFECCIOSAS DO
APARELHO RESPIRATÓRIO

CAPÍTULO 1

COVID-19: DA TRANSMISSÃO AO TRATAMENTO

Palavras-chave

COVID-19; SARS-CoV-2; Pandemia; Transmissão; Diagnóstico.

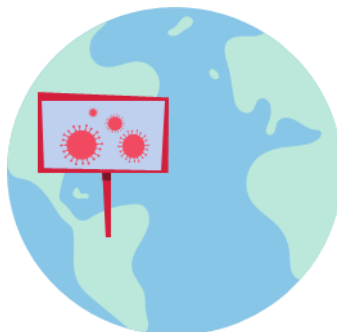
ANNA CARLA ALVES LOPES¹
CECÍLIA DE SOUSA SILVA¹
ALINE BELLE MORAES GONÇALVES¹
LAIANNE BARROS MARTINS DE ALCÂNTARA¹
YNGRID CARNEIRO DE AGUIAR²
ANDRÉ FELIPE COSTA ALVES²
DR ANDRÉ BON FERNANDES DA COSTA³

1. Discente da Universidade de Brasília (UnB).
2. Discente do Centro Universitário de Brasília (UniCEUB).
3. Residência de Infectologia pela UFRJ. Especialização em imunizações e saúde do viajante pela FioCruz. Mestre em doenças infecciosas e parasitárias pelas UFRJ.

Realização:



EPIDEMIOLOGIA E TRANSMISSÃO



O Coronavírus configura-se como uma família viral que causa infecções no trato respiratório. Os vírus dessa família se mostram dispersos por todos os lugares e, de modo geral, causam inúmeros casos de resfriado comum. Até as últimas décadas, esses vírus não causavam quadros respiratórios mais graves. Em 31 de dezembro de 2019, diversos casos de pneumonia foram relatados à Organização Mundial da Saúde (OMS) na província de Hubei, em Wuhan, na República Popular da China. Foi detectada então a presença de um novo tipo de coronavírus, inicialmente denominado 2019-nCoV. Com o progresso dos estudos na área, o vírus passou a ser chamado de SARS-CoV-2, sendo o responsável por causar a doença denominada COVID-19 (OMS, 2021).

Na China, um mês após o aparecimento da doença, realizou-se um estudo sobre as características clínicas dos pacientes afetados em 553 hospitais de 30 províncias chinesas. Havia 1099 pacientes com infecção por SARS-CoV-2 confirmada em laboratório, dos quais aproximadamente 48% eram do sexo masculino. Nesse estudo, o diagnóstico de COVID-19 era complexo devido a ampla gama de sintomas que estavam sendo detectados. Nessa perspectiva, 43,8% dos pacientes apresentaram febre no momento da apresentação, contudo, essa porcentagem subiu para 88,7% após a internação. Dentre os pacientes, 15,7% apresentaram piora no quadro com aparecimento de sintomas graves após

entrada no hospital. Mediante esse cenário, apesar do grande número de óbitos decorrentes de COVID-19, a taxa de letalidade ainda permanece inferior à de vírus da mesma família, como Sars-CoV ou MERS-COV (OMS, 2021).

Com o avanço da contaminação, o vírus começou a se propagar rapidamente, atingindo diversas outras localidades. No dia 30 de janeiro de 2020, a OMS declarou a COVID-19 como uma emergência sanitária internacional, e, posteriormente, no 11 de março do mesmo ano, a organização caracterizou a COVID-19 como uma pandemia, apresentando um cenário em que o vírus já se mostrava presente em diversos países (OMS, 2021).

O controle epidemiológico da pandemia, contudo, ainda é um problema a ser analisado. Em primeiro lugar, as políticas de testes variam entre os países, em que a maioria das localidades testa apenas pacientes com sintomas, especialmente os que se encontram em quadros mais graves. Em segundo lugar, a disponibilidade de testes é menor que a demanda. Desse modo, em um estudo com uma amostra de 4.189 indivíduos ao sul do território brasileiro, observou-se que o número de casos estimados se mostra em média de 7 a 8 vezes superior ao número de casos registrados. Já nos Estados Unidos, em Santa Clara, o número de casos estimados chegou a ser 50-85 vezes maior do que o número de casos notificados. Portanto, mostra-se como uma boa alternativa para contornar esse problema a análise das

estatísticas oficiais de mortes para compreender a dinâmica da doença pelo mundo (HALLAL, 2020).

Nessa perspectiva, um levantamento realizado em junho de 2020, apontou que dentre 48 países e territórios que apresentavam dados de mortalidade no vigésimo dia após a data da 10ª morte (linha de base), apenas China, Índia, Indonésia e Paquistão tiveram mortalidade inferior a 1:1.000.000 de habitantes. Nesse período, os valores mais altos encontrados na Europa ocorreram em Luxemburgo (110,23 por milhão), Espanha (132,62 por milhão), Bélgica (175,59 por milhão) e San Marino (942,90 por milhão) (HALLAL, 2020).

Quanto aos países que obtiveram dados acerca da mortalidade no 30º dia após a 10ª morte, quatro países asiáticos, dentre eles Japão (0,67 por milhão), China (1,55 por milhão), Coreia do Sul (2,71 por milhão) e Filipinas (3,06 por milhão), tiveram os menores índices de mortalidade, ao passo que a San Marino, Bélgica, Espanha, Reino Unido, Holanda, Suécia, França e Itália apresentavam os valores mais elevados de mortalidade, em números que oscilavam de 135,04 a 1.119,69 mortes por milhão (HALLAL, 2020).

Ademais, seis localidades obtiveram dados relativos ao 40º dia após a 10ª morte, demonstrando que tanto na Itália quanto na Espanha, a mortalidade foi superior a 250 por milhão, ao passo que na China e na Coreia do Sul, a mortalidade se mostrava inferior a 4 por milhão.

Com esse estudo, notou-se que no período relatado os países asiáticos mostravam índices de mortalidade consideravelmente mais baixos que os coeficientes europeus, de modo a demonstrar um panorama geral da evolução da pandemia no mundo.

Somado a isso, até o presente momento (26/05/2021), a OMS registrou globalmente 167.423.469 casos confirmados de COVID-19. Desses casos, 3.480.480 casos culminaram em

óbitos. Nessa perspectiva, segundo dados disponibilizados pela organização no dia 24 de maio de 2021, um total de 1.490.956.143 doses de vacinas foram administradas em todo o mundo.

No que concerne à situação epidemiológica brasileira, do dia 3 de janeiro de 2020 até o dia 26 de maio de 2021, foram registrados 16.120.756 casos confirmados de COVID-19, incluindo os 449.858 óbitos pela doença. Ademais, até o dia 21 de maio de 2021, foram administradas 55.119.867 doses de vacinas à população (KHAN, 2021). Outro estudo epidemiológico interessante, ocorreu em Wuhan, na China, e levantou hipóteses importantes quanto à transmissão viral. Mediante ao questionamento sobre a possibilidade de transmissão do SARS-CoV-2 entre indivíduos ainda no início da pandemia, pesquisadores passaram a analisar a contaminação em meio aos núcleos familiares. Nesses casos, alguns membros das famílias analisadas visitaram Wuhan, exceto por um indivíduo da família. Ao final do estudo, ficou confirmada a transmissão entre os membros familiares, confirmando a suspeita de transmissão entre humanos (KHAN, 2021).

Levando em consideração o exposto, a transmissão entre dois indivíduos ocorre especialmente devido ao contato de uma pessoa saudável, com tosse, espirros ou gotículas respiratórias provindas de um indivíduo contaminado. Assim como as infecções respiratórias por SARS-CoV ou MERS-CoV, a transmissão de SARS-CoV-2, ocorre por meio de gotículas de variados tamanhos (KHAN, 2021).

O processo de transmissão de doença por gotículas com diâmetro menor que 5 µm contendo o vírus, as quais persistem após o processo de evaporação de gotículas maiores, é denominado transmissão aérea. Essas gotículas permanecem por um tempo na atmosfera, mas não está claro se podem ser consideradas como fontes significativas de transmissão viral.

Dessa maneira, de modo geral, a transmissão ocorre através de gotículas respiratórias (diâmetro maior que 5 a 10 μm) e através de via de contato.

A transmissão por gotícula de SARS-CoV-2 acontece quando um indivíduo infectado entra em contato com uma pessoa saudável a menos de 1m de distância, transmitindo o vírus através das gotículas infectadas de sua conjuntiva e mucosa. Desse modo, vale ressaltar que a carga viral no trato respiratório superior atinge o ápice próximo do início da manifestação sintomática, e a eliminação das partículas virais geralmente se inicia aproximadamente dois ou três dias antes do início dos sintomas.

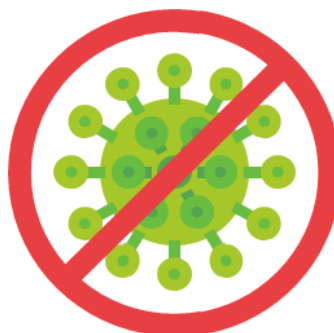
Outra forma de transmissão importante ocorre através da via ambiental. Nestes casos, objetos contaminados com gotículas respiratórias ou fezes do paciente, podem contribuir para a disseminação do SARS-CoV-2. Contudo, a transmissão depende das doses de partículas virais espalhadas pelos ambientes. Superfícies impermeáveis, como aço inoxidável e plástico, apresentam maior persistência de carga viral do que superfícies permeáveis, a exemplo do papelão. Vale

ressaltar também que se acredita que a quantidade de vírus nas superfícies diminui rapidamente em 48 a 72 horas.

Quanto à transmissão vertical, tem-se que a mãe apresenta baixa probabilidade de infectar o conceito. Nessa perspectiva, as transmissões observadas geralmente ocorrem no terceiro trimestre gestacional, e geralmente não cursam com morte materna ou complicações na saúde dos neonatos. Outra via de transmissão que vale ser citada, é a via sexual. Alguns estudos detectam a presença de SARS-CoV-2 em fluidos vaginais e no sêmen, de modo que transmissão através de sexo oral e uso de saliva como lubrificante não pode ser descartada (WHIERSINGA, 2020).

Diante do exposto, mediante a infecção dos indivíduos através das vias citadas, é necessário que o paciente, perante a confirmação da doença, permaneça em isolamento, a fim de evitar a disseminação viral. De maneira geral, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças indica um período de 10 dias de isolamento após o início da manifestação sintomática, e 3 dias após a melhora dos sintomas (CDC, 2021).

FISIOPATOLOGIA



O mecanismo de entrada do vírus SARS-CoV-2 nas células alvo do hospedeiro se dá por meio da utilização de proteínas S homotriméricas altamente glicosiladas. Essas proteínas possuem duas subunidades: S1 e S2. Quando a subunidade S1 da proteína S se liga ao receptor da célula hospedeira, a subunidade

S2 sofre uma conformação altamente estável e, para conseguir acessar esse receptor, é necessário que o domínio de ligação ao receptor (DLR) da subunidade S1 sofra um movimento parecido com ao de uma dobradiça. Dessa forma, um dos três DRLs da proteína S faz uma projeção para cima, permitindo que a

proteína S adote uma estrutura capaz de se ligar facilmente ao receptor do hospedeiro (YANG, 2020). Alguns estudos utilizaram células HeLa positivas e não positivas para o receptor da enzima conversora da angiotensina 2 (ECA 2) de humanos, sendo possível observar que o vírus SARS-CoV-2 não foi capaz de entrar nas células sem ECA2, enquanto nas células HeLa ECA2-positivas o vírus conseguiu, sugerindo então que o ECA2 é o receptor para a entrada do SARS-CoV-2 nas células. Além disso, também foram feitos estudos com uma linha celular positiva para a protease serina transmembranar tipo 2 (TMPRSS2), com o objetivo de analisar sua influência na entrada do SARS-CoV-2 na célula alvo. Nesses estudos, foi observado que essa protease expressa em células alvo no pulmão demonstrou promover a entrada do vírus, ao passo que a inibição da expressão de TMPRSS2 nas células alvo leva a uma redução na capacidade de entrada do SARS-CoV-2, indicando que este vírus pode usar TMPRSS2 para iniciação.

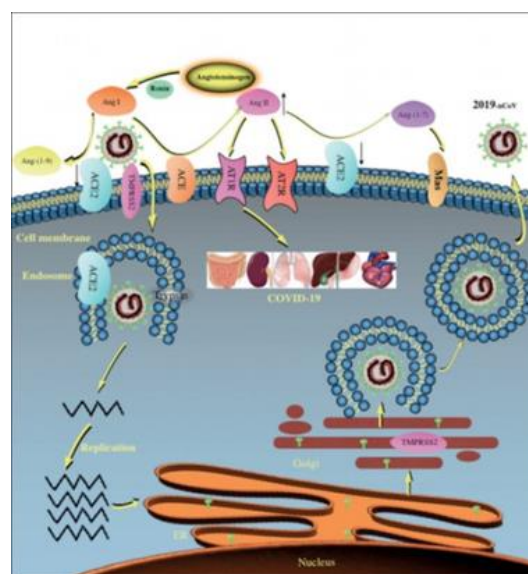
Portanto, o SARS-CoV-2 usa o receptor ECA2 e a TMPRSS2 para conseguir entrar na célula alvo (YANG, 2020).

Células de vários tecidos do nosso organismo expressam o receptor ECA2, sendo que nas células alveolares tipo 2 essa expressão é relativamente alta, promovendo a entrada do vírus nessas células e sua multiplicação. Com isso, o vírus, ao fazer seu processo de internalização nas células - conforme explicado acima -, carrega o receptor consigo e, dessa forma, a expressão de ECA2 diminui, fazendo com que haja ativação do eixo renina-angiotensina-aldosterona (RAA).

Isso acontece pois o ECA2 é um ECA homólogo que regula a homeostase de angiotensina, sendo que ECA tem como função converter angiotensina I inativa (Ang I) em angiotensina II ativa (Ang II), enquanto ECA2 converte Ang I em angiotensina 1-9 e Ang II em angiotensina 1-7, mas como a expressão de

ECA2 está reduzida, haverá redução da angiotensina 1-7 e aumento concomitante de Ang II, que ativa o eixo RAA (**Figura 1.1**). Todo esse mecanismo culmina no aumento da permeabilidade vascular, inflamação, fibrose, trombose e mudança nas células epiteliais alveolares que levam à lesão pulmonar (YANG, 2020).

Figura 1.1 Ilustração do mecanismo fisiopatológico de entrada e multiplicação do SARS-CoV-2 nas células



Quando o SARS-CoV-2 entra nas células alveolares, rapidamente se multiplica e leva consequentemente a uma produção rápida e massiva de uma grande quantidade de diferentes citocinas, dentre elas interferons (IFNs), interleucinas (ILs), quimiocinas, fatores estimuladores de colônias (CSFs) e fatores de necrose tumoral (TNFs). Essas citocinas, por sua vez, ativam continuamente as células do sistema imunológico, as quais, por quimiotaxia, se acumulam nos locais de inflamação. Esse processo imune é chamado de tempestade de citocinas. Tem-se como resultado desse mecanismo: congestão, edema, febre e lesão do tecido pulmonar, potenciais causadores da síndrome respiratória aguda grave (SRAG) e falha na função pulmonar, observadas nos pacientes com COVID-19.

Complementarmente, a excessiva ativação de células T, manifestada pelo aumento nos linfócitos Th17 e LT CD8+ citotóxicos, pode causar hip imunidade em alguns pacientes (YANG, 2020). Ademais, o receptor ECA2 é expresso não só nos órgãos do sistema respiratório, como também em diversos outros órgãos do nosso organismo, como já falado

acima, entre eles intestino delgado, duodeno, rins, testículos, coração, sistema endócrino e sistema nervoso central. É devido a isso que se tem grande variabilidade nos sinais e sintomas apresentados pelos pacientes com COVID-19 e é sobre eles que trataremos a seguir. (YANG, 2020).

QUADRO CLÍNICO



O paciente com Covid-19 geralmente segue com o aparecimento dos seguintes sinais e sintomas: febre ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$), tosse, mialgia, fadiga, coriza, dor de cabeça, diarreia (BRASIL, 2020), também perda de olfato e paladar (MENNI, 2020). Além disso, podem ser encontrados sintomas mais raros, como hemoptise e conjuntivite (OMS, 2020). Na grande maioria das vezes esse quadro é desenvolvido, em média, de 5 a 6 dias após a infecção, e o período médio de incubação está entre 5 e 6 dias, podendo ser de 1 a 14 dias (LIMA, 2020).

O quadro clínico pode variar desde uma apresentação leve e assintomática, até uma forma clínica mais grave, como choque séptico e falência respiratória. Uma grande porcentagem dos casos de óbito decorreu de uma parcela populacional que apresentava algum tipo de comorbidade pré-existente, como doenças cardiovasculares, diabetes, doença respiratória e câncer (BRASIL, 2020).

Os pacientes podem ser classificados diante da severidade dos sintomas. A infecção assintomática ou pré-sintomática é quando um

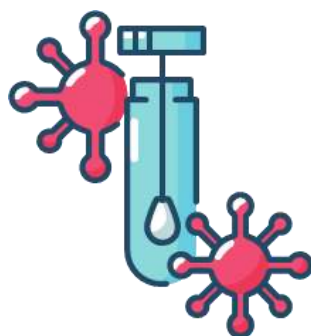
paciente testa positivo para SARS-CoV-2 e não possui sintomas consistentes com a doença. Na doença leve os indivíduos podem apresentar qualquer um dos sinais e sintomas, mas não apresentam falta de ar, dispneia e nem imagens torácicas anormais. A doença moderada são os indivíduos que possuem evidência respiratória inferior durante a avaliação clínica ou imagem, e possuem saturação de oxigênio $\geq 94\%$. Os indivíduos com doença grave têm saturação menor que 94% no ar ambiente, frequência respiratória >30 incursões respiratórias por minuto, infiltrados pulmonares $>50\%$. A doença crítica são os pacientes que apresentam insuficiência respiratória e choque séptico (NIH, 2019). Cada uma dessas classificações das apresentações clínicas implica manejo clínico distinto (OMS, 2021). Em relação às alterações dos exames de imagem, os resultados mais comuns são os infiltrados bilaterais, no hemograma costuma-se encontrar linfopenia e aumento da proteína C-reativa (BRASIL, 2020). Ademais, na tomografia computadorizada, os achados mais comuns

foram a opacidade em vidro fosco e áreas de consolidação, sendo a morfologia arredondada e com distribuição periférica. No que se refere ao tempo da doença e às alterações pulmonares, foi possível observar que a tomografia exibia doença mais extensa cerca de 10 dias após o surgimento dos sintomas (LIMA, 2020).

Outrossim, quando se analisa os exames laboratoriais, observa-se certas diferenças

entre pneumonias bacterianas e virais, como no caso do COVID-19. Nos achados do acometimento bacteriano típico, os pacientes possuem uma clínica mais tóxica com leucócitos, neutrofilia com neutrófilos bastonados e presença de bacteremia. Nas pneumonias virais, os pacientes possuem leucopenia com linfopenia (LEE, 2010).

DIAGNÓSTICO



Tendo em vista a necessidade de um diagnóstico rápido e preciso, foram implementadas ferramentas que usam testes baseados na: detecção de genes virais, de anticorpos humanos e de antígenos virais, sendo destas, a detecção de genes virais por RT-PCR a técnica mais confiável, segundo revisões bibliográficas atualizadas (Tabela 1.1) (YÜCE, 2020; TANG, 2020; BRANDÃO, 2020; UMAKANTHAN, 2020).

As técnicas atuais disponíveis buscam identificar:

- Regiões singulares de genes do vírus por técnicas de amplificação de ácido nucleico - Reação em Cadeia da Polimerase de Transcrição Reversa em Tempo Real (RT-PCR)
- Anticorpos produzidos pelo sistema imune frente à infecção viral (sorologia/Imunoglobulina M (IgM)/Imunoglobulina G (IgG)
- Teste rápido por *swab* de nasofaringe e/ou orofaringe

1. RT-PCR (Reverse transcription polymerase chain reaction)

A técnica de Reação em Cadeia da Polimerase de Transcrição Reversa em Tempo Real (RT-PCR) é um método molecular de diagnóstico de infecções altamente confiável e rápido, baseado na identificação de sequências específicas do genoma do SARS-CoV-2. Atualmente, as autoridades mundiais de saúde, como a Organização Mundial de Saúde (OMS), consideram este teste como padrão-ouro na prática clínica para o diagnóstico do SARS-CoV-2, devido à sua capacidade de medir diretamente o genoma viral, diferente dos outros métodos que detectam biomarcadores secundários, como antígenos ou anticorpos (YÜCE, 2020; SOUZA, 2021; VIEIRA, 2020).

Seguindo a metodologia aplicada por esta técnica, os seguintes grupos podem ser testados:

- Indivíduos sintomáticos, na fase aguda (até o 8º dia de início dos sintomas), que atendam à definição de caso de Síndrome Gripal e Síndrome Respiratória Aguda.

- Indivíduos assintomáticos em risco de exposição: profissionais da saúde e segurança pública.

- Indivíduos em contato com casos confirmados (entre 5 a 7 dias após o último contato).

1.1. Técnica

A detecção da COVID-19 é baseada na identificação do RNA viral usando amostras coletadas de *swabs* em diferentes locais do trato respiratório (nariz, escarro e endotraqueal). Tal metodologia envolve uma reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa e reação de amplificação em tempo real (RT-PCR em tempo real ou RT-qPCR). Por meio desta técnica, é possível a identificação de genes como: N, E, S e RdRP, recomendados pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS/OMS). Dentre estes, o gene alvo E é tido como o de maior sensibilidade, e por isso passou a ser recomendado pelo Ministério da Saúde (VIEIRA,2020; DE OLIVEIRA,2020; BRANDÃO, 2020).

1.2. Interpretação Dos Resultados

Durante a fase da infecção, a carga viral encontrada nas amostras, principalmente as de trato respiratório superior, devem ser coletadas entre 3 e 10 dias desde o início da contaminação (DIAS, 2020).

O RT-PCR detecta francamente a presença de componentes virais específicos do genoma do coronavírus. Sendo assim, ele deve ser utilizado para diagnóstico nas fases assintomática, pré-sintomática ou sintomática, nos 12 primeiros dias desde o início das manifestações sintomáticas (VIEIRA,2020).

1.3. Limitações

O RT-PCR possui uma boa especificidade para este quadro, entretanto sua sensibilidade ainda encontra variações. Sendo assim, cabe destacar algumas limitações deste teste (TANG, 2020):

- Limitado número de testes disponíveis para a população;
- Sensibilidade deste método depende da quantidade de RNA em cada amostra, podendo gerar resultados falso-negativos;
- A técnica não fornece informações para os pacientes que já se recuperaram do SARS-CoV-2, pois o exame poderá permanecer positivo por um maior tempo mesmo após a recuperação e ausência de vírus viável no organismo do indivíduo. A técnica poderá detectar fragmentos virais, gene viral, onde permanece positivo dando a falsa informação de presença viral;
- A cinética viral na COVID-19 também influencia no desempenho do teste: pacientes que estão no início do quadro viral podem não testarem “positivos” devido à quantidade inadequada do vírus nos *swabs* coletados. Pois alguns pacientes apresentam excreção viral diminuída nos três primeiros dias de sintomas e aumento na positividade do teste entre o 4º e 6º dia de sintomas.

2. TESTE RÁPIDO: Testes sorológicos

Os testes sorológicos não são usados para detecção da presença do vírus, mas sim das moléculas do sistema imune como IgM e IgG, que são produzidas mediante contato com o coronavírus, que são importantes agentes infecciosos imunogênicos, capazes de gerar respostas imunológicas humorais e celulares no hospedeiro. Sendo importante destacar que a presença dos anticorpos começa a ser detectada uma a duas semanas após a infecção viral (DIAS,2020; YÜCE, 2020). O uso destes testes está indicado após o 8º dia do início dos

primeiros sintomas, sendo preferencialmente realizado após o 14º dia. Desta forma, cabe destacar que o tempo médio para soroconversão é de 11 dias para anticorpos totais, 12 dias para IgM e 14 dias para IgG (VIEIRA, 2020; BRANDÃO, 2020; DE OLIVEIRA, 2020).

2.1. Técnica

Anticorpos ou imunoglobulinas (Ig) são proteínas produzidas pelo sistema imunológico do indivíduo mediante contato com o antígeno viral. Ao analisar estes anticorpos é possível detectar a existência de 5 grupos: IgM, IgD, IgG, IgA e IgE, sendo diferenciados por alterações em suas cadeias C-terminais (YÜCE, 2020).

- Como já sedimentado na literatura, mediante uma infecção viral, o organismo reage produzindo anticorpos, sendo primeiramente produzidos a classe imunoglobulina A (IgA), seguida pela IgM e finalmente os da classe IgG.
- Diante da presença desses anticorpos específicos para antígenos do SARS-CoV2, é possível obter a resposta de que houve infecção pregressa. Contudo, deve se considerar a possível presença de reações cruzadas com outros coronavírus em circulação comunitária, o que pode comprometer a especificidade dos testes (DIAS, 2020; BRANDÃO, 2020).
- Os testes sorológicos com uso de anticorpos computam a presença e a concentração de níveis de anticorpos das classes IgA, IgM e IgG contra o SARSCoV-2, em amostras de sangue total, soro e plasma. Estas amostras podem passar pelo teste rápido ou não, sendo realizada por meio da técnica de *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), quimioluminescência e eletroquimioluminescência (YÜCE, 2020; (SOUZA, 2021).

- O tempo de duração dos anticorpos após a infecção ainda é incerto.
- Os testes de anticorpos mais comuns são baseados em ensaios do tipo fluxo lateral (LFA) e ensaios do tipo imunoenzimático (ELISA).

2.2. Interpretação Dos Resultados

2.2.1. Ensaios do tipo fluxo lateral (LFIA, Rapid Test lateral flow)

- Se o teste for negativo, deve exibir apenas uma faixa, ou seja, somente a linha de controle.
- Se o teste for positivo, deve exibir duas listras, sendo uma linha de controle e outra linha de teste.
- Se o teste for para anticorpos e negativo, deve exibir uma faixa na linha de controle.
- Se for positivo para ambos, três listras serão exibidas: uma na linha de controle, uma na linha de teste IgG, e uma na linha de teste IgM.
- OBS.: O teste LFIA não demonstra reatividade cruzada com outros tipos de coronavírus, entretanto apresenta sensibilidade menor que 20% quando testado em pacientes positivos no teste de RT-PCR.

2.2.2. ELISA

O tempo de duração dos anticorpos após a infecção ainda é incerto.

Os testes de anticorpos mais comuns são baseados em ensaios do tipo fluxo lateral (LFA) e ensaios do tipo imunoenzimático (ELISA).

COVID-19 pela infecção por outros vírus ou vacinação contra a influenza. Já a detecção de anticorpos da classe IgG aparece em torno do 10º ao 18º dia após o aparecimento dos sintomas, tendo sensibilidade entre 70-80%.

OBS 2: O uso do teste ELISA não é indicado para diagnóstico precoce, entretanto

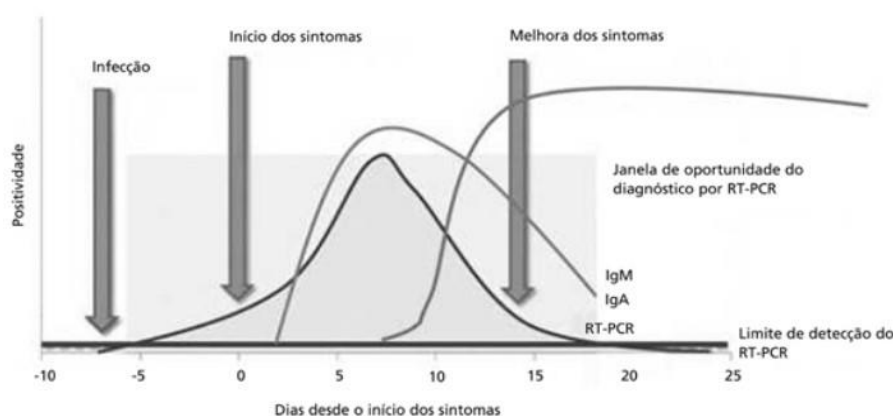
pode ser realizado quando a suspeita for tardia. Importante lembrar que, durante a fase aguda, não se tem a presença de anticorpos, que são soroconvertidos entre 4 e 9 dias da infecção viral, tendo pico de concentração de IgM no 9º dia após o início, e a IgG na 2ª semana da doença.

3. LIMITAÇÕES

Por mais que tais testes ajudem no diagnóstico indireto e nas estatísticas de taxa de mortalidade, as quantidades de anticorpos produzidas nos primeiros dias da infecção podem não ser suficientes para a detecção adequada de um resultado positivo.

Ao analisar a vida útil dos anticorpos, tem-se uma eficácia ainda imprecisa, o que restringe o uso, em determinadas etapas do ciclo infeccioso, destes testes rápidos baseados em anticorpos (**Figura 1.2**).

Figura 1.2 Resultado dos métodos diagnósticos segundo estágios e sintomatologia da infecção por Sars-CoV-2



Fonte: DIAS *et.al.*, 2020.

3.1. Teste Rápido: imunocromatografia

Sabendo da importância de um diagnóstico rápido e preciso, a aplicação de testes rápidos foi uma das estratégias adotadas pelos serviços de saúde. Tais testes, baseiam-se na pesquisa de anticorpos pela técnica aplicada de imunocromatografia, utilizando amostras de sangue (total, soro ou plasma), diferente da técnica de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) que realiza a pesquisa do material genético viral por amostras de secreções do trato respiratório (DE OLIVEIRA, 2020; MS, 2020; DIAS, 2020).

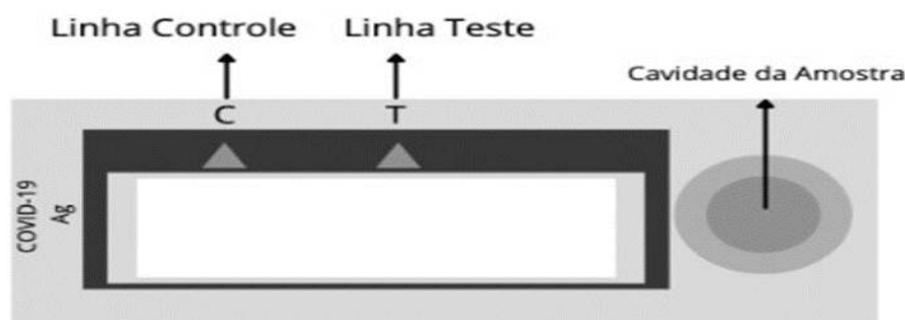
O teste é baseado na técnica de imunocromatografia, onde se é possível obter a presença de anticorpos IgG e IgM em uma amostra coletada no período de 10 a 12 dias

após a infecção. A amostra é positiva quando surgem duas linhas na janela de leitura disponível no cassete de teste: linha colorida na área de controle (C) e uma linha colorida na área de teste (T). Já o resultado negativo, na ausência de tais linhas, indicaria ausência de infecção ou resultados falsos negativos diante de um teste realizado em casos de infecção precoce (**Figura 1.3**) (DE OLIVEIRA, 2020; MS, 2020; BRANDÃO, 2020).

Os testes rápidos apresentam vantagem de serem capazes de fornecer o resultado em apenas poucos minutos, não necessitando de uma ampla infraestrutura laboratorial para a sua realização, podendo ser feito em qualquer local de atendimento/unidade de saúde. Dessa forma, este teste se mostra uma importante

ferramenta que permite agilidade na detecção de casos positivos para que estes sejam rapidamente isolados, evitando a disseminação viral (BRANDÃO, 2020; VIEIRA, 2020).

Figura 1.3 Dispositivo de teste rápido Covid-19 antígeno Ag



4. EM RESUMO

Tabela 1.1 Comparativos laboratoriais e relação com a clínica nos casos de COVID-19

PCR	IgM	IgG	Provável resposta clínica	Observação
-	-	-	Negativo	Possibilidade do indivíduo não ter sido infectado e ser suscetível à doença. Chance do indivíduo estar infectado no momento do teste.
+/-	-	-	Período de incubação do vírus/assintomático	O corpo ainda não teve tempo de produzir anticorpos pelo sistema imune.
+	-	-	Janela imunológica	Não é possível detectar a presença de imunoglobulinas ainda. O indivíduo provavelmente está transmitindo o vírus no momento do teste.
+	+	-	Fase inicial da infecção	O contato com o vírus foi recente. O indivíduo provavelmente está transmitindo o vírus no momento do teste.
+	+	+	Fase ativa da infecção	Houve infecção recente do vírus e os anticorpos já estão em fase de transição. O indivíduo provavelmente está transmitindo o vírus no momento do teste.
+	-	+	Fase final ou tardia/Infecção recorrente	Houve infecção e o indivíduo ainda pode transmitir o vírus. Esse resultado pode demonstrar também um falso negativo da IgM.
-	+	-	Fase inicial da doença	O contato com o vírus foi recente. Esse resultado pode demonstrar um possível resultado falso negativo do PCR.
-	-	+	Cicatriz sorológica	O indivíduo foi infectado pelo vírus e provavelmente apresenta imunidade contra a doença e não transmite a doença.
-	+	+	Fase ativa da infecção	Houve infecção e os anticorpos ainda estão em fase de transição. Esse resultado pode demonstrar um possível resultado falso negativo do PCR.

Fonte: SOUZA *et.al.* 2021.

TRATAMENTOS ESPECÍFICOS E ESTRATÉGIA DE TRATAMENTO



Com os desafios em evolução provocados pela pandemia, há urgência para a identificação oportuna e desenvolvimento de drogas que possam ser usadas no tratamento de infecções para a Covid-19. Uma ampla gama de drogas que foram aprovadas anteriormente para outras indicações, bem como vários medicamentos investigacionais, estão sendo estudados. Como a pandemia da Covid-19 evolui, mais e mais dados científicos que suportam várias opções de gestão e tratamento foram abordados. No entanto, é de extrema importância para o médico exercer com cautela e avaliar criticamente os dados disponíveis antes de incorporar os agentes farmacêuticos em prática clínica.

Dentre esses medicamentos estudados, os mais avaliados são:

- **Remdesivir:** é um agente antiviral de amplo espectro, e é promissor para a terapia de COVID-19. Seu mecanismo de ação consiste na inibição de RNA polimerase RNA-dependente, o que inibe a replicação viral. Ele parece ser seguro, já que em um ensaio clínico da National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) percebeu-se aumento da cura dos pacientes com COVID-19 para 11 dias, sendo que o grupo controle foi em 15 dias, notando-se melhora de 31% (OUANOUNOU, 2020; WU, 2020; DONG, 2021; SONBOL, 2021).
- **Ribavirin:** é um análogo à guanina, que inibe RNA polimerase RNA-dependente, tendo um mecanismo de ação semelhante ao Remdesivir (OUANOUNOU, 2020; SONBOL, 2021). Em um estudo, a metade da concentração máxima (EC50) mostrou ser significativamente mais eficiente do que remdesivir e cloroquina (EC50=109.50µM, EC50=0.77µM, EC50=1.13µM, respectivamente).
- **Lopinavir-ritonavir:** é um antirretroviral usado na terapia de pacientes HIV positivos, inibindo a protease HIV. Em um ensaio clínico randomizado conduzido por Cao *et al.*, não se notou benefícios em pacientes infectados recebendo a droga em comparação com o cuidado padrão, o grupo de intervenção teve mortalidade de 19,2% e o padrão, 25% (OUANOUNOU, 2020; SONBOL, 2021).
- **Favipiravir:** é um inibidor seletivo de RNA polimerase RNA-dependente. Em ensaio clínico randomizado por Cai *et al.*, notou-se que favipiravir mostrou significativa melhora da imagem do tórax em pacientes com COVID-19 em comparação com lopinavir-ritonavir (91,4% vs 62,2%), além disso, teve remissão do quadro mais rápido (4 dias vs 11 dias), e menos efeitos adversos (11,4% vs 55,6%) (OUANOUNOU, 2020; SONBOL, 2021).
- **Cloroquina e hidroxicloroquina:** são usados para doenças inflamatórias, como lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide; agem diminuindo a acidez em endossomos, inibindo fusão viral e

- subsequente entrada para a célula. A hidroxicloroquina é menos tóxica que a cloroquina, por causa do grupo hidroxil; A *Food and Drug Administration* (FDA) e achados recentes concluem que as drogas não têm benefícios no tratamento de COVID-19. Em um ensaio clínico com 1542 pacientes usando hidroxicloroquina e 3132 com tratamento padrão, não se achou diferenças significantes, o índice de mortalidade foi 25,7% vs 23,5% depois de 28 dias (OUANOUNOU, 2020; SONBOL, 2021).
- **Umifenovir (arbidol):** inibe a fusão da membrana do envelope viral mirando a interação entre a proteína-S viral e os receptores de enzima conversora de angiotensina 2 (OUANOUNOU, 2020; SONBOL, 2021).
 - **Plasma convalescente (PC):** nesse tratamento, plasma é retirado de um indivíduo previamente infectado, e transfundido em um paciente infectado. Acredita-se que os anticorpos transferidos vão suprimir os sintomas do COVID-19. É um tratamento aprovado pela US FDA no tratamento do COVID-19 por motivos investigativos (DONG, 2021). Acredita-se também que o PC possa causar a destruição do vírus por ativação da via de complemento e por opsonização de receptores Fc do vírus. Em um ensaio clínico randomizado com 1210 pacientes, não se notou melhora clínica ou na mortalidade em comparação entre indivíduos com tratamento por PC e por tratamento habitual. Não se notou também efeito anti-inflamatório.
 - **Interferons:** citocinas descobertas em 1957 que têm propriedades antivirais. São usadas para tratamento de hepatite, leucemia e carcinoma. Em resposta a infecções virais, o ser humano produz naturalmente interferon tipo I, IFN-A e IFN-B, sendo o IFN-B o mais eficiente. Os estudos são inconclusivos quanto à eficácia do IFN-B no tratamento da COVID-19 (DONG, 2021).
 - **Corticosteroides:** são substâncias produzidas no córtex da adrenal, principalmente nas formas de glicocorticoides e mineralocorticoides. Glicocorticoides se ligam a receptores de glicocorticoides no citoplasma celular e regulam a expressão gênica. Isso pode produzir fatores anti-inflamatórios e imunossupressores, que podem ser farmacologicamente interessantes. Glicocorticoides sintéticos incluem betametasona que trata asma, e prednisolona que trata Doença Pulmonar Obstrutiva crônica (DPOC) e artrite reumatoide. Em 2 de Setembro de 2020, foi recomendado o uso para pacientes em estado crítico infectados pela COVID-19 pela OMS. Teoricamente, deve diminuir a tempestade de citocinas, que é presente apenas em pacientes em estado grave. O tratamento prolongado com corticosteroides em pacientes severos com SARS-CoV-2 e falência múltipla de órgãos pode ser efetiva, mas para terapia curta sugere-se que aumente o número de mortes (SONBOL, 2021).
 - **Losartana:** é um Bloqueador de receptor de angiotensina, que bloqueia a ligação da angiotensina II ao receptor de angiotensina. Em um estudo de Bengtson *et al.*, foi notado que o medicamento é seguro para pacientes com Covid-19 (SONBOL, 2021).
 - **Óxido Nítrico e Epoprostenol:** são substâncias que causam a vasodilatação pulmonar. Notou-se que a inalação dos medicamentos não produziu um aumento significativo na oxigenação em pacientes com COVID-19 em estado crítico. Logo, podem ser usados para pacientes com

COVID-19 em estado crítico (SONBOL, 2021).

- **Tromboprofilaxia:** notou-se que pacientes infectados por COVID-19 estão frequentemente tendo falha respiratória severa e níveis elevados de D-dímero, que é um indicador inicial para tromboembolismo venoso. Assim, a tromboprofilaxia é importante para pacientes infectados por COVID-19 em estado crítico. Recomenda-se um tratamento anticoagulatório de 3 meses para pacientes que começaram o tratamento por presença presumível de trombo causado por COVID-19 (SONBOL, 2021).
- **Azitromicina (AZM):** é um antibiótico usado em várias infecções bacterianas. Em uma revisão sistemática com metanálise, publicada em 7 de abril de 2021, notou-se que o tempo de hospitalização não teve diferenças significativas entre pacientes que receberam azitromicina e que receberam tratamento padrão. O resultado não mudou estratificando os estudos por severidade da população. A relação entre AZM e o aumento da incidência do prolongamento do intervalo QTc não foi estatisticamente significativa (OR=1.06, 95% CI 0.65-1.72, p=0.67). Logo, não é recomendado o uso, já que, ao mesmo tempo que não traz benefícios, aumenta a resistência bacteriana do indivíduo (SONBOL, 2021; KAMEL, 2021).

Mesmo com a pesquisa profunda de todos esses medicamentos, todos os estudos chegam à mesma conclusão: ainda não se tem um tratamento definido para a COVID-19, nem para pacientes com quadro leve, moderado ou grave. Pacientes com certas comorbidades subjacentes estão em maior risco de progredir para a Covid-19 grave. Essas comorbidades incluem ter 65 anos ou mais, ter doença cardiovascular, doença pulmonar crônica, doença falciforme, diabetes, câncer, obesidade

ou doença renal crônica, estar grávida, ser um fumante de cigarro, e ser um destinatário de transplante ou terapia imunossupressora. Os prestadores de cuidados de saúde devem monitorar esses pacientes de perto até que a recuperação clínica seja alcançada (MS, 2020).

À medida que o paciente relata sinais e sintomas de síndrome gripal com sinais de gravidade como dispneia, $\text{SatO}_2 < 95\%$ em ar ambiente, desconforto respiratório e piora das condições clínicas, já se é recomendada internação no Brasil, segundo a FIOCRUZ (ano).

Se o paciente evoluir para choque, insuficiência respiratória, $\text{FR} > 28$ irpm, $\text{PaCO}_2 > 50$ mmHg e/ou $\text{pH} < 7,5$ e $\text{SatO}_2 < 92\%$, a doença é classificada como crítica e necessita de intervenção em leito de terapia intensiva. A partir dos cuidados intensivos, alguns sinais são avaliados a fim de se determinar alta ou permanência na UTI, são eles: uso de musculatura acessória, necessidade de O_2 superior à 5L/min via cateter nasal sustentando uma $\text{SatO}_2 > 92\%$ e manutenção dos parâmetros de FR e PaCO_2 . Se observada melhora nos sinais de deterioração clínica avalia-se a alta da UTI.

Segundo o Protocolo de Manejo Clínico da Covid-19 na Atenção Especializada, do Ministério da Saúde (MS), os casos que evoluem para a Insuficiência Respiratória Hipoxêmica e Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) com falha na oxigenoterapia padrão, deve-se fornecer suporte de ventilação avançado. Os casos de pacientes que mantenham os parâmetros ventilatórios acima citados, devem ser intubados e ventilados mecanicamente. Caso o paciente não responda adequadamente a oxigenoterapia, a intubação orotraqueal é recomendada (MS, 2020).

Pacientes grávidas e crianças pequenas com SRAG podem desnaturar rapidamente durante o processo de intubação, por isso a recomendação do MS é de haja pré-oxigenação

com FiO_2 a 100% durante 5 minutos, por meio de máscara facial com ambu.

A posição pronada, em pacientes com SRAG, garante uma melhor oxigenação - sendo assim indicados -, mantendo-se a supervisão e segurança do paciente. Ademais, é importante manter a administração conservadora de fluidos em pacientes com SRAG sem hipoperfusão tecidual (MS, 2020).

Além do suporte ventilatório, em pacientes graves, no manejo é importante que haja o gerenciamento do choque séptico, caso ocorra, e a prevenção de complicações. O primeiro ponto a ser considerado a respeito do choque séptico é o seu reconhecimento. Em adultos o reconhecimento ocorre pela suspeita ou confirmação de infecção e de quando o uso de vasopressores é necessário para manter os padrões volêmicos (MS, 2020).

Em crianças, o choque é identificado quando essa, em hipotensão, manifesta 2 ou 3 dos seguintes sinais: estado mental alterado; taqui ou bradicardia; recarga capilar prolongada ou vasodilatação com pulsos delimitadores; taquipneia; erupções cutâneas; aumento do lactato; hiperemia ou hipotermia; e oligúria.

Em adultos, a ressuscitação é realizada com a administração de 30 mL/kg, mínimo, de cristalóide na primeira hora. Já em crianças, administra-se 20 mL/kg em bolus rápidos com limite de 40 à 60 mL/kg na primeira hora. Não se pode utilizar soluções com base de amido e hipotônicas. Durante ou após a ressuscitação hídrica, a administração de vasopressores é recomendada a fim de se estabelecer a meta de PAM superior a 65 mmHg (MS, 2020).

Tratando-se da prevenção de complicações, o objetivo é minimizar os impactos do tratamento por meio da redução: dos dias de ventilação invasiva, da incidência de

pneumonia associada à ventilação, de doenças hospitalares, da incidência de doenças gastrointestinais, da incidência de tromboembolismo e de infecções sanguíneas (MS, 2020).

Covid-19 é peculiar em suas taxas desproporcionais de letalidade e prognóstico entre pacientes >60 anos em comparação com adultos, jovens e crianças, principalmente se compararmos dados da primeira e segunda onda no Brasil. Embora os pacientes sem condições de comorbidades anteriores tivessem uma taxa de letalidade de 0,9%, ela foi notavelmente maior entre aqueles com comorbidades subjacentes, tornando esses grupos populacionais de alto risco e mais vulneráveis a desenvolverem o quadro grave. Por isso, é imperativo reconhecer os grupos suscetíveis, educá-los em relação à infecção e medidas de precaução, bem como estar ciente de sua tendência de evolução. Ao tratar esses pacientes, uma abordagem multidisciplinar é preferida com um olhar aguçado para evitar a polifarmácia injustificada e as reações adversas de medicamentos (VARGHESE, 2020).

As medidas gerais de tratamento, iniciam pela categorização do paciente com base na gravidade da doença, para decisões adicionais sobre as opções de hospitalização e tratamento (MS, 2020).

Há preocupação teórica de que as drogas anti-inflamatórias não esteróides (AINEs) pioram os resultados nas infecções por Covid-19, uma vez que estas regulam os níveis enzimáticos de enzima conversora de angiotensina (ECA-2) cujo receptor é a porta de entrada para o vírus. Por razões acima expostas, o paracetamol pode ser o medicamento de escolha na gestão da Covid-19 (MS, 2020).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BRANDÃO, F. COVID-19: informação e cuidado para superar a crise. Brasília: Universidade de Brasília. E-Book, p 237, 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo de manejo clínico do coronavírus (Covid-19) na atenção primária à saúde (7ª ed). Brasília, 2020. Disponível em: <<https://saude.rs.gov.br/upload/arquivos/202004/14140606-4-ms-protocolomanejo-aps-ver07abril.pdf>>. Acesso em: 28 mai. 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. SARS-CoV-2 antibody test: teste rápido imunocromatográfico. Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília, DF. V. 1, n. 1, 2020. Disponível em: <<http://fi-admin.bvsalud.org/document/view/wfq2d>>. Acesso em: 22 mai. 2021.
- CIPRIANO, M.; GIACALONE, A.; RUBERTI, E. Sexual Behaviors During COVID-19: The Potencial Risk. Arch Sex Behav, [s. l.], v. 49, n. 5,, p. 1431-1432, 2020
- COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Disponível em: <<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>>. Acesso em: 25 mai. 2021.
- DE OLIVEIRA, W.K. *et al.* Guia de Vigilância Epidemiológica: Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pela Doença pelo Coronavírus 2019. 2020. Disponível em: <<https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/wp-content/uploads/2020/04/GuiaDeVigiEp-final.pdf>>. Acesso em: 20 mai. 2021.
- DE SOUZA, L.C., *et al.* SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2: uma revisão narrativa dos principais Coronavírus do século. Brazilian Journal of Health Review, v. 4, n. 1, p. 1419-1439, 2021
- DIAS, V.M.C.H. *et al.* Orientações sobre diagnóstico, tratamento e isolamento de pacientes com COVID-19. J Infect Control, v. 9, n. 2, p. 56-75, 2020.
- DONG, Y. *et al.* Current COVID-19 treatments: Rapid review of the literature. Journal of globalhealth, v. 11, 2021.
- ELEKHAWY, E.; KAMAR, A.A.; SONBOL, F. Present and future treatment strategies for coronavirus disease 2019. Future Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 7, n. 1, p. 1-9, 2021.
- HALLAL, P.C. Worldwide differences in COVID-19-related mortality. Ciência & Saúde Coletiva, v. 25, p. 2403-2410, 2020.
- KHAN, M. *et al.* COVID-19: a global challenge with old history, epidemiology and progress so far. Molecules, v. 26, n. 1, p. 39, 2021.
- LAM, S.; LOMBARDI, A.; OUANOUNOU, A. COVID-19: A review of the proposed pharmacological treatments. European journal of pharmacology, v. 886, n. 1, p. 173451, 2020.
- LEE, Kyung-Yil *et al.* Mycoplasma pneumoniae pneumonia, bacterial pneumonia and viral pneumonia. Jornal de pediatria, v. 86, n. 6, p. 448-450, 2010.
- LIMA, C.M.A.O. Informações sobre o novo coronavírus (COVID-19). Radiologia Brasileira, v. 53, n. 2, p. V-VI, 2020.
- MENNI, C. *et al.* Loss of smell and taste in combination with other symptoms is a strong predictor of COVID-19 infection. MedRxiv, v. 4, n. 5, p. 20048421, 2020.
- OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde. Paho.org. Histórico da pandemia de COVID-19. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-Covid-19>>. Acesso em: 28 mai. 2021.
- SOUZA, A.S.R. *et al.* General aspects of the COVID-19 pandemic. Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil, v. 21, p. 29-45, 2021.
- TANG, Y. *et al.* Laboratory diagnosis of COVID-19: current issues and challenges. Journal of clinical microbiology, v. 58, n. 6, p. e00512-20, 2020.
- UMAKANTHAN, S. *et al.* Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Postgraduate medical journal, v. 96, n. 1142, p. 753-758, 2020.
- VARGHESE, G. M. *et al.* Clinical management of COVID-19. The Indian journal of medical research, v.151, n. 5, p. 401-410, 2020.
- VIEIRA, L.M.F.; EMERY, E.; ANDRIOLO, A. COVID-19: laboratory diagnosis for clinicians. An updating article. Sao Paulo Medical Journal, v. 138, p. 259-266, 2020.
- WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Who.int. Disponível em: <<https://covid19.who.int/>>. Acesso em: 28 mai. 2021.
- WIERSINGA, W. Joost *et al.* Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. Jama, v. 324, n. 8, p. 782-793, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. COVID-19 Clinical management. 2021. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/338882>>. Acesso em: 28 mai. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2020. Disponível em: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>> . Acesso em: 28 mai. 2021.

WU, R. *et al.* An update on current therapeutic drugs treating COVID-19. Current pharmacology reports, v. 6, n. 3, p. 56-70, 2020.

YANG, C. L. *et al.* Coronavirus disease 2019: a clinical review. Eur Rev Med Pharmacol Sci, v. 24, n. 8, p. 4585-96, 2020.

YÜCE, M.; FILIZTEKIN, E.; ÖZKAYA, K.G. COVID-19 diagnosis—A review of current methods. Biosensors and Bioelectronics, v. 172, p. 112752, 2021.

CDC, Ending Isolation and Precautions for People with COVID-19: Interim Guidance, Centers for Disease Control and Prevention, disponível em: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/duration-isolation.html>>, acesso em: 24 dez. 2021.



I SIMPÓSIO DE DOENÇAS
INFECCIOSAS DO APARELHO
RESPIRATÓRIO
Brasília - 2021

GUIA PRÁTICO DAS PRINCIPAIS
DOENÇAS INFECCIOSAS DO
APARELHO RESPIRATÓRIO

CAPÍTULO 2

VIROSES RESPIRATÓRIAS NOS ADULTOS

Palavras-chave

Transmissão; Vírus; Influenza; Viroses Respiratórias

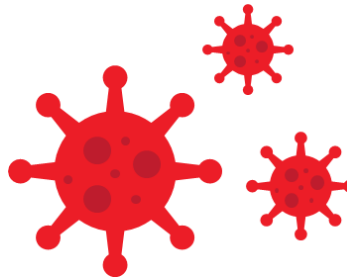
GABRIEL VICTOR SILVA PEREIRA¹
HENRIQUE METZKER FERRO¹
JULIANA SMIDT COSTA²
EDUARDA PAULA MARKUS XAVIER²
DR ANDRÉ AFONSO MACHADO COELHO³

1. Discente da Universidade de Brasília (UnB).
2. Discente do Centro Universitário de Brasília (UnICEUB).
3. Médico especialista em Infectologia pela Universidade Federal de São Paulo.

Realização:



AGENTES ETIOLÓGICOS



O Rhinovírus (RV), antes denominado Human rhinovirus (HRV), é o agente viral mais comum associado às infecções no aparelho respiratório superior. Tal patógeno pertence à família Picornaviridae e ao gênero *Enterovirus*. Este vírus de RNA, responsável pelo desenvolvimento do resfriado comum, é capaz de desenvolver quadros infecciosos mais graves em crianças. O RV abrange mais 100 sorotipos e é categorizado em diferentes espécies (RV A, RV B e RV C). O rinovírus mede de 25 a 30 nm de diâmetro e apresenta simetria icosaédrica. O genoma viral desse vírus é caracterizado pela fita simples de RNA de polaridade positiva não segmentado (+ssRNA) (LIMA, 2016).

O Human respirovirus, antes denominado **vírus da parainfluenza humana** (VPH ou HPIV), é um grupo de Paramyxoviridae, ou seja, é um grupo de vírus envelopado com genoma de RNA simples de sentido negativo, e é caracterizado por apresentar como forma de transmissão mais comum a propagação de gotículas no espirro ou na tosse. Esse vírus apresenta duas classificações: Respirovírus humano 1 e Respirovírus humano 3. Vale destacar que esse vírus possui três proteínas de membrana: hemaglutinina-neuraminidase (HN), a proteína de fusão (F), e a proteína da matriz. A HN reconhece glicoproteínas associadas ao ácido siálico da célula hospedeira, permitindo o reconhecimento e a ligação entre o vírus e a célula hospedeira. Já a proteína F, é responsável por fundir a membrana da célula hospedeira com o vírus. É importante ressaltar que os antigos parainfluenza 2 e 4 são, atual-

mente, denominados Human orthorubulavirus 2 e Human orthorubulavirus 4 (AMARAL, 2009; PARIS, 2012).

O Influenza vírus (FLUV) é um vírus da família Orthomyxoviridae e sua transmissão entre os humanos é relatada desde o início da civilização. Esse vírus possui duas proteínas principais: proteína da matriz (M) e nucleoproteína (NP), as quais são responsáveis por dividir o vírus em três gêneros (A, B e C). Além disso, na superfície desse agente viral, observam-se duas glicoproteínas (hemaglutinina e neuraminidase), as quais possuem vários sorotipos.

É importante destacar que existem 16 tipos de hemaglutinina e 9 tipos de neuraminidase. Tais glicoproteínas são utilizadas como critério de classificação para o Influenza A. O influenzavírus é um vírus envelopado, cujo envelope é constituído por lipídios, componentes derivados da célula do hospedeiro e proteínas virais (hemaglutinina e neuraminidase). Este agente viral é composto por fita simples de RNA genômico segmentado (8 segmentos de RNA, com exceção do gênero C, o qual apresenta 7 segmentos). Estes segmentos permitem maior variabilidade da espécie, decorrente da permutação entre os segmentos genômicos. Ademais, essa alta variabilidade está associada a fenômenos genéticos como *drift* (acúmulo de mutações) e *shift* (troca de segmentos). Tal agente viral é muito adaptável a diversos ambientes. Vale ressaltar que o Influenza A (IFA) é o tipo que possui maior variabilidade genética e, conseqüentemente, maior capacidade pandêmica (APLSCH *et al.*, 1995).

EPIDEMIOLOGIA E TRANSMISSÃO



Em relação ao rinovírus, aproximadamente 50% de todos os resfriados são causados por um de seus sorotipos. É importante destacar que não há grandes diferenças de incidência entre homens e mulheres. Contudo, a faixa etária de 19 a 59 anos aparenta ter a maior porcentagem de casos (45,7%), seguida pelo grupo de 0 a 4 anos (39%). A alta incidência dessa virose ocorre no outono e inverno (LIMA *et al.*, 2016).

Nos estudos referentes ao parainfluenza, não houve distinção de infecção entre os sexos. Em relação à idade, o HPIV1 é predominante nas crianças de 6 a 36 meses de vida, com maior prevalência no primeiro ano de vida. Vale destacar que o HPIV1 tem sido associado a 30% a 50% dos casos de crupe nos jovens. O HPIV3 possui uma incidência maior entre as crianças mais jovens. Já a infecção por Human orthorubulavirus 2 é mais recorrente entre crianças de 2 a 5 anos de idade, enquanto o Human orthorubulavirus 4, por ser mais raro, possui menor padrão de incidência, sendo associado a crianças mais velhas (AMARAL, 2009).

O Influenza vírus possui sazonalidade consolidada, sendo comum nos invernos de clima temperado e nas temporadas chuvosas do clima tropical. Nesse sentido, epidemias de influenza têm ocorrido em ciclos de 1 a 3 anos, de forma sistemática. Já as pandemias associadas a este agente viral têm ocorrido de forma despadronizada, geralmente com 30 a 40 anos de intervalo. Em relação à incidência, há uma suscetibilidade semelhante entre ambos os

sexos. Em relação à idade, todos estão propensos a se infectar, no entanto, o desenvolvimento dos sintomas podem ser mais graves em idosos, mulheres grávidas, crianças e alguns grupos de pessoas com algumas comorbidades (AMARAL, 2009; PARIS, 2012).

As vias de transmissão dos vírus respiratórios incluem contato direto com secreções de vias aéreas, objetos contaminados e gotículas de secreção transportadas pelo ar. Alguns fatores podem aumentar a transmissão dos vírus respiratórios, como o tempo de exposição, contato próximo, aglomeração de pessoas e falta de imunidade preexistente. A infectividade geralmente irá preceder o surgimento dos sintomas clínicos (DALCIN, 2009).

O rinovírus, principal causador do resfriado comum, é transmitido por meio da inalação de gotículas no ar ou por contato direto das mãos com a pele contaminada do paciente e superfícies ambientais, seguido da autoinoculação na mucosa conjuntiva ou nasal. As infecções são mais comuns onde há maior aglomeração de pessoas, como em transportes públicos, ambientes de trabalho e estudo (DOLIN, 2007).

A transmissão do vírus influenza ocorre desde 24 horas antes até 7 dias (em adultos) a 14 dias (em crianças) após o início dos sintomas, ou desde 24 horas antes do início até 24 horas depois de cessar a febre. Em geral, a quantidade de vírus eliminado pelo paciente infectado se correlaciona com a intensidade da temperatura corpórea registrada (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

O modo de transmissão por contato com secreções de vias aéreas do indivíduo infectado é o mais comum, podendo ocorrer por inalação de gotículas de aerossol eliminadas pelo doente ao tossir, espirrar e falar. O vírus da influenza, em particular, pode ser disseminado por distâncias maiores através de partículas com o diâmetro $<5 \mu\text{m}$. A transmissão indireta se dá principalmente pelo contato com as mãos infectadas com secreções (BEIGEL, 2008).

Os vírus parainfluenza seguem as mesmas vias de transmissão que os vírus influenza, ocorrendo principalmente, por meio do contato direto com secreções respiratórias ou via inalação de gotículas. O vírus é eliminado nas secreções respiratórias de pacientes infectados durante aproximadamente uma semana, podendo variar de acordo com a idade, gravidade da infecção e número de infecções prévias (BEIGEL, 2008).

QUADRO CLÍNICO



INFLUENZA

A infecção gerada por FLUV das espécies A, B ou C, causa uma gripe após um período de incubação que varia de 5 a 24 dias. No segundo ou terceiro dia após a infecção, costuma-se surgir febre e o acometimento do sistema respiratório inferior se intensifica, produzindo sintomas como tosse com catarro e miastenia que podem durar até 2 semanas. Podem surgir também: obstrução nasal, faringite e conjuntivite. Principalmente cerca de 6 a 24 horas após o início dos sintomas, pode-se desencadear pneumonia grave com taquipneia, cianose, taquicardia, hipotensão e febre alta, podendo levar à hipóxia e morte. Além disso, há a associação da infecção por influenza com os quadros de encefalopatia gripal, confusão, psicose, delírio e coma, além de encefalite pós-gripal e encefalite letárgica. As complicações por infecção pelos FLUV podem surgir na forma de bronquite, pneumonia, laringotraqueobron-

quite, sinusite, enterite, conjuntivite, bronquiolite e miocardite, sendo maior o risco de sua ocorrência em pacientes imunocomprometidos e idosos, especialmente aqueles com doença cardiopulmonar (STAPENHORST, 2018).

RINOVÍRUS

O Rinovírus é um dos agentes virais mais prevalentes no desencadeamento de quadros de doença pulmonar obstrutiva crônica e asma em crianças, com evolução de quadros de bronquite crônica e fibrose cística; além de quadros de rinite e sinusite, que também são possíveis por essa infecção. Por se instalar no sistema respiratório superior, pode causar quadros de resfriado comum em um período de 1 a 2 dias após a infecção (são responsáveis por 50% dos quadros clínicos de resfriado).

Os sinais e sintomas da infecção têm início gradual com dor de garganta, coriza intensa, congestão nasal, tosse e rouquidão, febre vari-

ável e, de forma menos rotineira, mialgia, mal-estar e cefaleia. A doença tem duração típica de aproximadamente 7 dias, contudo, alguns sintomas podem permanecer por até 14 dias (KORSMAN *et al.*, 2014).

PARAINFLUENZA

O vírus da parainfluenza HPIV-3, é o principal agente etiológico da bronquite e pneumonia, já o HPIV-4 está envolvido com infecções brandas do sistema respiratório superior, em crianças. O período de incubação pode variar de 2 a 6 dias, geralmente, a infecção primária se manifesta com coriza e laringite, normal-

mente com algum grau de bronquite e febre baixa.

Quando o vírus atinge o sistema respiratório superior, podem ocorrer quadros de resfriado caracterizados por início gradual de congestão nasal, coriza, dor de garganta, tosse e rouquidão, apresentando febre variável e, com menor frequência, mal-estar, mialgia e cefaleia. As consequências das infecções por HPIV podem ser mais sérias em crianças nos primeiros meses de vida, até os 5 anos. Em jovens e adultos, a infecção se manifesta como um resfriado comum com ou sem tosse e febre (OLIVEIRA *et al.*, 2015).

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO



A maior parte das infecções do trato respiratório no adulto são causadas por vírus e são doenças geralmente de pouca gravidade e com uma apresentação clínica normalmente autolimitada. Dessa forma, a realização de um diagnóstico etiológico é importante principalmente para diferenciar entre uma infecção viral e uma infecção bacteriana, uma vez que essa identificação impactará diretamente no manejo da doença. É importante destacar que há uma prescrição desnecessária de antibióticos para muitos quadros que em realidade são de infecções virais, e que esse uso exagerado tem consequências sérias como o aumento de morbidade, resistência aos medicamentos antimicrobianos, diarreia por *Clostridioides difficile* (anteriormente chamado de *Clostridium difficile*) e en-

tre várias outras (DALCIN, 2009; MARQUES, 2008).

O diagnóstico propriamente dito das viroses respiratórias no adulto é basicamente clínico, a partir da identificação sindrômica do quadro apresentado pelo paciente, sendo que na grande maioria dos casos não é necessária a pesquisa e definição do agente etiológico, mas apenas a diferenciação entre um quadro viral e bacteriano. A busca pelo agente viral é determinada pela condição clínica do paciente, desde a gravidade que se encontra, como também das comorbidades que apresenta e que podem afetar o prognóstico do caso (DALCIN, 2009; MARQUES, 2008).

Deve-se destacar que pode-se solicitar exames complementares como hemograma, procalcitonina (PCT), PCR e exames de imagem,

os quais, em conjunto com o quadro clínico do paciente, podem ajudar na distinção entre um quadro viral e um quadro bacteriano (HENRIQUEZ, 2016; ODERMATT, 2017). Para o diagnóstico etiológico existem diversos tipos de exames, como por exemplo testes rápidos para Influenza e Vírus Sincicial Respiratório (VSR), que são realizados por imunocromatografia; além de testes moleculares, como a PCR (Polymerase Chain Reaction), realizada pela marca GeneXpert; e como os painéis moleculares para vírus respiratórios, que são capazes de identificar inúmeros patógenos e que podem ser coletados do escarro, por *swab* em nasofaringe e orofaringe, por aspirado traqueal e também lavado brônquico em pacientes que estão intubados. Sendo assim, os testes rápidos apresentam uma menor sensibilidade do que os testes moleculares (DALCIN, 2009).

Os testes diagnósticos, em geral, são reservados para as situações que identificar o patógeno modifique o tratamento clínico, uma vez que o tratamento orientado das infecções respi-

ratórias virais é o tratamento de suporte direcionado para os sintomas apresentados pelo paciente, como analgésicos, antitérmicos, lavagem nasal com soro fisiológico, além de medidas gerais como hidratação, repouso, alimentação adequada e atenção a sinais e sintomas de alarme como febre alta, dispneia, sintomas persistentes por mais de 10 dias, entre outros. É preciso salientar que os fármacos antibacterianos são ineficazes contra as infecções virais e que em geral não é recomendada profilaxia contra infecções bacterianas secundárias. Os medicamentos antivirais podem ser indicados para situações específicas e de maior gravidade como contra Influenza, com o oseltamivir e o zanamivir, e com a ribavirina em certos pacientes imunocomprometidos com infecção decorrente de VSR. Por fim, vale destacar que o tratamento de suporte nos casos mais graves, pode incluir oxigenoterapia, uso de ventilação mecânica, broncodilatadores, e dentre outros, sendo que em alguns casos pode-se usar corticóides (DALCIN, 2009; LITTLE, 2013).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMARAL, Larissa Morais Bomilcar do. Epidemiologia e caracterização molecular do Vírus Parainfluenza Humano 1, 2 e 3 em crianças menores de 5 anos de idade atendidas no Hospital Universitário em 2007, São Paulo-Brasil. 2009. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.
- APALSCH, Ann M. *et al.* Parainfluenza and influenza virus infections in pediatric organ transplant recipients. *Clinical infectious diseases*, v. 20, n. 2, p. 394-399, 1995.
- DALCIN, Paulo de Tarso Roth Denise Rossato Silva. "Infecções Virais do Trato Respiratório Viral Infections of the Respiratory Tract." BEIGEL, J. H. Influenza. *Crit Care Med*, v. 6, p. 2660-2666, 2008.
- DOLIN R. Common viral respiratory infections and severe acute respiratory syndrome (SARS). In: FAUCI, A.S. *et al.* Harrison's Principles of Internal Medicine. 17 ed. Philadelphia: MacGraw-Hill, 2007.
- HENRIQUEZ, Kelsey M. *et al.* Procalcitonin levels in acute respiratory infection. *Viral immunology*, v. 29, n. 2, p. 128-131, 2016.
- LIMA, Stéphaney Teixeira *et al.* . Epidemiologia molecular de cepas de rinovírus humano circulantes na Cidade de Belém, Estado do Pará, Brasil. *Rev Pan-Amaz Saude, Ananindeua* , v. 7, n. esp, p. 159-165, dez. 2016
- LITTLE, Paul *et al.* Ibuprofen, paracetamol, and steam for patients with respiratory tract infections in primary care: pragmatic randomised factorial trial. *Bmj*, v. 347, 2013.
- MARQUES, T.C. *et al.* Erros de administração de antimicrobianos identificados em estudo multicêntrico brasileiro. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas/Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 44, n. 2, p. 305-314, 2008.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). Influenza: aprender e cuidar sem banalizar nem superestimar. *Vademecum simplificado*: 2010. Belo Horizonte (MG); 2010.
- ODERMATT J, *et al.* Effects of procalcitonin testing on antibiotic use and clinical outcomes in patients with upper respiratory tract infections. An individual patient data meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2017 Nov 27;56(1):170-177.
- Oliveira S N S D, Villela R M T, Dutra W M. Vírus. *Virologia Humana*. 2015; 3ª edição; 598. Vírus respiratórias. *Virologia*. 2014, 1ª edição; 219.
- PARIS, Fernanda de. Epidemiologia dos vírus respiratórios e avaliação das características genéticas do vírus sincicial respiratório entre crianças atendidas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. 2012.



I SIMPÓSIO DE DOENÇAS
INFECCIOSAS DO APARELHO
RESPIRATÓRIO
Brasília - 2021

GUIA PRÁTICO DAS PRINCIPAIS
DOENÇAS INFECCIOSAS DO
APARELHO RESPIRATÓRIO

CAPÍTULO 3

PNEUMONIAS: ADQUIRIDA NA COMUNIDADE E HOSPITALAR

Palavras-chave:

Pneumonia Adquirida na Comunidade; Pneumonia Nosocomial; Infecção Pulmonar; Derrame Parapneumônico

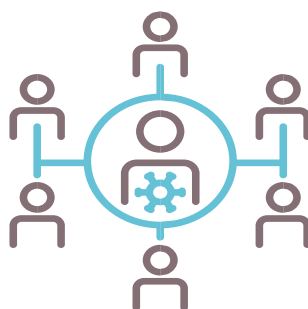
MATEUS NOGARA STÁBILE¹
JONATHAN ANDRADE DOS SANTOS¹
PAULA HELBOURN BASTOS¹
MARCOS HEITOR ROCHA DOS REIS DUQUE¹
MARCOS IGOR ALBANAZ VARGAS²
MATEUS COELHO PAIVA²
MARIA CAROLINA FAGUNDES RODRIGUES²
DR^a VALÉRIA PAES LIMA³

1. Discente da Universidade de Brasília (UnB).
2. Discente Centro Universitário de Brasília (UniCEUB).
3. Médica e professora de Infectologia da Universidade de Brasília.

Realização:



PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE



EPIDEMIOLOGIA E AGENTES ETIOLÓGICOS

A Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC) representa grande diversidade de agentes etiológicos, em que figuram bactérias, fungos, vírus e protozoários, embora a grande maioria dos casos esteja relacionada a um grupo pequeno de patógenos, com destaque para a *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, a *Staphylococcus aureus* e bacilos Gram-negativos, a exemplo da *Klebsiella pneumoniae* e da *Pseudomonas aeruginosa*, os chamados microrganismos “típicos” (JAMESON, 2020.).

Mas, são também agentes etiológicos da PAC, o *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, espécies de *Legionella*; bem como os vírus respiratórios, como influenza, os adenovírus, metapneumovírus humano e os vírus sinciciais respiratórios, todos denominados “atípicos”, em razão da menor incidência desses patógenos na manifestação do quadro de pneumonia (JAMESON, 2020). Além disso, na atualidade, destacam-se, claro, os coronavírus causadores da Covid-19 e aqueles responsáveis pela síndrome respiratória aguda grave (SRAG) e pela síndrome respiratória do Oriente Médio (SROM); e, as cepas de MRSA (*Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina) adquiridas na comunidade.

A população de vírus é responsável por grande parte dos casos de pacientes hospitali-

zados, sendo os mais comuns influenza, parainfluenza e vírus sincicial respiratório.

Sabe-se que a frequência e a importância dos patógenos atípicos têm implicações terapêuticas significativas, visto que apresentam resistência aos antimicrobianos β -lactâmicos, e, portanto, devendo ser tratados com macrolídeos; entretanto, não é incomum a impossibilidade de caracterização do patógeno entre etiológico propriamente dito, copatógeno ou simplesmente colonizador. Ainda, em cerca de 1 a 10% dos casos de PAC, polimicrobiana, os agentes etiológicos comumente consistem em uma combinação de patógenos típicos e atípicos (JAMESON, 2020).

Já as pneumonias causadas por anaeróbios, são geralmente complicadas por formação de abscessos, empiemas importantes ou derrames parapneumônicos (GOLDMAN & SCHAFFER, 2014). Em vistas à dificuldade em determinação da etiologia, a análise dos fatores de risco permite uma sugestão mais direcionada para a identificação.

Acerca da epidemiologia, no ano de 2007, tinha-se que a PAC representava a segunda maior causa de óbitos em crianças menores de 5 anos; bem como conferia necessidade à internação a cerca de 7 a 13% dos casos, em nível global (SBPT, 2007).

Em 2011, foi responsável por 731.827 internações de pacientes de todas as idades, com total de 44.771 óbitos, sendo a maioria nos pacientes com idade inferior a 4 anos ou superior a 60 anos, no Brasil. Já nos Estados Unidos, le-

vou a mais de 500.000 admissões hospitalares em 2009 (GOLDMAN & SCHAFFER, 2014).

Os patógenos mais comuns são distribuídos de acordo com a gravidade da pneumonia e consequente local de tratamento; e então, pela etiologia e a gravidade da PAC, os pacientes podem ser categorizados de acordo com o local de tratamento: ambulatorial, enfermaria e uni-

dade de terapia intensiva (GOLDMAN & SCHAFFER, 2014).

São estabelecidos como fatores de risco para a PAC, em especial na infância: desnutrição; baixa idade; comorbidades; baixo peso ao nascer; frequentar creches; presença de sibilos e pneumonias prévia; ausência de aleitamento materno; e vacinação incompleta (SBPT, 2007).

TRANSMISSÃO E QUADRO CLÍNICO



A pneumonia adquirida na comunidade (PAC) é uma infecção aguda do parênquima pulmonar que o paciente adquire na comunidade (MAGALHÃES, 2017), por meio de bactéria ou fungo, principalmente o *S. pneumoniae* e/ou transmitida, principalmente, pelo ar, saliva, secreções e transfusão de sangue (FIOCRUZ, 2021). É considerada adquirida na comunidade quando ela se manifesta clinicamente na comunidade, isto é, fora do ambiente hospitalar, ou ainda quando as manifestações ocorrem em até 48 horas após internação hospitalar (MAGALHÃES, 2017).

As características clínicas variam de nenhum sintoma a desconforto grave com insuficiência respiratória, e as consequências clínicas podem se desenvolver de forma aguda, subaguda ou lenta (MANDELL, 2019). Desse modo, o quadro clínico da PAC é caracterizado, habitualmente, como o de uma doença aguda, com sintomas e sinais de início recente,

de leves a intensos em severidade, sendo mais frequentes:

- Tosse: inicialmente pode ser seca, tornando-se produtiva de secreção mucoide ou purulenta, por vezes com sangue;
- Dor torácica: tipo pleurítica, localizada, com exacerbação com inspiração. Pode estar ausente ou ser referida no abdome (quando a pneumonia afeta a base pulmonar);
- Dispneia: é marcador de gravidade da pneumonia;
- Febre: pode estar ausente em idosos e imunossuprimidos;
- Adinamia e sintomas gerais como sudorese, anorexia, etc.

É importante observar que, em idosos, alterações do nível de consciência, associados ou não à febre ou à descompensação de patologia prévia (insuficiência cardíaca, diabetes), podem ser as únicas manifestações.

Ao exame clínico, observam-se estertores crepitantes localizados ou sinais de síndrome de condensação pulmonar completa (menos

frequente). Quando há derrame pleural associado, observam-se as alterações sindrômicas relacionadas (CHAUVET, 2010).

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO



A pneumonia adquirida na comunidade (PAC) tem um quadro muito inespecífico, apresentando febre $>37,8^{\circ}\text{C}$, sudorese noturna, taquicardia e expectoração purulenta, por conta disso, é necessário o auxílio de exames de imagem, sendo o raio x de tórax o exame mais disponível para investigação (SILVA, 2012).

A radiografia de tórax, com incidências posteroanterior e de perfil, deve ser feita em todo paciente com suspeita de PAC, para que seja possível identificar condições coexistentes, como obstrução brônquica, empiema e derrame pleural (SILVA, 2012).

Acometimento multilobular com infiltrado de surgimento repentino ou presença de cavitações, podem sugerir maior mortalidade e morbidade, porém o achado de consolidações de forma isolada, não é suficiente para confirmar o diagnóstico (SILVA, 2012).

O exame radiológico não é utilizado para definir a etiologia, porém quando há condensações com cavitações, pode sugerir a presença de *S. aureus*, anaeróbios, germes gram-negativos ou tuberculose (CHAUVET, 2010).

A tomografia computadorizada do tórax também pode ser utilizada, sendo um exame de maior custo, porém mais sensível e que melhor avalia a presença de complicações como derrames e abscessos, bem como diagnósticos diferenciais (CHAUVET, 2010).

EXAMES LABORATORIAIS

O Hemograma é o exame mais solicitado, podendo apresentar leucocitose com desvio à esquerda. A leucopenia pode estar associada a um pior prognóstico.

A saturação periférica de oxigênio deve ser verificada, para verificar a gravidade e necessidade da administração de oxigênio (SILVA, 2012).

A abordagem terapêutica deve ser iniciada de imediato, e a nível ambulatorial não costuma ser realizada a investigação do patógeno (SILVA, 2012).

Hemoculturas são realizadas em pacientes graves e/ou com necessidade de internação hospitalar, ou não responsivos ao tratamento. No entanto, são positivas em apenas 10-20% dos casos (SILVA, 2012).

Outros exames, como a proteína C reativa e procalcitonina, apoiam na avaliação quanto à probabilidade de etiologia bacteriana e também na avaliação da resposta terapêutica.

A investigação para infecção viral associada deve ser realizada sempre que possível. Estão disponíveis painéis moleculares multiplex, que investigam na amostra respiratória a presença de vários tipos de vírus respiratórios. Em muitos casos de infecção viral o tratamento instituído será sintomático, no entanto no caso de

pneumonia por influenza, pode ser avaliado o uso de oseltamivir e também há recomendações específicas para pacientes portadores de Covid-19 (exemplo: anticoagulação e uso de corticoides, especialmente nos casos moderados a graves).

Para auxiliar o médico sobre a tomada de decisão de internação ou não, foi estabelecido critérios de EWIG, facilitando assim a escolha de antibióticos (**Figura 3.1**).

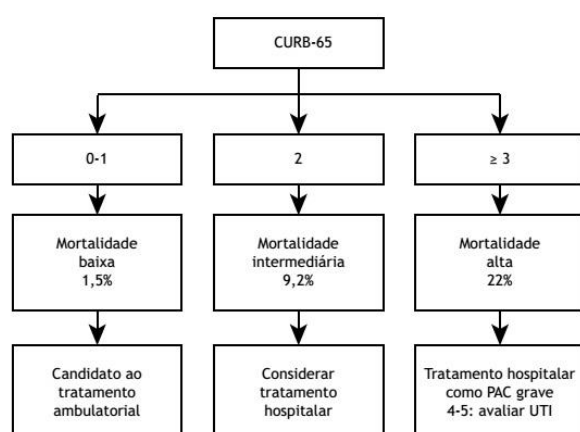
Figura 3.1 Critérios de EWIG

- Critérios maiores: a presença de um critério indica a necessidade de UTI
 - ♦ Choque séptico necessitando de vasopressores
 - ♦ Insuficiência respiratória aguda com indicação de ventilação mecânica
- Critérios menores: a presença de dois critérios indica a necessidade de UTI
 - ♦ Hipotensão arterial
 - ♦ Relação da PaO_2/FiO_2 menor do que 250
 - ♦ Presença de infiltrador multilobulares

Fonte: CHAUVET, 2010.

Outro escore bastante utilizado é o escore de CURB-65 (C - Confusão mental; U; ureia >50 mg/dL; R - Frequência respiratória >30 ciclos/min; B - Pressão arterial sistólica <90 mmHg ou diastólica <60 mmHg e Idade >65 anos), conforme **Figura 3.2**.

Figura 3.2 Escore CURB-65



Fonte: CÔRREA, 2018.

O tratamento deve ser iniciado imediatamente, mesmo antes do resultado da hemocultura, a nível laboratorial, a avaliação do paciente nas primeiras 48h e 72h é essencial, sendo esse o período crítico da evolução da doença (SILVA, 2012).

A hidratação adequada, assim como uso de anti-inflamatórios não esteroidais/analgésicos, são benéficos para o controle da dor pleurítica, caso esteja presente (SILVA, 2012).

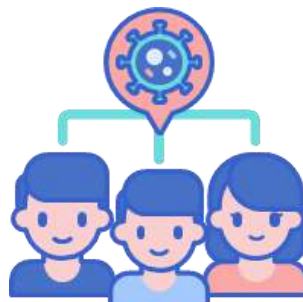
O uso de cefalosporina de terceira ou quarta geração com macrolídeos é indicado para iniciar a terapia em pacientes hospitalizados, com doença moderada, que não precisam de internação (SILVA, 2012). Um protocolo de tratamento pode ser melhor visualizado na **Tabela 3.2**.

Tabela 3.2 Tratamento de pacientes ambulatoriais com Pneumonia Adquirida na Comunidade

Tratamento de pacientes ambulatoriais	Duração, dias
<i>Sem comorbidades, sem uso recente de antibióticos, sem fator de risco para resistência, sem contraindicação ou história de alergia a essas drogas</i>	
Amoxicilina ou amoxicilina + ácido clavulânico ou macrolídeos: azitromicina ou claritromicina	7 3-5 7
<i>Com fatores de risco, doença mais grave, uso recente de antibióticos</i>	
B-lactâmico + macrolídeo	5-7
<i>Em caso de alergia a β-lactâmicos/macrolídeos</i>	
Moxifloxacino ou levofloxacino ou gemifloxacino	5-7
<i>Tratamento de pacientes internados em enfermaria</i>	
Cefalosporinas de terceira geração (ceftriaxona ou cefotaxima ou ampicilina/subactam + um macrolídeo (azitromicina ou claritromicina) ou Cefalosporina de terceira geração (ceftriaxona ou cefotaxima) ou amoxicilina + ácido clavulânico ou Levofloxacino ou moxifloxacino ou gemifloxacino em monoterapia	7-10 7-10 7-10
<i>Tratamento de pacientes internados em UTI</i>	
Cefalosporina de terceira geração (ceftriaxona ou cefotaxima) ou ampicilina/subactam + um macrolídeo (azitromicina ou claritromicina) ou Cefalosporina de terceira geração (ceftriaxona ou cefotaxima) + quinolona respiratória	7-14
Terapia alvo-específica	
<i>Pneumococo resistente à penicilina</i>	
<u>Não grave:</u> β -lactâmico em alta dose (amoxicilina 3 g/dia ou amoxicilina + ácido clavulânico 4 g/dia; alternativas: ceftriaxona, cefotaxima, cefepima ou ceftarolina) + macrolídeo ou fluoroquinolona respiratória	5-7
<u>Grave:</u> ceftriaxona, cefotaxima, cefepima ou ceftarolina	7-10
<i>Staphylococcus aureus resistente a meticilina: adquirida na comunidade</i>	
Clindamicina ou linezolida ou vancomicina	7-21
<i>S. aureus resistente a meticilina</i>	
Linezolida ou vancomicina	7-21
<i>Enterobactérias produtoras de betalactamase de espectro estendido</i>	
Ertapenem	7-14
<i>Pseudomonas spp.</i>	
Fluoroquinolonas antipseudomonas, piperacilina/tazobactam, meropenem, polixina B (monoterapia ou terapia combinada)	10-14
<i>Pacientes com suspeita de pneumonia aspirativa</i>	
<u>Pneumonia aspirativa:</u> quinolonas ou cefalosporina de 3ª geração	7-10
<u>Aspiração de conteúdo gástrico, pneumonia necrosante, abscesso pulmonar ou doença periodontal grave:</u>	
B-lactâmico + inibidor de betalactamase, piperacilina-tazobactam, clindamicina ou moxifloxacina	7-21

Fonte: CÔRREA, 2018.

PNEUMONIA NOSOCOMIAL



EPIDEMIOLOGIA E AGENTES ETIOLÓGICOS

A pneumonia nosocomial ou pneumonia adquirida em hospital (HAP) se caracteriza como a forma de infecção cujos sintomas se manifestam após mais de 2 dias (>48 horas) da admissão ao hospital ou até 14 dias após a alta hospitalar.

Em termos epidemiológicos, as HAP representam de 13 a 18% de todas as infecções nosocomiais, com incidência mais frequente em pacientes submetidos à ventilação invasiva (o risco aumenta de 6 a 20 vezes em comparação com pacientes não ventilados) (SKRICKOVÁ, 2017). Quanto à letalidade, verificam-se algumas variações acerca desses dados, porém uma metanálise relata uma taxa de 10 a 47% (GROßMANN *et al.*, 2020). Os principais fatores de risco gerais incluem idade avançada, multimorbidade, estado de rebaixamento do ní-

vel de consciência, vítimas de aspiração de grande volume de secreção, condição oral deficiente, doença pulmonar preexistente (em especial os portadores de DPOC), imunossupressão, uso prévio e indiscriminado de antimicrobianos, presença de sonda gástrica, trauma grave, broncoscopia recente e cirurgias torácicas prévias (OLIVEIRA, 2011).

A determinação dos agentes etiológicos de HAP depende principalmente do tempo de internação do paciente, dos padrões locais de resistência hospitalar e de sua condição e caráter do tratamento. De modo geral, o espectro de organismos causadores desse tipo de pneumonia inclui bacilos Gram-negativos aeróbios, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Enterobacter spp.*, e cocos Gram-positivos, como *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae* (LANKS, 2019).

TRANSMISSÃO E QUADRO CLÍNICO



A pneumonia hospitalar é caracterizada como aquela que se instala a partir de 48 horas de uma internação. A infecção depende do al-

cance do patógeno às vias respiratórias inferiores, que decorre principalmente da inalação de aerossóis contaminados e aspiração de secre-

ção da orofaringe. Para que isso ocorra, ele precisa vencer os mecanismos de defesa do sistema respiratório, como a tosse, imunidade humoral e celular (FRANCO; PEREIRA; TORRES, 1998).

O contato com esses micro-organismos pode se dar através de dispositivos utilizados no ambiente hospitalar, como sondas, tubos e outros fômites, além do contato direto entre pacientes, ou por intermédio de profissionais de saúde. Ademais, o uso de cânula endotraqueal pode aumentar o risco de infecção, pois mantém as cordas vocais abertas e facilita a aspiração.

A pneumonia nosocomial pode apresentar sinais e sintomas semelhantes aos da pneumonia adquirida na comunidade, como febre, tosse com expectoração purulenta, dispneia, mal-estar, taquipneia, dor no peito, cefaleia, odinofagia, hemoptise e astenia (FRANCO; PEREIRA; TORRES, 1998). Algumas manifestações sistêmicas também podem estar presentes, como mialgia, artralgia e síndrome diarreica.

Quando se trata de infecções em UTIs, o quadro pode ser mais grave, com febres mais altas, taquipneia mais intensa (frequência respiratória superior a 35irpm), cianose e hipoten-

são diastólica e/ou sistólica. Ainda, dependendo da gravidade, e em especial nos casos de sepse, outros sistemas podem ser afetados: o renal, com quadros de oligúria; o cardíaco, com arritmias e isquemia; o hepático, com hepatite e necrose; e o neurológico, com desorientação.

Por fim, como apontado por Franco; Pereira; Torres (1998), alguns pacientes podem desenvolver um quadro clínico com particularidades:

- Pacientes idosos: podem apresentar tosse débil e ausência de febre. Nesses doentes, os sintomas de confusão mental, anorexia e piora súbita de comorbidade prévia podem ser frequentes.
- Pacientes imunocomprometidos: os efeitos podem variar de acordo com a suscetibilidade individual e o agente etiológico, mas os quadros costumam ser mais severos, com grau e extensão da doença mais avançados. É necessário ter atenção, pois o quadro pode progredir muito mais rapidamente.
- Pacientes com DPOC: nesses pacientes haverá uma piora da insuficiência respiratória e tosse, com mudança nas características do escarro.

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO



DIAGNÓSTICO

O diagnóstico clínico das pneumonias nosocomiais é um desafio. Em pacientes que estão internados, o diagnóstico de pneumonia

bacteriana hospitalar é muito frequente e o seu correto diagnóstico implica de maneira relevante no prognóstico da doença (SCHWARTZMANN, 2010). Ademais, faz-se necessário ferramentas diagnósticas que

possibilitem o diagnóstico correto e a discriminação com outras patologias, evitando, assim, o uso incorreto de antibióticos e até mesmo o erro diagnóstico, como acometimento pulmonar de outros tipos de infecções ou outras condições clínicas como Trombo Embolismo Pulmonar e atelectasia.

Os seguintes critérios podem ser usados para o diagnóstico de pneumonias hospitalares:

1. Duas ou mais radiografias de tórax com pelo menos uma das seguintes alterações: novo ou progressivo e persistente infiltrado pulmonar, consolidação ou cavitação (TABLAN, 2004);

2. Pelo menos uma das seguintes alterações clínicas: febre $>38^{\circ}\text{C}$ sem outra causa relacionada, leucopenia <4000 ou leucocitose ≥ 12.000 , alteração no nível de consciência em pacientes >70 anos sem outro fator relacionado. Pelo menos dois dos seguintes fatores: início de expectoração purulenta, ou alteração na característica da expectoração, ou aumento na quantidade de secreção respiratória ou na necessidade de aspiração. Início ou piora de tosse, dispneia ou taquipneia (TABLAN, 2004);

3. Ausculta pulmonar compatível. Piora da troca gasosa, definida como $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 240$, aumento da necessidade de oxigênio ou necessidade de ventilação não-invasiva (TABLAN, 2004);

4. Investigação microbiológica: hemocultura, cultura de aspirado traqueal ou LBA (em pacientes intubados) (TABLAN, 2004);

5. Além disso, os pacientes devem ser avaliados quanto à gravidade da pneumonia, outras condições clínicas associadas, e exclusão de outros sítios infecciosos. A radiografia beira-leito deve ser realizada sem fim diagnóstico, devido sua baixa qualidade, todavia se mostra funcional para a visualização de complicações como derrame pleural e cavitações. Por fim, devem ser obtidas duas amostras de hemocultura, gasometria arterial, hemograma completo e bioquímica completa que, junta-

mente com demais parâmetros clínicos, auxiliam na definição da gravidade e qual a melhor escolha de esquema terapêutico (TABLAN, 2004).

TRATAMENTO

No que diz respeito ao tratamento, devem ser levados em conta critérios de gravidade clínica e classificação de acordo com o tempo de início do quadro (tratamento precoce inferior a 4 dias, e tardio superior a 5 dias). A partir desses critérios será escolhido o melhor esquema de antibioticoterapia, com escolha ou não de cobertura de germes multirresistentes na terapia empírica. A partir do resultado de culturas, o espectro de antibiótico deve ser reduzido e focado no germe responsável pela infecção (TABLAN, 2004).

Em decorrência da complexidade do tratamento, a melhor coisa a se fazer é focar na prevenção da pneumonia nosocomial. Medidas como lavagem de mãos, elevação de cabeceira no leito, retirada precoce de dispositivos invasivos (sondas e cateteres), fisioterapia respiratória, sentar o paciente fora do leito, dentre outras medidas).

DERRAME PARAPNEUMÔNICO (DPP)

Derrame parapneumônico é o derrame pleural exsudativo secundário a uma pneumonia. Classificado como não complicado (fluido do espaço pleural estéril); complicado (invasão do espaço pleural por algum microrganismo, diminuição dos níveis de glicose e pH, aumento de DHL no líquido pleural); e empiema (presença de franco pus no espaço pleural devido pneumonia) (LIMSUKON, 2018; STANGIE, 2020).

Os fatores de risco para DPP são extremos de idade, estado imunológico do paciente, pneumonia que requer hospitalização, Diabetes Mellitus (DM), bronquiectasia, Doença do re-

fluxo gastroesofágico (DRGE), alcoolismo. A clínica é semelhante ao da pneumonia: dor pleurítica, desconforto respiratório, febre, tosse, dispneia. No exame físico, há redução da ausculta pulmonar e do frêmito tóraco-vocal; som maciço à percussão e presença de egofonia (LIMSUKON, 2018; STANGIE, 2020).

O diagnóstico é clínico e associado a Rx de tórax; toracocentese guiada por USG (indicada nos DPP >10 mm); TC de tórax com contraste para avaliar espessamento pleural, loculações, parênquima pulmonar e mediastino (MARTINS, 2016).

O tratamento se baseia no suporte respiratório e hemodinâmico, e na administração, inicialmente empírica, de antibióticos. Em pacientes com DPP não complicada, o uso de anti-

bióticos costuma ser suficiente para resolução e, caso não haja melhora clínica em até 72 horas ou piora do quadro, devem ser feitos toracocentese e exames de imagem. Nos casos com líquido claro, cultura negativa e pH >7,2, a conduta é observação ou toracocenteses de repetição. Em contrapartida, nos casos em que o líquido pleural apresenta pus, cultura positiva ou pH <7,2, há indicação de drenagem pleural e, caso não haja resposta, uso de fibrinolíticos e subsequente abordagem cirúrgica. Vale ressaltar que a evolução do derrame pleural, ativa uma cascata de coagulação, a qual diminui a fibrinólise e aumenta o depósito de fibrina, resultando nas loculações e espessamento pleural (MARTINS, 2016; MARCHI, 2006).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CHAUVET, P. C. *et al.* Pneumonia adquirida na comunidade. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*, v. 9, n. 2, p. 38-45, 2010.
- CÔRREA, R. A. *et al.* Recomendações para o manejo da pneumonia adquirida na comunidade. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 4, n. 5, p. 405-424, 2018.
- DE MAGALHÃES, A. C. *et al.* Vacinação contra pneumonia em pacientes idosos portadores de comorbidades: análise do impacto do esquema de vacinação antipneumocócica nos pacientes com mais de 60 anos. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, v. 15, n. 1, p. 33-38, 2017.
- Diretrizes brasileiras para tratamento das pneumonias adquiridas no hospital e das associadas à ventilação mecânica. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2007.
- FARIA, A. C.; CHAUVET, P.; COSTA, W. Pneumonia Adquirida na Comunidade. *Revista hospital Universitário Pedro Ernesto*, v. 9, n. 2, p. 17-29, 2010.
- GROßMANN, J. J. & SCHULZ-STÜBNER, S. Nosokomiale Pneumonien (Nosocomial pneumonia). Congresso de pneumologia de Berlim: doenças respiratórias infecciosas, v. 6, n. 6, p. 371-382, 2020.
- JAMESON, J. L. *Medicina Interna de Harrison*: 20ª Ed. Porto Alegre: AMGH, 2020.
- KALIL, I. Pneumonia: especialista esclarece sintomas e formas de prevenção. FIOCRUZ, 2021. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/pneumonia-especialista-esclarece-sintomas-e-formas-de-prevencao>> Acesso em: 24 mai. 2021.
- LANKS, C. W. *et al.* Community-acquired Pneumonia and Hospital-acquired Pneumonia. *Journal Medical Clinics of North America*, v. 103, n. 3, p. 487-501, 2019.
- LIMSUKON, A. Parapneumonic Pleural Effusions and Empyema Thoracis. *Medscape*, 2018. Disponível em: <<https://emedicine.medscape.com/article/298485treatment#d5>>. Acesso em: 26 mai. 2021.
- MANDELL, L. A.; NIEDERMAN, M. S. Pneumonia por aspiração. *New England Journal of Medicine*, v. 380, n. 7, p. 651-663, 2019.
- MARCHI, E.; LUNDGREN, F.; MUSSI, R. Derrame pleural parapneumônico e empiema. *Jornal brasileiro de pneumologia*, v. 32, n. 4, 2006.
- MARTINS, M. A. *et al.* Clínica Médica: doenças cardiovasculares, doenças respiratórias, emergências e terapia intensiva: 1ª Ed. São Paulo: Manole, 2016.
- OLIVEIRA, T. F. *et al.* Fatores associados à pneumonia nosocomial em indivíduos hospitalizados. *Revista da Associação Médica Brasileira da Universidade Estadual de Feira de Santana (BA)*, v. 57, n. 6, p. 630-636, 2011.
- SCHAFER, A. I. & GOLDMAN, L. *Cecil Medicina Interna*: 24ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.
- SCHWARTZMANN, P. V. *et al.* Pneumonia comunitária e pneumonia hospitalar em adultos. *Revista de Pneumologia da USP de Ribeirão Preto*, v. 43, n. 3, p. 238-248, 2010.
- SILVA, L. C. *et al.* *Pneumonia Princípios e Prática*: 1ª Ed. Artmed SA, 2012.
- SKRICKOVÁ, J. C. Nosokomiální pneumonie (Nosocomial pneumonia). *Vnitřní Lek.*, v. 7, n. 8, p. 518-526, 2017.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. Diretrizes brasileiras em pneumonia adquirida na comunidade em pediatria. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 33, n. 1, 2007.
- STANGIE, C. Management and prognosis of parapneumonic pleural effusion and empyema in adults. UpToDate, 2020. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/management-and-prognosis-of-parapneumonic-pleural-effusion-and-empyema-in-adults>>. Acesso em: 25 mai. 2021.
- TABLAN, O.C. *et al.* Healthcare infection Control Practices Advisory Committee. Centers for Disease Control and Prevention, v. 5, n. 3, p. 1-36, 2004.
- TORRES, B. S. & SANTA-CRUZ, R. C. Pneumonias hospitalares. *Revista Brasileira de Medicina*, v. 5, n. 5, p. 276-84, 1998.



I SIMPÓSIO DE DOENÇAS
INFECCIOSAS DO APARELHO
RESPIRATÓRIO
Brasília - 2021

GUIA PRÁTICO DAS PRINCIPAIS
DOENÇAS INFECCIOSAS DO
APARELHO RESPIRATÓRIO

CAPÍTULO 4

HIPERTENSÃO PULMONAR: ASPECTOS GERAIS

Palavras-chave

Hipertensão Pulmonar; Hipertensão Arterial Pulmonar; HIV; Vírus da Imunodeficiência Humana

JOANA SILVEIRA ENDRES¹

JÚLIA DE MIRANDA HAICK²

THIAGO GUEDES ASSIS DUTRA²

BRUNO CARRIJO RAMOS²

LARISSA RODRIGUES DE ALMEIDA REGO OLIVEIRA²

DR JEFFERSON FONTINELE E SILVA³

1. Discente da Universidade de Brasília (UnB).
2. Discente do Centro Universitário de Brasília (UnICEUB).
3. Médico pneumologista. Graduado pela Universidade Federal do Maranhão. Residência em clínica médica pela UNB. Residência em pneumologia pelo HBDF.

Realização:



EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO



Segundo dados europeus e norte-americanos, a hipertensão arterial pulmonar (HAP) é considerada uma doença rara, apresentando uma estimativa de 30 a 50 casos por milhão. Registros internacionais recentes na França e Escócia estimam a prevalência anual de HAP Grupo 1 entre 15 e 26 casos por milhão de habitantes. No registro francês observou-se que 75% dos pacientes apresentavam classes funcionais III ou IV no momento do diagnóstico e 40% dos pacientes apresentavam HAP idiopática ou familiar. Entretanto, ainda não existem dados nacionais sobre a prevalência da HAP. Está em andamento o Registro Nacional de Hipertensão Pulmonar, elaborado pelo Comitê Brasileiro de Hipertensão Pulmonar, formado pelas sociedades brasileiras de Cardiologia, Pneumologia e Tisiologia, e Reumatologia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Em condições de normalidade, a pressão arterial pulmonar (PAP) se apresenta em valores de 20/10, sendo a pressão arterial pulmonar média (PAPm) de 15 mmHg em repouso ao nível do mar. Diversos fatores podem contribuir para o aumento desse valor, como exercícios leves (provocando aumento da pressão para 30/13 [média 20] mmHg) e aumento da altitude (em uma altitude de 4500 metros, por exemplo, as pressões arteriais pulmonares normais em repouso são cerca de 38/14 [média 20] mmHg). Além disso, sabemos que a idade é um importante fator que deve ser considerado, já que a pressão arterial sistólica se eleva gradualmente de acordo com ela, sendo que cada aumento de 10 mmHg está associado a um risco 2,7 maior

de mortalidade (GOLDMAN & AUSIELLO, 2012).

A hipertensão arterial pulmonar idiopática, anteriormente chamada de hipertensão pulmonar primária, ocupa o grupo 1 da hipertensão pulmonar, sendo uma doença que afeta mais mulheres do que homens em uma proporção de 2:1. Essa patologia possui uma idade média de início de 37 anos, mas pode apresentar-se em qualquer idade. A prevalência da hipertensão arterial pulmonar é de 15 a 26 por milhão de pessoas. Já a hipertensão arterial pulmonar hereditária, é aquela que acontece em um contexto familiar. Desde 2000, houve grandes avanços no que diz respeito à compreensão da genética e genômica da hipertensão arterial pulmonar, embora haja muito o que se descobrir (MORRELL *et al.*, 2018).

Com base no conhecimento existente, cerca de 25-30% dos pacientes diagnosticados com HAP idiopática têm uma causa genética mendeliana subjacente para sua condição, e devem ser classificados como HAP hereditária (HAPH). Em cerca de 70% dos casos, a HAPH está relacionada com uma mutação no receptor de proteína morfogenética óssea tipo 2. Foram ainda identificadas mutações no receptor das cinases semelhantes à ativina do tipo 1 (ALK1), ou endoglin (ENG), em pacientes com hipertensão arterial pulmonar, que normalmente eram coexistentes com telangiectasia hemorrágica hereditária (GOLDMAN & AUSIELLO, 2012).

Ainda no grupo 1, podemos ter aumento da tensão arterial pulmonar induzida por toxinas ou medicamentos. Anfetaminas, meta-anfetaminas e L-triptofano provavelmente estão rela-

cionadas com o desenvolvimento de hipertensão arterial pulmonar, segundo alguns estudos observacionais. Associada a doenças do tecido conjuntivo, temos um dos tipos mais comuns de hipertensão arterial pulmonar do grupo 1, principalmente relacionada a esclerodermia. A prevalência da hipertensão arterial em pacientes com esta colagenose pode variar de 7 a 12%. Já em doenças como lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide, a hipertensão arterial pulmonar do grupo 1 é menos comum (GOLDMAN & AUSIELLO, 2012).

Apesar de a hipertensão arterial pulmonar ser uma complicação rara, ela pode ocorrer no contexto da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), com uma prevalência de 0,5%. Continuando no grupo 1, dois a 6% dos pacientes com hipertensão portal desenvolvem hipertensão arterial pulmonar, segundo parâmetros hemodinâmicos prospectivos, mas a razão para essa associação ainda não é bem entendida. Além disso, uma quantidade significativa de pacientes com shunts sistêmico-pulmonares não tratados, normalmente em função da doença cardíaca congênita, desenvolve hipertensão arterial pulmonar (GOLDMAN & AUSIELLO, 2012).

Quando existe uma exposição persistente da vasculatura pulmonar a aumentos do fluxo e da pressão sanguínea, observamos uma resistência vascular elevada. A síndrome de Eisenmenger, por sua vez, pode provocar uma inversão do fluxo através do defeito, com a formação de um shunt da direita para a esquerda. Temos ainda doenças que afetam diretamente a vasculatura pulmonar, como por exemplo, doença veno-oclusiva pulmonar e a hemangiomatose capilar pulmonar, que são doenças raras e que possuem apresentação semelhante à HAP, apesar de apresentarem um prognóstico particularmente ruim.

Em pacientes do grupo 2, o mecanismo relacionado ao aumento da pressão no leito pulmonar está relacionado a doenças do coração esquerdo, devido a um aumento passivo nas

pressões de enchimento do lado esquerdo do coração, mais especificamente na pressão do átrio esquerdo. Atualmente, esse tipo de hipertensão pulmonar é definido como hipertensão pulmonar pós-capilar por aumento da PAPm e da pressão de oclusão da artéria pulmonar. Na maioria dos casos, a HP-DCE (hipertensão arterial associada a doença do coração esquerdo) é uma consequência ou um biomarcador anormal de um distúrbio cardíaco subjacente. Assim, as doenças do ventrículo esquerdo ou a doença valvar, são responsáveis por causar um aumento da pressão atrial esquerda que é transmitida de forma retrógrada para a vasculatura pulmonar, havendo, normalmente, gradiente transpulmonar e resistência vascular pulmonar normais.

A partir do tratamento da doença do coração esquerdo, há redução das pressões de enchimento do coração esquerdo e, como consequência, uma redução das pressões das artérias pulmonares. Além disso, a estrutura e a função da circulação pulmonar podem ser ainda afetadas por mecanismos responsáveis por levar à remodelação arterial e venosa pulmonar. Assim, alguns pacientes com doença do coração esquerdo podem apresentar elevação da pressão da artéria pulmonar maior que o esperado para a pressão de enchimento do coração esquerdo, com um gradiente transpulmonar de mais de 12 mmHg e uma resistência vascular pulmonar de mais de 3 unidades de Wood. Essa diferença pode acontecer justamente em decorrência do aumento do tônus da artéria pulmonar ou remodelação vascular arterial pulmonar, na presença do aumento persistente da pressão de enchimento do coração esquerdo. Além disso, dados recentes sugerem que, em casos de insuficiência cardíaca, a gravidade da hipertensão pulmonar está relacionada com o espessamento da túnica íntima de veias e pequenas arteríolas (GOLDMAN & AUSIELLO, 2012).

As doenças pulmonares que cursam com hipóxia, por sua vez, provocam hipertensão pulmonar em pacientes do grupo 3. Como

exemplo de distúrbios que resultam em hipoxemia, temos doença pulmonar obstrutiva crônica, doença intersticial pulmonar e distúrbios respiratórios do sono, que normalmente resultam em uma elevação da pressão arterial pulmonar modesta, que passa a se apresentar em valores de, em média, 25 a 33 mmHg. Até 80% dos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica e fibrose pulmonar idiopática apresentam pressões elevadas da artéria pulmonar, segundo estudos ecocardiográficos. Cerca de 40 a 50% dos pacientes que possuem doença pulmonar parenquimatosa mais avançada, que são submetidos à avaliação para cirurgia redutora de volume ou transplante de pulmão, apresentam hipertensão pulmonar no momento do cateterismo cardíaco direito. Normalmente, as elevações da pressão arterial pulmonar são modestas. Elevações mais significativas acontecem em uma pequena proporção dos pacientes (VACHIÉRY *et al.*, 2018).

A HP associada à doença pulmonar crônica, está associada à redução da capacidade funcional, comprometimento da qualidade de vida, com maior necessidade de oxigênio e aumento do risco de mortalidade. A etiologia da hipertensão pulmonar associada a doenças pulmonares (HP-DPC) é bastante complexa e multifatorial, e existem diferenças nas sequelas patogênicas nas diversas formas de pneumopatias.

Assim, é muito importante considerar que a HP associada a doença pulmonar está claramente ligada a um estado funcional reduzido e piores resultados durante a realização de tratamentos. A prevalência de HP na DPOC (HP-DPOC), em geral, depende da gravidade da doença, bem como da definição de HP e também do método de avaliação diagnóstica. Já se sabe, ainda, que existem fatores genéticos específicos relacionados ao desenvolvimento de HP na DPOC. Vários estudos com espirometria em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica em estágio IV, realizados pela *Global Initiative for Chronic Obstructive*

Lung Disease (GOLD), demonstraram que até 90% dos pacientes possuem PAPm >20 mmHg, com a maioria variando entre 20 e 35 mmHg (NATHAN *et al.*, 2018).

Além disso, aproximadamente 1 a 5% dos pacientes com DPOC têm mPAP >3540 mmHg em repouso. Como resultado da perda da vascular pulmonar e da distensibilidade vascular e/ou capacidade de recrutamento dos vasos, mesmo exercícios moderados em pacientes com DPOC podem provocar um rápido aumento da mPAP. Curiosamente, as lesões vasculares em pacientes com HPDPOC são morfologicamente semelhantes às de HAP idiopática (HAPI). Além disso, foi previamente estabelecido que a presença de HP tem uma associação mais forte com mortalidade na DPOC do que o volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1) ou variáveis de troca gasosa. Já na fibrose pulmonar idiopática, foi relatada em 8-15% dos pacientes em investigação inicial, com maior prevalência em doença avançada (30-50%) e em estágio final (>60%).

Já os pacientes do grupo 4 possuem hipertensão pulmonar crônica tromboembólica e necessitam de tratamento bastante diferente. Aproximadamente 4% dos pacientes que sofreram embolia pulmonar aguda progridem para hipertensão pulmonar tromboembólica crônica. Apesar disso, metade das pessoas diagnosticadas com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica não têm um histórico conhecido de uma embolia pulmonar aguda. Aqueles pacientes que possuem repercussões significativas relacionadas com o trombo, podem necessitar de tromboendarterectomia pulmonar, um procedimento curativo para este distúrbio.

Por fim, a hipertensão arterial pulmonar do grupo 5 é caracterizada por apresentar diversas formas, com etiologia não clara ou multifatorial. Entre estas condições, estão presentes inúmeras doenças hematológicas, sistêmicas e metabólicas (GOLDMAN & AUSIELLO, 2012).

CLASSIFICAÇÃO

Com o fito de estratificar sua etiologia e gerar melhor compreensão da fisiopatologia da doença, a Organização Mundial de Saúde

(OMS) estabeleceu, tendo sido sugerida modificação pelo Ministério da Saúde em 2017, a seguinte classificação clínica para HP, em 5 grupos distintos, conforme o **Quadro 4.1**.

Quadro 4.1 Classificação Clínica da Hipertensão Pulmonar (Conitec, 2017)

Grupo 1. Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP)

- 1.1 Idiopática (HAPI)
- 1.2 Hereditária
 - 1.2.1 BMPR2
 - 1.2.2 ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3
 - 1.2.3 Desconhecida
- 1.3 Induzida por drogas e toxinas
- 1.4 Associada a:
 - 1.4.1 Doenças do tecido conjuntivo
 - 1.4.2 Infecção por HIV
 - 1.4.3 Hipertensão portal
 - 1.4.4 Doenças cardíacas congênitas (DCC)
 - 1.4.5 Esquistossomose
- 1' Doença veno-oclusiva pulmonar ou hemangiomatose capilar pulmonar
- 1'' Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HTPRN)

Grupo 2. Hipertensão Pulmonar por Doença Cardíaca Esquerda

- 2.1 Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo
- 2.2 Disfunção diastólica do ventrículo esquerdo
- 2.3 Doença valvular
- 2.4 Obstrução congênita/adquirida da via de saída do ventrículo esquerdo e miocardiopatias congênitas

Grupo 3. Hipertensão Pulmonar a Doença Pulmonar ou Hipoxemia

- 3.1 Doença pulmonar obstrutiva crônica
- 3.2 Doença intersticial pulmonar
- 3.3 Outras doenças pulmonares com padrão misto obstrutivo e restritivo
- 3.4 Doença respiratória do sono
- 3.5 Hipoventilação alveolar
- 3.6 Exposição crônica a alta altitude
- 3.7 Anomalias do desenvolvimento

Grupo 4. Hipertensão Pulmonar por Doença Tromboembólica Crônica (HPTEC)

- 4.1 Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica
- 4.2 Outras obstruções da artéria pulmonar
 - 4.2.1 Angiossarcoma
 - 4.2.2 Outros tumores intravasculares
 - 4.2.3 Outros tumores intravasculares
 - 4.2.4 Estenoses congênitas das artérias pulmonares
 - 4.2.5 Parasitas (hidatidose)

Grupo 5. Hipertensão Pulmonar por Mecanismo Multifatorial Desconhecido

- 5.1 Doenças hematológicas: anemia hemolítica crônica, síndromes mieloproliferativas, esplenectomia.
- 5.2 Doenças sistêmicas, sarcoidose, histiocitose pulmonar de células de Langherans, linfangioleiomiomatose.
- 5.3 Doenças metabólicas: doença do armazenamento do glicogênio, doença de Gaucher, tireoidopatias.
- 5.4 Outras: obstrução tumoral, mediastinite fibrosante, insuficiência renal crônica, hipertensão pulmonar segmentar.

Quanto a classificação hemodinâmica pode ser:

1. **Leve:** [PAP] média entre 25 e 40 mmHg;
2. **Moderada:** [PAP] média entre 41 e 55 mmHg;
3. **Grave:** [PAP] média ultrapassa 55 mmHg.

De modo geral é possível, ainda, classificar a HP em:

1. **Pré-capilar:** é a HP originária de alteração arterial pulmonar, ou seja, decorrente da elevação primária da pressão na circulação arterial pulmonar. Se enquadram nesse grupo a maioria das etiologias de hipertensão pulmonar. O débito cardíaco se encontra reduzido ou normal. PAPm ≥ 25 mmHg, mas pressão capilar pulmonar ≤ 15 mmHg.

2. **Pós-capilar:** é a HP originária de alteração venosa pulmonar, ou seja, é uma HP secundária à elevação pressórica na circulação venosa e/ou capilar pulmonar. Normalmente associada a patologias do coração esquerdo e disfunção ventricular esquerda. A pressão capilar pulmonar excede 15 mmHg.

Classificação CID-10:

- I27.0 Hipertensão arterial pulmonar primária (HAPI);
- I27.2 Outra hipertensão pulmonar secundária;
- I27.8 Outras doenças pulmonares do coração especificadas (HAP associada a cardiopatias congênitas/síndrome de Eisenmenger).

FISIOPATOLOGIA



A hipertensão pulmonar (HP) é uma entidade que decorre do aumento da resistência vascular na circulação pulmonar, com consequente aumento dos níveis pressóricos desta. É definida a partir de uma pressão arterial pulmonar média (PAPm) - maior ou igual a 25 mmHg no paciente em repouso e pressão diastólica do ventrículo esquerdo e/ou pressão de oclusão da artéria pulmonar menor ou igual a 15 mmHg, obtidas através de cateterismo cardíaco. A função ventricular direita é usualmente a mais comprometida, visto que as principais causas de HP estão relacionadas a aumentos pressóricos da artéria pulmonar, ou seja, oriundos de HP pré-capilar (HARRISON, 2020).

Sabe-se que a pressão arterial média pulmonar depende das variáveis: (débito cardíaco do ventrículo direito) x (resistência vascular pulmonar - RVP), somados à pressão de oclusão alveolar pulmonar. Quando ocorre a elevação de quaisquer desses fatores há a elevação pressórica da artéria pulmonar, acarretando em HAP. Sendo assim, associado à fisiopatologia da HP pré-capilar tem-se o aumento da resistência vascular pulmonar e aumento de fluxo sanguíneo na vasculatura pulmonar como principais achados.

O aumento da RVP pode ser justificado por vasculopatias oclusivas de artérias e arteríolas (embolia, lesões arteriais), que implicam no re-

modelamento constitucional do vaso sanguíneo, com atividade proliferativa e fibrótica da camada íntima e hipertrofia da camada muscular lisa, associados à disfunção endotelial, decorrendo no estreitamento da luz do vaso e consequente aumento da resistência vascular (HARRISON, 2020). Além disso, a RVP elevada também decorre de vasoconstrição hipóxica, na qual ocorre obliteração vascular em concentrações baixas de oxigênio (reflexo de Euler-Liljestrand), originária de patologia parenquimatosa ou hipoventilação (JÚNIOR, 2014).

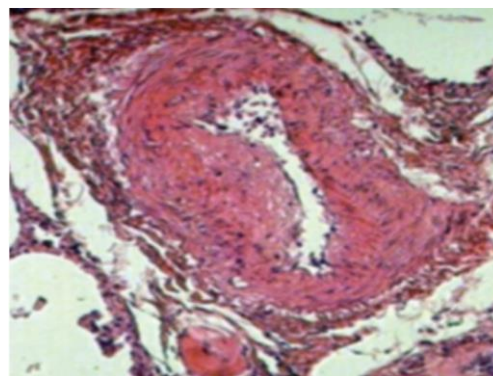
Tais fenômenos conduzem a uma redução da complacência pulmonar à medida que a doença evolui e, portanto, elevação progressiva da sobrecarga ventricular direita, através de aumento da RVP e da pós-carga ventricular direita (HARRISON, 2020). Assim, conforme a RVP aumenta, há elevação análoga da PAPm até que haja injúria e declínio ao débito cardíaco (DC), resultante do aumento da pós-carga, levando a dispneia sob esforços. Quando isto ocorre a PAPm decai junto ao DC. O organismo, contudo, tenta compensar o declínio do DC e da diminuição de contratilidade por meio da taquicardia, que por sua vez, suscita redução da período de enchimento ventricular (pré-carga) e, consequentemente, da fração de volume sistólico ejetado, diminuindo o volume sanguíneo disponível para perfusão da árvore vascular pulmonar (GOLDMAN, 2018).

Outro fator a ser considerado é a disfunção endotelial ocasionada pelo aumento de citocinas, mediadores inflamatórios e substâncias oxidantes liberadas no processo da HP. Essa grande carga de substâncias gera lesão endotelial e consequente desequilíbrio da secreção de agentes vasoconstritores (endotelina, tromboxanos) e vasodilatadores (óxido nítrico/fator vasodilatador dependente de endotélio - EDRF, prostaciclina). Nesse contexto, há a diminuição da produção de EDRF, normalmente produzido pelo epitélio brônquico, suscitando maior vasoconstrição dos vasos pulmonares

(JÚNIOR, 2014). Intercorre, ainda, um estado pró-trombótico que culmina na deposição de trombina na vasculatura pulmonar, o qual se desenrola de modo independente ou em consequência da disfunção endotelial (GOLDMAN, 2018).

É, igualmente, a disfunção endotelial que estimula a proliferação e hiperplasia celulares nos vasos sanguíneos pulmonares. Está representada na **Figura 4.1** hipertrofia da camada média muscular de artérias pulmonares.

Figura 4.1 Hipertrofia da camada média de artérias musculares pulmonares



Fonte: Medicina interna, 2020.

Ademais, o aumento do fluxo sanguíneo é também fator importante de HP, caracterizado por shunt da esquerda para a direita e maior fluxo sanguíneo em vasos com a complacência já diminuída pela RVP. A longo prazo a dilatação do ventrículo direito gera prejuízo ao enchimento do ventrículo esquerdo, o qual se torna inadequado, podendo ocorrer hipoperfusão, hipotensão e insuficiência renal. Normalmente este mecanismo está relacionado a defeitos cardíacos congênitos, cirrose hepática e fístulas arteriovenosas (GOLDMAN, 2018).

Em contrapartida, a HP pós-capilar está descrita pelo aumento da pressão venosa pulmonar, relacionada principalmente à disfunção ventricular esquerda, patologias da válvula mitral e obstrução venosa pulmonar. Nesse caso, ocorre primariamente o aumento da pressão

atrial esquerda, resultando em hipertensão venosa pulmonar e transmissão retrógrada para a vasculatura pulmonar. Geralmente RVP e gradiente transpulmonar se mantêm inalterados.

Em resumo, a elevação da pressão pulmonar venosa decorre indiretamente em aumento da PAPm (HARRISON, 2020; GOLDMAN, 2018).

QUADRO CLÍNICO



O principal sintoma de hipertensão arterial pulmonar (HAP) é dispneia de esforço progressiva, geralmente acompanhada de fadiga e exaustão. Os primeiros sintomas são inespecíficos, então geralmente há um atraso de muitos meses ou mesmo anos entre o início dos sintomas e o diagnóstico. Com a progressão da doença, os sintomas pioram e novos surgem, como a dispneia ao curvar-se para baixo (bendopneia) e síncope (particularmente durante ou imediatamente após o esforço físico). Em pacientes com HAP, caso a síncope seja frequente, mesmo sendo causada por um pequeno esforço, aponta para pior prognóstico, estando associado a alta mortalidade (BRASIL, 2014).

Em caso de descompensação cardíaca, surgem manifestações clínicas mais tardias, como a elevação da pressão de enchimento das câmaras direitas do coração, gerando edema de membros inferiores, hepatomegalia, ascite e distensão venosa cervical, a conhecida turgência jugular. O exame físico de um paciente com hipertensão pulmonar compensada, comumente não revela achados clínicos. Os sinais que ocorrem com mais frequência, muitas vezes sutis, são cianose periférica ou central (na maioria das vezes apenas durante a prática de exercício físico), desdobramento amplo da segunda bulha cardíaca (B2), e sopro da regurgitação tricúspide (HOEPER, 2017).

De acordo com a classificação funcional da HAP da NYHA/OMS, os sintomas traduzem o grau da doença:

- **CLASSE I** - Pacientes com HAP, mas sem limitação das atividades físicas. Atividades físicas habituais não causam dispneia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope;
- **CLASSE II** - Pacientes com HAP que resulta em discreta limitação das atividades físicas. Esses pacientes estão confortáveis ao repouso, mas atividades físicas habituais causam dispneia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope;
- **CLASSE III** - Pacientes com HAP que resulta em relevante limitação das atividades físicas. Esses pacientes estão confortáveis ao repouso, mas esforços menores do que os despendidos nas atividades físicas habituais, causam dispneia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope;
- **CLASSE IV** - Pacientes com HAP que resulta em incapacidade para realizar qualquer atividade física, sem sintomas. Esses pacientes manifestam sinais de falência ventricular direita. Dispneia ou fadiga podem estar presentes ao repouso, e o desconforto aumenta com qualquer esforço feito.

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO



Primeiramente, quando se trata de diagnóstico de hipertensão pulmonar, existe a ciência de que há a junção de anamnese e quadro clínico, juntamente com os resultados dos exames complementares. Geralmente, o paciente chega ao pronto socorro com queixa de síncope, insuficiência cardíaca direita, dispneia aos esforços, além de dor no precórdio (VONK NOORDERGRAAF *et al.*, 2016; DUNLAP & WEYER, 2016).

Após esse primeiro contato, ao ter a suspeita de hipertensão pulmonar realiza-se exames complementares. Cabe citar primeiramente o eletrocardiograma (ECG), em que evidenciará uma hipertrofia ventricular direita, com aumento da amplitude da onda P, sendo ela maior de 2,5mm, além de desvio de QRS para a esquerda, alteração na repolarização e bloqueio do ramo direito. Porém, como dito, tem baixa capacidade de confirmar o diagnóstico, sendo apenas auxiliar para confirmar um dos sintomas (DUNLAP & WEYER, 2016).

Sequencialmente, passa-se para o uso de raio X, o qual evidenciará aumento dos hilos, dilatação das artérias pulmonares, além da cardiomegalia evidenciada pelo ECG. Esse exame torna-se ainda mais importante devido à possibilidade de se identificar outras deficiências parenquimatosas.

Há também o uso de tomografia computadorizada, que possui alta especificidade, alcançado a casa de 95%, evidenciando o diâmetro aumentado da artéria pulmonar. Acrescenta-se que a ressonância magnética computadorizada pode ser usada em conjunto, até mesmo para

auxílio de diagnóstico e acompanhamento do tratamento e prognóstico, haja vista que evidencia a função ventricular direita, o fluxo sanguíneo pela artéria pulmonar, análise de desvio septal esquerdo e outros fatores, porém, devido ao seu alto custo, ainda não é amplamente implementado (HOETTE *et al.*, 2010; DUNLAP & WEYER, 2016).

Após triagem e ter realizado exames complementares, para que o diagnóstico seja confirmado, deve-se realizar a aferição de pressão de forma mais invasiva da artéria pulmonar, sendo que se passar do valor de 20 mmHg, confirma-se o diagnóstico de hipertensão pulmonar (SIMONNEU *et al.*, 2018).

Posteriormente define-se a classificação da HP em pré capilar ou pós-capilar, sendo a definição feita através da pressão de oclusão da artéria pulmonar, em que, se o valor for menor que 15 mmHg, define-se como pré-capilar. Caso seja achado um valor maior que 15 mmHg, deve-se realizar a diferença entre PMAP (pressão média pulmonar) e POAP (Pressão de oclusão da artéria pulmonar), no qual se o valor for menor que 12 mmHg, define-se que a etiologia é cardíaca, sendo classificado como passivo. Se o valor for maior que 12 mmHg, há indicativo de remodelamento da vascularização pulmonar (DUNLAP & WEYER, 2016).

A classificação de hipertensão pulmonar varia conforme a fonte de estudo, variando quanto a sua gênese, como foi antes visto anteriormente na classificação. (HOETTE *et al.*, 2010).

O tratamento é feito com base no grupo da classificação, porém deve-se avaliar caso a caso, sem haver uma padronização ou criação de uma terapia padrão. Ainda assim, há condutas que são feitas independentemente do seu grupo, como a orientação geral de não realizar atividades físicas que geram dispneia moderada a grave, deve-se fazer oxigenoterapia para auxílio dos pacientes, informações gerais sobre os riscos e principais grupos acometidos pela doença e com maior risco de mortalidade, além de condutas próprias para diminuir a pressão da artéria pulmonar (HOETTE *et al.*, 2010; BARBERÀ *et al.*, 2014).

Avaliando de forma geral, pode-se usar bloqueador de canal de cálcio, análogos de prostaciclina (melhoram a resposta hemodinâmica), inibidores de fosfodiesterase 5 (estimu-

lar o remodelamento das artérias pulmonares, através da diminuição de guanosina monofosfato clínico, que estimula a vasodilatação), inibidor de receptor de endotelina (promove a constrição, além da diminuição da replicação de células musculares lisas). A última possibilidade é combinar terapias de forma a abranger uma quantidade maior de gênese fisiopatológicas, tendo uma gama terapêutica maior (HOETTE *et al.*, 2010; BARBERÀ *et al.*, 2014).

Ao julgar pelos demais grupos, cabe salientar que o tratamento passará pela compensação ou restauração do problema base, a fim de diminuir o problema gerador e até mesmo alcançar condições similares as pré-patológicas (HOETTE *et al.*, 2010; BARBERÀ JA. *et al.* 2014).

HIPERTENSÃO PULMONAR ASSOCIADA AO HIV



Atualmente, sabe-se que o quadro de manifestações cardiopulmonares são comumente associadas ao vírus da imunodeficiência humana (HIV) e à síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA). Acredita-se que pessoas que vivem com HIV/SIDA (PVHS), apresentam maior morbimortalidade relacionada à hipertensão pulmonar do que pacientes HIV negativos. Estudos comprovam que portadores do vírus têm chances mais elevadas de apresentarem maiores graus de hipertensão pulmonar. A HAP tem sido uma complicação conhecida da infecção por HIV, sendo a apresentação clínica e histologia semelhantes à HAP idiopática. A prevalência de HIV-HAP foi estimada em cerca de 0,5% entre PVHS antes do uso gene-

ralizado de Terapia Antirretroviral (TARV), e essa prevalência parece não ter mudado ao longo do tempo desde então (PELLICELLI *et al.*, 2001; CONRAADS *et al.*, 1998).

Pesquisas demonstram que a associação HIV-HAP estaria relacionada a uma doença autoimune ou à estimulação por citocinas, proliferação do endotélio decorrentes de fatores de crescimento próprios do vírus, e, principalmente, endotelina-1. Desse modo, essas citocinas teriam sua produção relacionada ao antígeno leucocitário humano (HLA). Porém, não se sabe exatamente como se desenvolve a Hipertensão pulmonar nesses pacientes, mas há entendimento de que diversos fatores convergem na gênese de HAP no HIV (PELLICELLI

et al., 2001; CONRAADS *et al.*, 1998; MESA *et al.*, 1998).

Para que seja feito o diagnóstico da Hipertensão pulmonar em pacientes HIV positivos, deve-se ter uma alta suspeita clínica, pois os sintomas muitas vezes são inespecíficos. Além disso, o tratamento também não é bem definido, mas sabe-se que a associação de fármacos vasodilatadores e outros medicamentos à TARV, pode melhorar o prognóstico desses pacientes. Bosentana, anti-retrovirais e prostaglandinas foram relatados como benéficos na melhora do estado hemodinâmico e funcional (MENDES *et al.*, 2019).

Haja vista o exposto, sabe-se que a expectativa de vida de HIV positivos tem aumentado nos últimos anos devido às terapias que estão disponíveis, as quais foram aprimoradas para melhorar a qualidade de vida destes pacientes. Portanto, condições não infecciosas de dispneia têm sido reconhecidas e, assim, destaca-se a importância de investigá-las nos portadores de HIV, com o intuito de promover um diagnóstico rápido e, consequentemente, melhor resultado do tratamento (MESA *et al.*, 1998; MENDES *et al.*, 2019).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVES-JR, J. L.; OLEAS, F. G.; SOUZA, R. Pulmonary hypertension: definition, classification, and diagnosis. In: *Seminars in respiratory and critical care medicine*. Thieme Medical Publishers, p. 561-570, 2017.
- BARBERÀ, J. A. *et al.* Guidelines on the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: summary of recommendations. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*, v. 54, n. 4, p. 205-215, 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 35, 16 de jan de 2014.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas: Hipertensão arterial pulmonar. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, v. 3, p. 604, 2014.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas: Hipertensão Arterial Pulmonar. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. v.3, p. 285.
- CONITEC. Ministério da Saúde. Proposta de atualização da Diretriz de Hipertensão Arterial Pulmonar. ESCOPO. 2017.
- CONRAADS, V. M. *et al.* Primary pulmonary hypertension in a patient with HIV infection. *Acta Cardiologica*, [s. l.], p. 367-369, 1998. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10063433/>. Acesso em: 27 maio 2021.
- DUNLAP, B. & WEYER, G. W. Pulmonary hypertension: diagnosis and treatment. *American family physician*, v. 94, n. 6, p. 463-469, 2016.
- GOLDMAN, L. & AUSIELLO, D. Cecil Medicina Interna. 24. ed. SaundersElsevier, 2012.
- GOLDMAN, L. & AUSIELLO, D. Cecil Medicina Interna. 25. ed. SaundersElsevier, 2018.
- GROENEVELDT, J. A. *et al.* Pulmonary hypertension. *European Respiratory Review: an Official Journal of the European Respiratory Society*, v. 25, n. 139, p. 4-11, 2016.
- HOEPER, M. M. *et al.* Pulmonary hypertension. *Deutsches Ärzteblatt International*, v. 114, n. 5, p. 73, 2017.
- HOETTE, S; JARDIM, C; SOUZA, R.. Diagnóstico e tratamento da hipertensão pulmonar: uma atualização. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 36, n. 6, p. 795-811, 2010.
- JÚNIOR, L. M. Hipertensão pulmonar/ pulmonary hypertension - atualização/update. *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba*, v. 19, n. 4, p.161-163, 2014.
- KASPER, D. L. Medicina interna de Harrison. 20. ed. Porto Alegre: AMGH Editora, 2020. Volumes 1 e 2.
- MENDES, A. A. *et al.* Hipertensão pulmonar associada à Síndrome da Imunodeficiência Adquirida: Apresentação de cinco casos e revisão da literatura. *Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine*, [s. l.], 27 jun. 2019.
- MESA, R. A. *et al.* Human immunodeficiency virus infection and pulmonary hypertension: two new cases and a review of 86 reported cases. *Mayo Clin Proc*, [s. l.], p. 37-45, jan 1998.
- MORRELL, N. W. *et al.* Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*, v. 53, n. 1, 2019.
- NATHAN, S. D. *et al.* Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J*, v. 53, 2018.
- PELLICELLI, A. M. *et al.* Primary pulmonary hypertension in HIV patients: a systematic review. *Angiology*, [s. l.], p. 31-41, jan 2001.
- Revery P. *et al.* HIV Infection and Risk of Cardiovascular Diseases Beyond Coronary Artery Disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2017 May; 19(5):
- SIMONNEAU, G. *et al.* Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*, v. 53, n. 1, 2019.
- SIMONNEAU, G. *et al.* Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *World Symposium on Pulmonary Hypertension*, *European Respiratory Journal*, v. 53, n. 1, p. 4-4, 2018.
- VACHIÉRY, J. L. *et al.* Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J*, v. 53, 2018.



I SIMPÓSIO DE DOENÇAS
INFECCIOSAS DO APARELHO
RESPIRATÓRIO
Brasília - 2021

GUIA PRÁTICO DAS PRINCIPAIS
DOENÇAS INFECCIOSAS DO
APARELHO RESPIRATÓRIO

CAPÍTULO 5

TUBERCULOSE: ASPECTOS GERAIS

Palavras-chave:

Tuberculose ; Doença ; Inflamação; Mycobacterium tuberculosis

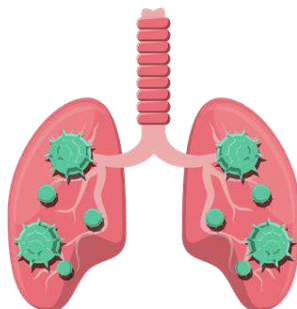
GUSTAVO DEL CAMPO CORDEIRO¹
MATHEUS FREIRE BARCELOS¹
JULIANA MARTINS DE CASTRO¹
THAYANE RODRIGUES DE SANTANA¹
INGRIDY MARIA OLIVEIRA FERREIRA²
EMANUEL GUIMARÃES CARDOSO²
DR ALLAN EURÍPIDES REZENDE NAPOLI³

1. Discente da Universidade de Brasília (UnB).
2. Discente do Centro Universitário de Brasília (UniCEUB).
3. Médico Tisiologista da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal.

Realização:



EPIDEMIOLOGIA E TRANSMISSÃO



A Tuberculose é considerada um significativo problema de saúde pública mundial, sendo responsável por 1,2 milhão de mortes no ano de 2019. No Brasil, a incidência dessa doença em 2020 foi de 31,6 para cada cem mil habitantes. Nos últimos 10 anos, cerca de 70% dos casos registrados foram indivíduos do sexo masculino (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

A transmissão ocorre por meio da inalação de aerossóis provenientes das vias aéreas de

pessoas previamente contaminadas, por meio de tosse, espirros e até mesmo a fala (SECRETARIA DE SAÚDE DO GOVERNO DO ESTADO DO PARANÁ, 2021). Além disso, uma pessoa contaminada é capaz de infectar em média de 10 a 15 pessoas (DEPARTAMENTO DE DOENÇAS DE CONDIÇÕES CRÔNICAS E SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS, 2021).

FISIOPATOLOGIA



Inicialmente, o *Mycobacterium tuberculosis* (MT) é inalado por meio de partículas menores, os núcleos de wells, contendo um a dois bacilos. Essas partículas, que se comportam como gases, chegam ao trato respiratório inferior e começam a se multiplicar, facilitado por um ambiente rico em umidade, substâncias nutrientes e temperatura, chegando ao momento chamado de fase simbiótica ou fase de proliferação (VERONESI, 2015).

Durante esse período, macrófagos, um fagócito mononuclear, iniciam o processo de fagocitose com a ligação da bactéria ao leucó-

cito, seguido da internalização do agente agressor no fagossoma e morte ou inibição do seu crescimento com a liberação de grânulos e de outros produtos tóxicos no fagolisossoma. Entretanto, em casos de desconhecimento do bacilo ou depressão imunitária, o MT exerce mecanismos de escape e defesa, que rompem a parede do fagossoma, ou inibem a fusão lisossomal, ou produzem amônia, alcalinizando o conteúdo de defesa, crescendo livremente dentro do macrófago, e propiciando o não equilíbrio imunológico e caracterizando a infecção primária (VERONESI, 2015).

Esse parasitismo intracelular facultativo ocasiona uma multiplicação bacilar com destruição celular e tecidual. Além de constituir uma resposta inespecífica, com acúmulo local de polimorfos nucleares que fagocitam os bacilos e quando ainda vivos os carregam em seu interior para a corrente sanguínea, estabelecendo uma disseminação hematogênica primária, alcançando diversos órgãos, como rins, cérebro, ossos ou outros onde encontram um local com oferta de oxigênio satisfatória. Ademais, os bacilos também podem se alastrar pela via linfática, chegando aos linfonodos regionais ou hilares, constituindo o complexo primário tuberculoso, composto pelo cancro de inoculação, a linfangite e a adenomegalia hilar (VERONESI, 2015).

Já em indivíduos com o sistema imunológico íntegro, acontece o acúmulo de células formado por macrófagos e linfócitos T ativados, na região do parênquima pulmonar em que os bacilos se instalaram, compondo o granuloma, responsável por conter a disseminação da bactéria (VERONESI, 2015).

Esses indivíduos cursam com ativação de linfócitos T por apresentação de antígenos bacterianos expressos em associação com as moléculas do complexo de histocompatibilidade principal. Ocorrendo a diferenciação em Th1 e Th2 e estimulando a produção de interferon gama, fator de necrose tumoral alfa e de interleucinas como IL2, IL4, IL5, IL10. Essas citocinas modulam as funções dos macrófagos e a

ativação de outras células inflamatórias e fagocíticas, responsáveis pela inibição do crescimento bacteriano (VERONESI, 2015).

No entanto, essa resposta inflamatória mediada pelas células T, que estimula a defesa contra o agente invasor, em casos de imunossupressão e de comorbidades, também lesiona o tecido pulmonar, gerando a necrose caseosa. Ela é um tipo de necrose específica da tuberculose, e se liquefaz por influência de enzimas produzidas por estímulo da hipersensibilidade, formando as cavitações pulmonares. Essas cavernas tuberculosas caracterizam a tuberculose pós-primária (inalação de novos bacilos ou reativação de foco primário), e dela pode se propagar material infeccioso diretamente para dentro dos brônquios, resultando em contínua eliminação de escarro (VERONESI, 2015).

Desse modo, a maioria das pessoas imunocompetentes irá passar por essa primeira infecção sem desenvolvimento da forma ativa da doença. Duas a treze semanas após a infecção primária, a imunidade adaptativa específica controla a replicação bacteriana. Após a infecção primária, 95% dos indivíduos entram em estado de latência, que é mantida pelo sistema imunológico ativo e competente. Em caso de imunossupressão ou de reinalação do bacilo, ocorre a reativação da doença, e em hospedeiro com imunidade pré-existente gera resposta inflamatória intensa, com formação de granulomas caseosos e, posteriormente possível cavitação pulmonar (VERONESI, 2015).

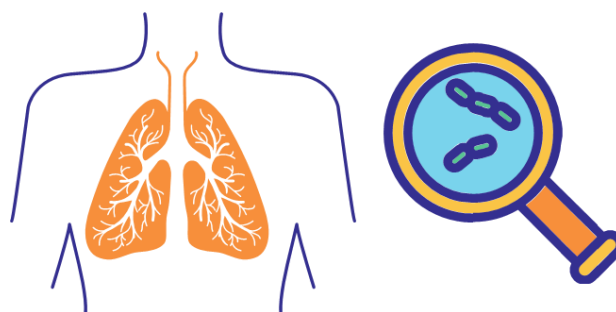
QUADRO CLÍNICO



O principal sintoma de adolescentes e adultos com TB pulmonar é a tosse, que inicia de forma seca, mas pode evoluir para produtiva. Outros sintomas frequentes são: perda de peso, febre baixa vespertina, fadiga e sudorese noturna. Além disso, pode ocorrer hemoptise em

alguns casos. A dor torácica, geralmente, está presente quando há envolvimento da pleura (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019; VERONESI, 2015). Os sinais e sintomas da tuberculose extrapulmonar são variados e dependem dos órgãos acometidos (KUMAR, 2018).

DIAGNÓSTICO



Para o diagnóstico de tuberculose, primeiramente se observa o quadro clínico do paciente, concomitantemente com a epidemiologia do local, assim, tem-se uma ideia do caso do paciente, porém para a confirmação da doença, é necessário realizar exames mais específicos como, a pesquisa do Bacilo Ácido Resistente (BAAR) no escarro, pelo método de Ziehl-Nielsen, cultura do escarro para pesquisa do *Mycobacterium tuberculosis*, teste rápido molecular (TRM-TB), exame histopatológico e de imagem (BRODIE, 2005).

A baciloscopia do escarro tem uma especificidade de 60-80%, contudo, para isso, é de extrema importância fazer o manejo de forma correta. O manejo correto do teste consiste em realizar duas coletas de escarro do paciente, sendo a primeira durante a consulta e a segunda no dia seguinte, preferencialmente pela manhã; orientar o paciente a fazer higiene da boca antes da expectoração, a fim de não contaminar a amostra, e levar ao laboratório no máximo uma hora após a coleta. É um método simples e seguro, podendo ser realizado na maioria dos laboratórios públicos do Brasil. O teste consiste na pesquisa do BAAR, na microscopia, por meio da técnica de descoloração de Ziehl-Nielsen (PENNA, 2011).

Diferentemente da baciloscopia direta, o teste rápido molecular para tuberculose, não está disponível na maioria dos laboratórios públicos do Brasil, o que torna menos acessível ao público. O manejo para realizar o teste, é por meio do escarro, porém só é necessária uma amostra, e demora cerca de duas horas para ficar pronto. A realização do teste rápido é por meio da amplificação de ácidos nucleicos utilizados para detecção de DNA dos bacilos do complexo *M. Tuberculosis* e procura de cepas resistentes à rifampicina, pela técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR). Esse teste possui sensibilidade maior que a baciloscopia direta (90%), porém em crianças essa taxa diminui (66%), além disso esse teste também detecta bacilos mortos ou inativos. Logo, torna-se um teste muito bom em adultos com suspeita de tuberculose pulmonar, porém não é muito recomendado para crianças e para casos recorrentes de tuberculose (PENNA, 2011).

Entretanto, o método que confirma o diagnóstico é o teste de cultura. Esse possui alta especificidade e sensibilidade, além disso pode aumentar em 30% a chance de diagnóstico positivo em um teste de baciloscopia direta negativo. A cultura da bactéria pode ser feita em meios sólidos ou líquidos, porém o que é mais

utilizado é o meio sólido, o qual é à base de ovo, nas técnicas de Löwenstein-Jensen e Ogawa-Kudoh. Esse tipo de cultura tem a vantagem de ser mais barato e com menos chance de contaminação, porém tem um tempo maior de espera para as bactérias crescerem, em relação ao meio líquido. A identificação da bactéria é realizada por métodos bioquímicos ou por meio de técnicas moleculares (PENNA, 2011).

Por fim, os exames de imagem consistem em radiografia e tomografia computadorizada de tórax. O primeiro é mais utilizado para avaliação inicial e acompanhamento do curso da doença, pode apresentar sinais sugestivos de

tuberculose como nódulos, consolidações; e de mau prognóstico, como cavitação e o diagnóstico de derrame pleural. Sempre é recomendado pedir uma radiografia de tórax juntamente com testes bacteriológicos em pacientes suspeitos de tuberculose. Já a tomografia computadorizada é utilizada só em casos em que a radiografia está normal, porém o paciente apresenta quadro muito semelhante com o curso da doença. Essa é mais cara, porém apresenta uma melhor qualidade de imagem e é mais sensível para demonstrar alterações anatômicas dos órgãos ou tecidos comprometidos (PENNA, 2011).

TRATAMENTO



A tuberculose é uma doença grave e possui notificação compulsória em todo o território nacional. A partir do tratamento medicamentoso correto, a doença pode ser curável em até 100% dos casos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002). Apesar disso, o abandono do tratamento constitui um importante impasse no processo de cura, e possui influência de fatores como sexo, etnia e situação socioeconômica. Nesse sentido, cabe à equipe de saúde estabelecer uma boa comunicação com o paciente, de forma a esclarecer a gravidade da doença, bem como a importância do tratamento (MENDES, 2004).

Dentre os medicamentos utilizados no combate à tuberculose, os principais são: rifampicina (R), isoniazida (H), pirazinamida

(Z), etambutol (E), estreptomicina (S) e a etionamida (Et) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019). Atualmente, existem diferentes esquemas para o tratamento da doença, de acordo com os antecedentes, idade e situação clínica do paciente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

O esquema básico (2RHZE/4RH) para o tratamento de adultos e de crianças (≥ 10 anos de idade), é indicado para indivíduos que nunca foram submetidos à quimioterapia anti-tuberculosa, exceto na forma meningoencefálica e osteoarticular, ou que estão em retratamento (**Tabela 5.1**) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Tabela 5.1 Esquema básico para o tratamento da TB em adultos e adolescentes (≥ 10 anos de idade)

ESQUEMA	FAIXA DE PESO (Kg)	UNIDADE/DOSE	DURAÇÃO
RHZE 150/75/400/275 mg (comprimidos em doses fixas combinadas)	20 a 35	2	2 meses (fase intensiva)
	36 a 50	3	
	51 a 70	4	
	Acima de 70	5	
RH 300/150 mg ou 150/75 mg (comprimidos em doses fixas combinadas)	20 a 35	1 COMP 300/150 mg OU 2 COMP 150/75 mg	4 meses (fase de manutenção)
	36 a 50	1 COMP 300/150 mg + 1 COMP DE 150/75 mg OU 3 COMP 150/75 mg	
	51 a 70	2 COMP 300/150 mg OU 4 COMP 150/75 mg	
	Acima de 70 kg	2 COMP 300/150 mg + 1 COMP 150/75 mg OU	
		5 COMP 150/75 mg	

Fonte: Manual de Recomendações Para o Controle da Tuberculose no Brasil. 2 Ed. 2019.

Já o tratamento para crianças menores de 10 anos (2RHZ/4RH), é indicado para casos novos e retratamento daqueles que possuem doença ativa em todas as formas de TB pulmonar e extrapulmonar, exceto meningoencefálica e osteoarticular (**Tabela 5.2**) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Tabela 5.2 Esquema básico para o tratamento da TB crianças (<10 anos de idade)

FASES DO TRATAMENTO	FÁRMACOS	PESO (kg)						
		Até 20	21 a 25	26 a 30	31 a 35	36 a 39	40 a 44	45 OU Mais
2RHZ	RIFAMPICINA	15 (10-20) mg/kg/dia	300 mg/dia	450 mg/dia	500 mg/dia	600 mg/dia	600 mg/dia	600 mg/dia
	ISONIAZIDA	10 (7-15) mg/kg/dia	200 mg/dia	300 mg/dia	300 mg/dia	300 mg/dia	300 mg/dia	300 mg/dia
	PIRAZINAMIDA	35 (30-40) mg/kg/dia	750 mg/dia	1.000 mg/dia	1.000 mg/dia	1.500 mg/dia	1.500 mg/dia	2.000 mg/dia
4RH	RIFAMPICINA	15 (10-20) mg/kg/dia	300 mg/dia	450 mg/dia	500 mg/dia	600 mg/dia	600 mg/dia	600 mg/dia
	ISONIAZIDA	10 (7-15) mg/kg/dia	200 mg/dia	300 mg/dia	300 mg/dia	300 mg/dia	300 mg/dia	300 mg/dia

Fonte: Manual de Recomendações Para o Controle da Tuberculose no Brasil. Ministério da Saúde. 2 Ed. 2019.

O esquema básico para tratamento da TB meningoencefálica e osteoarticular em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 10 anos de idade (2RHZE/10RH) é feito através do uso por 2 meses de RHZE (RABAH, 2017). O esquema de manutenção RH deve ser mantido por um período de 10 meses. Além disso, é indicada a associação de um corticosteroide, como a prednisona, por um período de 1 a 4 meses desde o início do tratamento, na dose de 1-2 mg/kg (**Tabela 5.3**) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Figura 5.3 Esquema básico para o tratamento da TB meningoencefálica e osteoarticular em adultos e adolescentes (≥ 10 anos de idade)

ESQUEMA	FAIXA DE PESO (Kg)	UNIDADE/DOSE	DURAÇÃO
RHZE 150/75/400/275 mg (comprimidos em doses fixas combinadas)	20 a 35	2	2 MESES (Fase Intensiva)
	36 a 50	3	
	51 a 70	4	
	Acima de 70	5	
RH 300/150 mg ou 150/75 mg (comprimidos em doses fixas combinadas)	20 a 35	1 COMP 300/150 mg OU 2 COMP 150/75 mg	10 MESES (Fase de Manutenção)
	36 a 50	1 COMP 300/150 mg + 1 COMP 150/75 mg OU 3 COMP 150/75 mg	
	51 a 70	2 COMP 300/150 mg OU 4 COMP 150/75 mg	
	Acima de 70	2 COMP 300/150 mg + 1 COMP DE 150/75 mg OU 5 COMP 150/75 mg	

Fonte: Manual de Recomendações Para o Controle da Tuberculose no Brasil. Ministério da Saúde. 2 Ed. 2019.

O esquema básico para o tratamento da forma meningoencefálica e osteoarticular em crianças menores de 10 anos (2RHZ/10RH) possui duração total de 12 meses (**Tabela 5.4**).

No entanto, casos de TB osteoarticular de baixa complexidade podem ser tratados em 6 meses (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Figura 5.4 Esquema básico para o tratamento da TB meningoencefálica e osteoarticular em crianças (< 10 anos de idade)

FASES DO TRATAMENTO	FÁRMACOS	PESO (Kg)						
		Até 20	21 a 25	26 a 30	31 a 35	36 a 39	40 a 44	45 ou Mais
2RHZ	RIFAMPICINA	15 (10-20) mg/kg/dia	300 mg/dia	450 mg/dia	500 mg/dia	600 mg/dia	600 mg/dia	600 mg/dia
	ISOANIZIDA	10 (7-15) mg/kg/dia	200 mg/dia	300 mg/dia	300 mg/dia	300 mg/dia	300 mg/dia	300 mg/dia
	PIRAZINAMIDA	35 (30-40) mg/kg/dia	750 mg/dia	1.000 mg/dia	1.000 mg/dia	1.500 mg/dia	1.500 mg/dia	2.000 mg/dia
10RH	RIFAMPICINA	15 (10-20) mg/kg/dia	300 mg/dia	450 mg/dia	500 mg/dia	600 mg/dia	600 mg/dia	600 mg/dia
	ISOANIZIDA	10 (7-15) mg/kg/dia	200 mg/dia	300 mg/dia	300 mg/dia	300 mg/dia	300 mg/dia	300 mg/dia

Fonte: Manual de Recomendações Para o Controle da Tuberculose no Brasil. Ministério da Saúde. 2 Ed. 2019.

Os medicamentos utilizados nos esquemas básicos possuem alta toxicidade, portanto, pacientes portadores de doenças hepáticas crônicas ou com antecedentes de etilismo, devem ter o tratamento monitorado por meio da dosagem das transaminases. Em caso de enzimas hepáticas aumentadas três vezes o limite da normalidade com presença de sintomas, cinco vezes aumentada com ausência de sintomas, ou com

o aparecimento de icterícia, o tratamento deve ser interrompido e o paciente encaminhado para uma unidade de tratamento secundário, onde o tratamento pode ser readequado (AERTS *et al.*, 2006).

A coinfeção tuberculose-HIV está associada a uma maior prevalência, incidência e mortalidade por TB (LEMONS, 2008). Por isso, antes de iniciar o tratamento, deve-se atentar se o

indivíduo faz esquema de terapia antirretroviral, pois pode ocorrer interação com rifampicina, diminuindo a eficácia e aumentando o risco de toxicidade. De forma geral, o tratamento para TB é o mesmo dos não portadores de HIV, sendo que a rifampicina pode ser substituída pela rifabutina em caso de incompatibilidade com o TARV (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Em suma, para a resolução do tratamento contra a tuberculose, na primeira consulta devem ser coletados os dados do paciente, bem como a notificação do caso através da ficha de identificação do Sistema de Informação de Agravos de Notificação, SINAN (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002). Ademais, o Programa Nacional de Controle da Tuberculose recomenda a testagem para HIV em pacientes diagnosticados com tuberculose. A realização do tratamento diretamente observado por um profissional da saúde e o agendamento mensal de consultas com um profissional da saúde, também constitui um importante fator na garantia da adesão ao tratamento. Além disso, considera-se abandono de tratamento quando o paciente é faltoso por um período superior a 60 dias desde a última consulta, ou após 30 dias de interrupção medicamentosa (AERTS, 2006).

RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS NA TUBERCULOSE

As formas resistentes da tuberculose são as principais causas de morte por resistência antimicrobiana. Em 2019, de acordo com dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), aproximadamente 0,5 milhão de pessoas adoeceram com a forma resistente da doença.

As cepas resistentes do *Mycobacterium tuberculosis* são preocupantes para a saúde global. O tratamento delas exige medicamentos de segunda linha que, além de menos eficazes, são mais caros e mais tóxicos. Aliado a estes fatores negativos, a necessidade de recursos

sofisticados para realização de testes de suscetibilidade aos medicamentos mostra-se outro empecilho para o tratamento das formas resistentes, considerando que podem não estar disponíveis em determinados locais (SINGH *et al.*, 2020).

O desenvolvimento da forma resistente pode ocorrer de duas maneiras diferentes, sendo elas: resistência secundária ou adquirida e a resistência primária ou intrínseca. (SINGH *et al.*, 2020; GÓMEZ-TANGARIFE *et al.*, 2018; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

A evolução de mecanismos moleculares permitiu o desenvolvimento de resistência intrínseca do bacilo da tuberculose, de modo que, a partir de tal evolução, a bactéria fosse capaz de lidar com a citotoxicidade de antibióticos e outros produtos tóxicos (SINGH *et al.*, 2020). Assim, a resistência primária é causada pela exposição à tuberculose droga resistente, com desencadeamento de infecção por bacilos resistentes em indivíduos não submetidos a tratamento para tuberculose previamente. A transmissão dessas formas é similar a da tuberculose sensível e tanto a falta de diagnóstico adequado, quanto o tratamento tardio, contribuem para sua transmissão. Acrescidos a isso, ambientes com pouca ventilação, unidades de saúde sem controle de infecção e aglomerados de pessoas também favorecem a transmissão (GÓMEZ-TANGARIFE *et al.*, 2018; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Alguns dos mecanismos intrínsecos que favorecem a resistência do patógeno são: impermeabilidade do envelope celular, o efluxo, a degradação e a modificação das drogas antibióticas (SINGH *et al.*, 2020; GÓMEZ-TANGARIFE *et al.*, 2018).

O envelope celular micobacteriano apresenta uma composição e estrutura lipídica incomuns, que contribuem para a virulência e para a resistência aos medicamentos (SINGH *et al.*, 2020; GÓMEZ-TANGARIFE *et al.*, 2018). A estrutura é subdividida em três camadas, sendo elas: cápsula, parede celular e mem-

brana celular. O espaço periplasmático, compreendido entre a parede celular e bicamada lipídica da membrana celular, protege as células dos estresses ambientais e age como uma barreira de permeabilidade aos antibióticos. Além do mais, existe uma grande variedade de lipídios que torna o envelope da bactéria espesso e muito hidrofóbico, dificultando a difusão até mesmo das moléculas hidrofóbicas, como as da rifampicina, tetraciclina, fluoroquinolonas e macrolídeos (SINGH *et al.*, 2020).

As bombas de efluxo são proteínas de membrana com importante papel no metabolismo bacteriano, transporte de nutrientes ou moléculas de sinalização, além de constituírem um mecanismo ativo pelo qual as moléculas dos medicamentos, que entram nas células bacterianas, são expulsas novamente para fora da bactéria. Esse mecanismo de efluxo é responsável pela redução da concentração intracelular dos antibióticos para níveis subinibitórios, causando resistência a muitas drogas anti-tuberculose, como fluoroquinolonas, tetraciclina e aminoglicosídeos. O estresse promovido pelos antibióticos ocasiona a superexpressão de bombas de efluxo nas cepas clínicas da tuberculose (SINGH *et al.*, 2020; GÓMEZ-TANGARIFE *et al.*, 2018).

Os mecanismos mais estudados para explicar a resistência são a degradação e a modificação das drogas. Várias enzimas produzidas pelo bacilo evoluíram para alterar ou degradar diferentes classes de antibióticos, como β -lactâmicos, macrolídeos e aminoglicosídeos. Os β -lactâmicos são antimicrobianos que atuam sobre as transpeptidases bacterianas, úteis na montagem da rede peptideoglicana, interrompendo a síntese da parede celular e resultando, consequentemente, na morte da bactéria. Contudo, as β -lactamases, enzimas produzidas pela bactéria, tornam esses antibióticos ineficazes ao promover a hidrólise do anel beta-lactâmico. Diante disso e acrescidos os fatos de impermeabilidade da parede celular e baixa afinidade das proteínas de ligação de penicilina aos

β -lactâmicos, estes antibióticos são praticamente nulos de efeito mediante infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* (SINGH *et al.*, 2020).

Os antibióticos podem ser alterados por meio da adição de grupos químicos em locais específicos de sua molécula. Tal efeito é proporcionado pela ação de certas enzimas micobacterianas modificadoras. A partir dessas alterações, os antibióticos tornam-se inativados, condição que impede sua ligação à proteína alvo e, assim, inibe sua atividade. A resistência aos aminoglicosídeos, por exemplo, é causada por modificação enzimática, sendo a acetiltransferase e a fosfotransferase as duas principais classes de enzimas modificadoras de aminoglicosídeos em micobactérias (SINGH *et al.*, 2020).

Além de todos os mecanismos citados, o patógeno da tuberculose pode desenvolver resistência primária aos antibióticos por modificação de seus alvos, impedindo que a droga se associe adequadamente ao seu receptor ideal. No BAAR, o gene *erm* codifica uma metilase de resistência à eritromicina, que metila um local específico do RNA ribossômico 23S para alterar o local de ligação da droga, inibindo a ligação dos macrolídeos e, assim, impede sua atividade inibitória na síntese de proteínas (SINGH *et al.*, 2020; GÓMEZ-TANGARIFE *et al.*, 2018). Já o produto do gene *mfpA* liga-se à girase do DNA e oferece proteção contra a ação biocida das quinolonas (SINGH *et al.*, 2020).

A resistência adquirida, por sua vez, ocorre quando terapias inadequadas ou incompletas são dirigidas a bacilos previamente sensíveis. Resulta de monoterapia real ou encoberta por drogas ineficientes para a cepa apresentada pelo paciente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019). A resistência aos medicamentos na tuberculose ocorre principalmente por mutações cromossômicas em genes que codificam alvos de drogas, enzimas ativadoras de pró-drogas ou

regiões reguladoras (SINGH *et al.*, 2020; GÓMEZ-TANGARIFE *et al.*, 2018).

Quando adequadamente realizado, o esquema terapêutico composto por, no mínimo, quatro drogas, é eficaz, tendo em vista a raridade das mutações naturais do *M. tuberculosis* a mais de um fármaco. Por outro lado, o uso irregular dos medicamentos e o abandono terapêutico são importantes causas da resistência adquirida (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Diante disso, um dos maiores desafios para o controle da tuberculose mundialmente é o tratamento da forma resistente da doença, sobretudo quando envolve resistência à rifampicina, tendo em vista ser o medicamento mais ativo contra o agente causador (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

O esquema terapêutico para tuberculose drogaresistente deve considerar a classificação racional dos medicamentos (**Quadro 5.1**), incluindo pelo menos quatro fármacos que não tenham sido usados anteriormente ou que possuam grandes chances de serem sensíveis. Pelo menos dois deles devem ser essenciais com propriedades bactericidas e esterilizante e, os outros dois, fármacos acompanhantes com ação protetora aos essenciais contra a resistência secundária (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Existem estratégias possíveis de serem adotadas para a prevenção da tuberculose drogaresistente, sendo algumas delas:

- Diagnóstico precoce;
- Tratamento adequado e de qualidade para as formas sensível e resistente da doença;
- Uso racional dos medicamentos;
- Adesão e cumprimento ao tratamento;
- Abordagem de fatores de risco individuais e dos determinantes sociais da doença;

Quadro 5.1 Classificação racional dos fármacos antituberculose

Grupo 1 Fármacos de 1ª linha (orais)	Essenciais Isoniazida, rifampicina e pirazinamida Acompanhante Etambutol
Grupo 2 Fluoroquinolonas	Essenciais Levofloxacino (altas doses) e mexifloxacino
Grupo 3 Injetáveis	Essenciais Estreptomicina, canamicina, ampicilina e capreomicina
Grupo 4 Fármacos de 2ª linha menos eficazes	Acompanhantes Etionamida/protonamida, cicloserina/terizidona e PAS (ácido paraminossalicílico)
Grupo 5 Fármacos de 2ª linha com menor experiência clínica	Essenciais Linezolid, bedaquilina, delamanid Acompanhantes Clofazina, carbapenem, amoxicilina/clavulanato de potássio

Fonte: Ministério da Saúde, 2019.

A adesão e cumprimento do tratamento devem ser assegurados ao máximo, tendo em vista que o uso irregular dos medicamentos pode ocasionar o aumento da resistência, condição para a qual existem poucas possibilidades de fármacos efetivos. Para tanto, o Ministério da Saúde faz algumas recomendações, a saber:

- Tratamento diretamente observado idealmente 5x na semana ou periodicidade mínima de 3x por semana;
- Organização dos serviços para sempre oferecer o tratamento diretamente observado, seja na unidade de saúde, no domicílio ou em outro local acordado com o paciente;
- Cuidado conjunto deve ser discutido, de modo acolhedor, com o paciente e seus familiares considerando a complexidade do tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde: Manual de Recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. In: SECRETARIA de Vigilância em Saúde: Manual de Recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. 2. ed. [S. l.: s. n.], 2019.
- BRODIE, Daniel; SCHLUGER, Neil W. The diagnosis of tuberculosis. *Clinics in chest medicine*, v. 26, n. 2, p. 247-271, [S. l.: s. n.], 2005.
- DUNCAN, Bruce B. *et al.* Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidências. Artmed Editora, [S. l.: s. n.], 2014.
- GÓMEZ-TANGARIFE, Verónica J. *et al.* Resistencia a Medicamentos en *Mycobacterium tuberculosis*: contribución de mecanismos constitutivos y adquiridos. *Revista de Salud Pública*, v. 20, p. 491-497, [S. l.: s. n.], 2018.
- KUMAR, Vinay V; ABBAS, A.K. Robbins e Cotran patologia: bases patológicas das doenças. In: ROBBINS e Cotran patologia: bases patológicas das doenças. 9. ed. [S. l.]: Rio de Janeiro: Elsevier, 2018.
- LEMOS, Antônio Carlos Moreira. Co-infecção tuberculose/HIV. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 34, n. 10, p. 753-755, [S. l.: s. n.], 2008.
- MENDES, Aderlaine de Melo; FENSTERSEIFER, Lísia Maria. Tuberculose: porque os pacientes abandonam o tratamento?. *Boletim de Pneumologia Sanitária*, v. 12, n. 1, p. 27-38, [S. l.: s. n.], 2004.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE, Brasil. Boletim Epidemiológico Tuberculose. In: BOLETIM Epidemiológico Tuberculose. [s. n.], 2021.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE, Brasil. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde. In: COORDENAÇÃO-GERAL de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde. 3ª. ed. [S. l.: s. n.], 2019.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE, Brasil. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e sexualmente transmissíveis: Tuberculose. In: DEPARTAMENTO de Doenças de Condições Crônicas e sexualmente transmissíveis. [S. l.: s. n.], 2021.
- PENNA, Gerson. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. [S. l.: s. n.], 2011.
- RABAHI, Marcelo Fouad *et al.* Tuberculosis treatment. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 43, p. 472-486, [S. l.: s. n.], 2017.
- SECRETARIA DE SAÚDE, Brasil. Governo do Estado do Paraná : Tuberculose. In: GOVERNO do Estado do Paraná : Tuberculose. [S. l.: s. n.], 2021.
- SINGH, Richa *et al.* Recent updates on drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of applied microbiology*, v. 128, n. 6, p. 1547-1567, [S. l.: s. n.], 2020.
- VERONESI, Ricardo *et al.* Tratado de Infectologia. In: TRATADO de Infectologia. 5. ed. [S. l.: s. n.], 2015.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global tuberculosis report 2013. World Health Organization, [S. l.: s. n.], 2013.



I SIMPÓSIO DE DOENÇAS
INFECCIOSAS DO APARELHO
RESPIRATÓRIO
Brasília - 2021

GUIA PRÁTICO DAS PRINCIPAIS
DOENÇAS INFECCIOSAS DO
APARELHO RESPIRATÓRIO

CAPÍTULO 6

RADIOGRAFIA DE TÓRAX

Palavras-chave:

Pneumoradiografia; Radiografia; Diagnóstico por Raios X; Radiografia Torácica

AMANDA SOUTO VAZ¹

INGRID RIBEIRO ARAÚJO DE ANDRADE²

INGRIDY MARIA OLIVEIRA FERREIRA¹

DR^a CARLA MARIA DA SILVA ARAÚJO³

1. Discente do Centro Universitário de Brasília (UnICEUB).

2. Discente da Universidade de Brasília (UnB).

3. Médica radiologista. Especialista em Diagnóstico por Imagem pelo Colégio Brasileiro de Radiologia.

Realização:



ASPECTOS GERAIS



As radiografias são obtidas a partir de um filme radiográfico aos raios X emitidos por uma ampola radiográfica, que atravessam o corpo do indivíduo e vão produzir uma imagem “latente” na película. Quanto mais o filme radiográfico é exposto aos raios X, mais escura as imagens obtidas no filme radiográfico processado/revelado. Assim, teremos basicamente cinco densidades radiográficas padrão (ar, osso/cálcio, gordura, água/partes moles e metal). Por exemplo, o ar mais radiotransparente (mais escuro), a gordura teria uma tonalidade cinza-escuro, e os ossos formariam imagens radiopacas/brancas (CHEN, 2012).

Apesar das radiografias constituírem-se em um método de imagem relativamente antigo (final do séc XIX), com maiores limitações diagnósticas em relação à métodos mais sofisticados, como a tomografia computadorizada, ainda é uma das técnicas mais solicitadas para avaliação inicial das doenças torácicas, principalmente em centros médicos menos equipados (CHEN, 2012).

As imagens radiográficas do tórax nos permitem avaliar diversas estruturas, porém, como qualquer método de imagem, têm suas principais indicações, e dentre elas está a avaliação dos pulmões, do mediastino, a silhueta cardíaca, e as estruturas que compõem a parede torácica, como o arcabouço ósseo (SCHWARTZ, 2007).

Na avaliação radiográfica do tórax temos como incidências de rotina o PA (póstero-ante-

rior ou vista frontal) e a incidência lateral/perfil esquerdo. Utiliza-se a incidência PA, onde o coração e o mediastino estão em contato com o bucky/película radiográfica, para determinar uma menor distorção ou ampliação dessas estruturas. O perfil lateral do tórax complementa avaliação radiográfica do tórax. Outras incidências podem ser utilizadas, de acordo com a situação clínica, como quando o paciente não consegue ficar em pé ou sentado ereto e o exame poderá ser realizado em decúbito dorsal (CHEN, 2012; SCHWARTZ, 2007).

É de extrema importância conhecer as estruturas anatômicas que são identificadas em radiografias do tórax. São elas:

- **Os pulmões:** são radiotransparentes, ou melhor, apresentam transparência usual/normal. Podemos ver vasos pulmonares fisiológicos atravessando-os, como estruturas radiopacas. O pulmão direito é formado por três lobos e o pulmão esquerdo apenas por dois, separados por fissuras. Radiologicamente, podemos identificar as fissuras normais que limitam os respectivos lobos, quando o feixe radiográfico as tangencia;

- **O mediastino:** é uma região importante a ser analisada nas radiografias do tórax. O mediastino é delimitado pelas pleuras mediastinais lateralmente; anteriormente e posteriormente, pela parede torácica; e superiormente, pelo intróito torácico (transição cervicotorácica) ao nível da fúrcula esternal e a vértebra T1; e inferiormente, pelo diafragma.

Diversas estruturas estão contidas no compartimento mediastinal, como: coração, pericárdio, aorta, vasos pulmonares, esôfago, traquéia, brônquios principais, veia cava superior e segmento proximal da veia cava inferior, linfonodos, vasos linfáticos, tecido adiposo e nervos. Radiologicamente, a silhueta mediastinal é formada principalmente pelo coração e pelos grandes vasos;

- **As vias aéreas:** apresentam a função de condução do ar, realização das trocas gasosas, limpeza e controle da umidade do ar. Elas começam na cavidade nasal e terminam nos alvéolos, e incluem traqueia, brônquios e bronquíolos. Radiograficamente é possível identificar a coluna aérea na traquéia, nos brônquios principais e lobares. Os brônquios segmentares também podem ser identificados no plano transversal brônquico nas regiões hilares. A traqueia é vertical e centralizada no tórax. O brônquio fonte direito é mais curto e verticalizado, enquanto o esquerdo é mais longo e horizontalizado;

- **A vascularização pulmonar:** que leva o sangue não oxigenado para os pulmões, e o sangue oxigenado para o coração. Os hilos pulmonares são compostos pelas artérias pulmonares e estruturas do sistema linfático (vasos e linfonodos). As artérias e veias pulmonares e as artérias brônquicas fazem parte da vasculatura pulmonar. O tronco da artéria pulmonar forma o segundo arco cardíaco à esquerda e é identificado no PA do tórax. As artérias pulmonares são identificáveis nos hilos pulmonares e regiões peri-hilares e os seus calibres vão diminuindo à medida que se aproximam da periferia pulmonar. As artérias pulmonares são mais visíveis, pois são mais calibrosas e densas;

- **A cavidade pleural:** é limitada pelas pleuras parietal e visceral. Elas são separadas por um espaço virtual. Esse espaço está delimitado pelo arcabouço ósseo lateralmente, medialmente pelo mediastino, inferiormente pelas

cúpulas diafragmáticas, e superiormente pelo arcabouço ósseo apical;

- **As cúpulas diafragmáticas:** apresentam convexidade voltada para cima e a cúpula direita é mais alta que a esquerda, sobretudo pela posição cardíaca, mais frequentemente à esquerda;

- **Os seios costofrênicos:** são formados pela intersecção entre o diafragma e a parede torácica lateralmente, e apresentam um ângulo agudo, com transparência similar ao restante do pulmão;

- **A parede torácica:** é composta pelos ossos, músculos, e partes moles em geral, com a função de proteger as estruturas intratorácicas e possibilitar os movimentos respiratórios. A coluna torácica, o esterno (mais bem identificado no perfil), as costelas, clavículas, e escápulas, compõem o arcabouço ósseo e podem ser avaliados tanto no PA, quanto no perfil e incidências oblíquas anterior ou posterior- oblíqua anterior direita (OAD), oblíqua anterior esquerda (OAE), oblíqua posterior direita (OPD) e oblíqua posterior esquerda (OPE).

Entre os tecidos moles observados é importante lembrar-se das mamas, principalmente no sexo feminino, forças supra claviculares os tecidos moles torácicos laterais a transição cérvico torácica e órgãos do abdômen superior, como fígado à direita e a bolha gástrica à esquerda (WADA, 2019).

ACHADOS NAS PRINCIPAIS DOENÇAS INFECCIOSAS DO APARELHO RESPIRATÓRIO

Covid-19

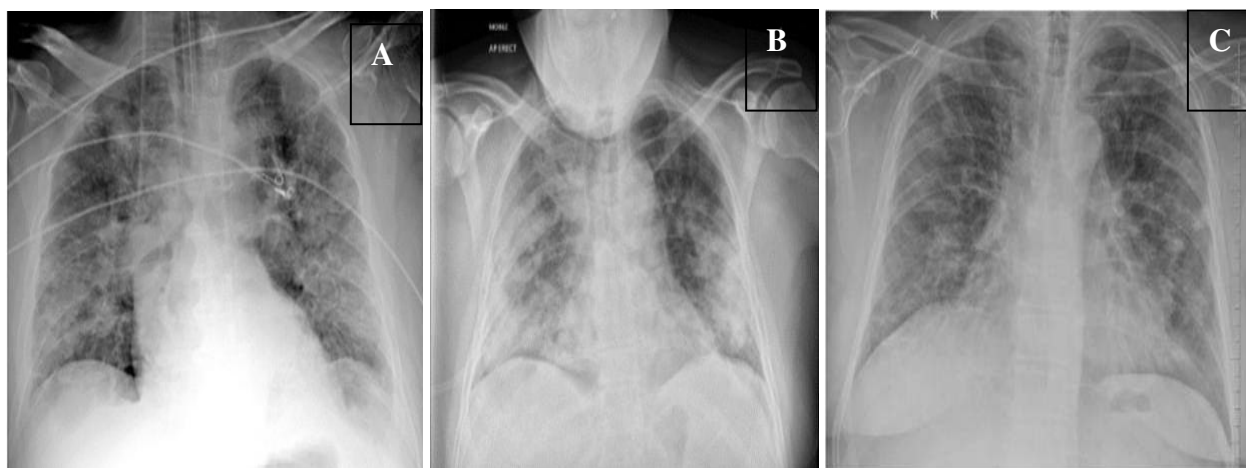
Primeiramente, é importante ressaltar que o exame de imagem possui sensibilidade limitada para Covid-19, visto que 18% das radiografias de tórax ou tomografias computadorizadas (TC), se apresentam normais quando a doença está em seu início ou é considerada leve. Desse modo, a recomendação é que o

exame de imagem não deve ser utilizado com uma ferramenta de rastreamento/diagnóstico para Covid-19, mas sim para avaliação de complicações ou para triagem médica de pacientes com suspeita de Covid-19, que apresentam características clínicas moderadas a graves (MAKEDA, 2020).

Os principais achados da Covid-19 são os de pneumonia atípica ou em organização. A radiografia de tórax tem achados frequentes como opacidades desiguais ou difusas (consolidação ou opacidade em vidro fosco), envolvi-

mento bilateral e/ou multilobar do pulmão, sendo mais frequente na zona inferior. Achados como derrame pleural, pneumotórax, edema pulmonar ou pneumonia lobar são incomuns, e apesar da COVID-19 poder gerar manifestações cardíacas, não há evidências de achados relacionados a isso em radiografias de tórax. Vale destacar que mesmo o exame sendo normal a Covid-19 não é excluída (MAKEDA, 2020). A **Figuras 6.1** (a), (b) e (c), mostra imagens de pulmões de pacientes diagnosticados com Covid-19.

Figura 6.1 Radiografia de tórax Covid-19



Legenda: (a) Radiografia de tórax em AP mostrando a presença de extensas opacidades em vidro fosco bilaterais. (b) Extensa opacificação do espaço aéreo bilateral em ambos os pulmões mais pronunciada à direita e com preservação relativa do lobo superior esquerdo. A opacificação do espaço aéreo tem distribuição periférica. (c) Radiografia de tórax Covid-19. Radiografia apresenta opacificação irregular do espaço aéreo periférico em ambas as zonas pulmonares, com opacidade em vidro fosco difuso bilateralmente

VIROSES RESPIRATÓRIAS

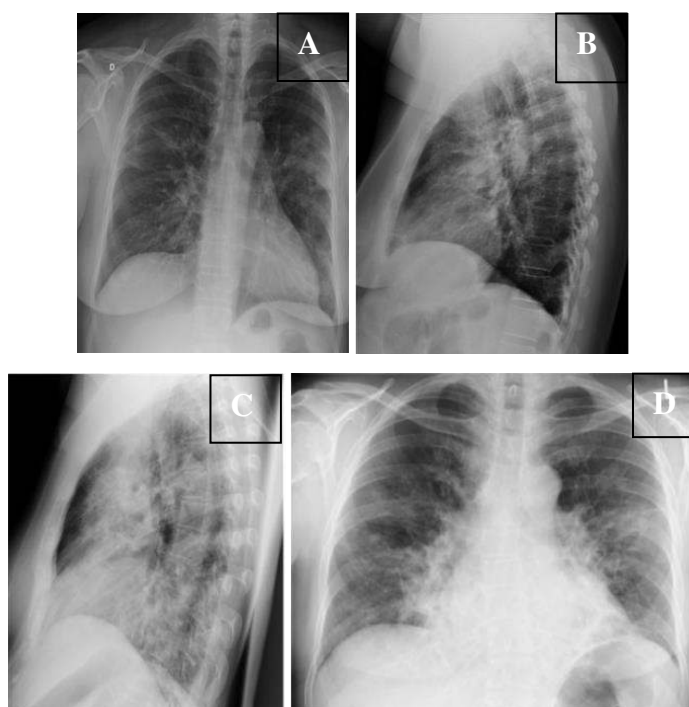
Influenza

Na maioria dos casos a radiografia de tórax para viroses respiratórias pode ser normal, porém também pode ter uma apresentação variável. Importante destacar que mesmo o exame de imagem sendo normal, não se pode excluir a possibilidade de que seja uma virose respira-

tória. Os achados encontrados nas fases iniciais na radiografia de tórax, são opacidades em vidro fosco pulmonares, centrais ou periféricas, e consolidações que têm uma aparência irregular ou nodular. Além disso, opacidades periféricas multizonais e bilaterais estão associadas a um prognóstico adverso (EL-FEKY, 2012).

A **Figura 6.2** exibe imagens radiográficas de paciente diagnosticado com *Influenza*.

Figura 6.2 Radiografia de tórax *Influenza*



Legenda: (a e b) Radiografia de tórax *Influenza*, anteroposterior e lateral apresentando opacidades alveolares periféricas em ambos os pulmões e área de consolidação no lobo superior esquerdo. (c e d) Radiografia de tórax *Influenza* apresentando índice cardiorádico ligeiramente aumentado: 52%, infiltrados irregulares bilaterais e opacificação do espaço aéreo predominantemente nas zonas pulmonares média e inferior.

PNEUMONIAS

Pneumonia adquirida na comunidade

A pneumonia adquirida na comunidade tem origem da própria população em geral, e não em algum ambiente de saúde, como em uma internação, sendo que o seu diagnóstico pode ser feito em até 48 horas após a internação hospitalar (KNIPE, 2019).

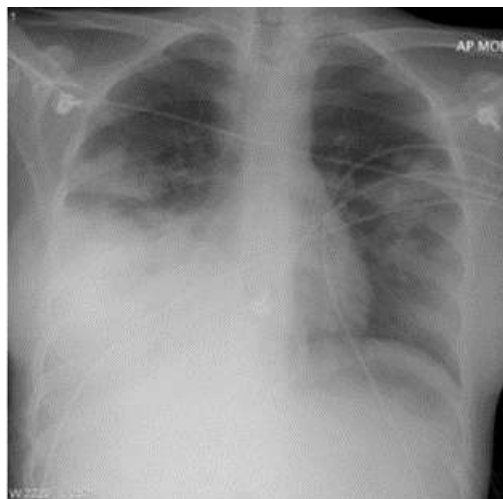
A radiografia de tórax para essa doença se apresenta mais comumente com uma aparência de consolidação do espaço aéreo, apesar de que um amplo espectro de alterações radiográficas pode ser encontrado, e vários organismos são bem conhecidos por terem uma aparência intersticial, ao invés de consolidativa. Portanto, não é aconselhável tentar diagnosticar o agente infeccioso específico a partir de seu padrão radiográfico. Importante ressaltar que o *Streptococcus pneumoniae* é o organismo etiológico mais comum em todas as idades (KNIPE, 2019). A **Figura 6.4 e 6.5** exibem

imagens radiográficas de paciente diagnosticado com *Pneumonia adquirida*.

Figura 6.4 Radiografia Pneumonia adquirida na comunidade apresentando consolidação do lobo médio direito com lesão cavitante associada e broncograma aéreo. Há um pequeno derrame pleural no lado direito. O restante dos campos pulmonares são normais. Não há anormalidade nas estruturas mediastinais, ossos ou tecidos moles



Figura 6.5 Radiografia de tórax *Streptococcus pneumoniae*, apresentando opacidade generalizada em todo o campo pulmonar direito, especialmente no campo pulmonar inferior com broncograma aéreo positivo que indica consolidação do lobo inferior ou médio direito. A borda cardíaca direita foi perdida



Pneumonia adquirida em hospital

Já a pneumonia adquirida em hospital consiste em pneumonias que ocorrem mais de 48

horas após a admissão no hospital, e que não estavam presentes no momento da admissão (BELL, 2009).

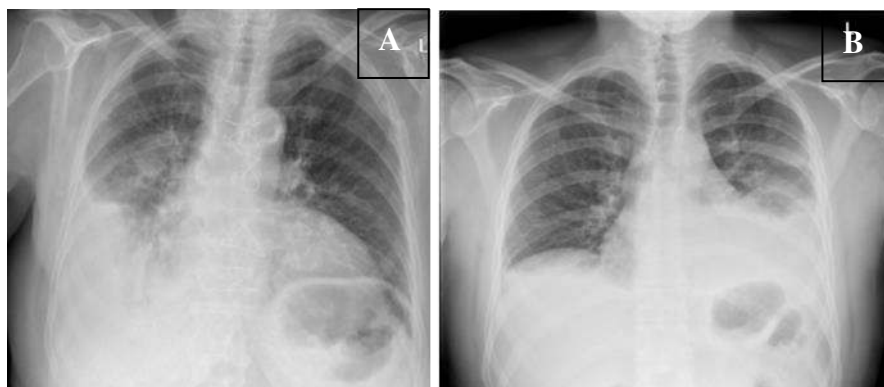
Ela possui um diagnóstico clínico associado às características da imagem, porém sem achados específicos. A radiografia de tórax apresenta áreas de consolidação unilateral ou bilateral (BELL, 2009).

DERRAME PARAPNEUMÔNICO

Derrame parapneumônico consiste em um derrame pleural exsudativo associado à pneumonia (WEERAKKODY, 2012).

As suas características radiográficas são semelhantes a um derrame pleural simples, isto é, volume de líquido geralmente pequeno e unilateral, caracterizando-se como o sinal de menisco que se desloca com a mudança de decúbito (WEERAKKODY, 2012). A **Figura 6.6** exibe imagens radiográficas de paciente diagnosticado com *Derrame Parapneumônico*.

Figura 6.6 Radiografia de Tórax Derrame parapneumônico



Legenda: (a) Consolidação do lobo médio e inferior direito. Isso está associado a derrame pleural à direita. (b) apresenta grande derrame pleural esquerdo com opacidade do espaço aéreo da zona média esquerda associada com broncograma aéreos. Opacidade basal à direita e pequeno derrame pleural à direita

TUBERCULOSE PULMONAR

Os achados radiológicos podem se sobrepor, dependendo do sintoma da doença que o paciente apresenta.

A tuberculose é primária quando o indivíduo apresenta o primeiro contato com a bactéria, apresentando-se radiologicamente com uma linfonodomegalia hilar, paratraqueais e mediastinal, com infiltrado micronodular di-

fuso (padrão miliar), consolidação periférica ou massa (foco de Ghon) (CAPONE, 2006).

OBS: A maioria dos pacientes com tuberculose primária são crianças ou jovens.

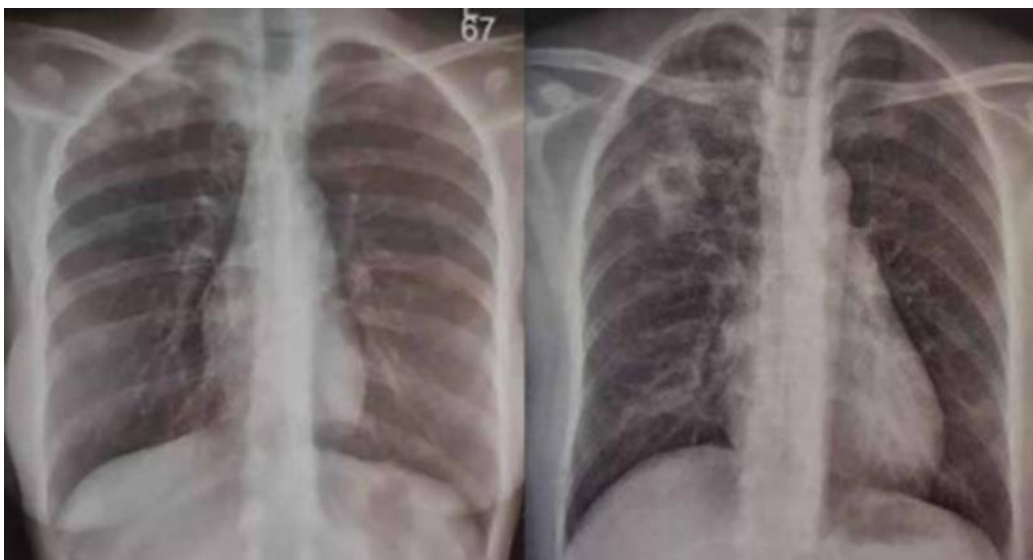
A tuberculose pós-primária ocorre quando o paciente tem um novo contato com a bactéria ou sofre uma reativação do foco primário. Essa forma aparece como nódulos

centrolobulares (com padrão de árvore em brotamento, no fim da árvore brônquica), consolidações, e, frequentemente, escavações

com paredes regulares. Acomete os ápices pulmonares e segmentos superiores dos lobos inferiores, e costuma estar associada a derrame e espessamento pleural, em fases avançadas (CAPONE, 2006).

Quanto mais avançada está a doença, mais fibrose é produzida e mais distorção ocorre nos pulmões, sendo a principal sequela da tuberculose. Se a tuberculose secundária está ativa, conseguimos visualizar a escavação ou os nódulos com aspecto de árvore em brotamento (CAPONE, 2006), a exemplo da **Figura 6.7**.

Figura 6.7 Na primeira imagem, analise a redução da transparência difusa no lobo superior direito. Na segunda, além de uma redução da transparência, podemos observar também uma escavação



HIPERTENSÃO PULMONAR

A hipertensão pulmonar é uma condição definida por uma pressão arterial pulmonar média acima de 25 mmHg. É, em alguns casos, diagnosticada por meio de achados incidentais em radiografia de tórax ou em TC realizadas para outros fins (HOVNANIAN, 2011).

As principais alterações encontradas são aumento do calibre das artérias pulmonares no nível dos hilos, em 78% dos casos (1); afilamento periférico dos vasos, em 62% (2); e periferia pulmonar hiperlúcida, em 9% (3) (HOVNANIAN, 2011).

O aumento do calibre das artérias pulmonares no nível dos hilos, pode ser avaliado pela medida do diâmetro das artérias interlobares. O limite máximo do diâmetro transversal da artéria interlobar direita, medido de sua face lateral até a coluna de ar do brônquio intermediário, é de 16 mm em homens e de 15 mm em mulheres. Devido à dificuldade de se promover a avaliação da artéria pulmonar esquerda na incidência postero-anterior, deve-se avaliar o vaso na radiografia em perfil, partindo da transparência circular criada pelo brônquio do lobo superior esquerdo (que é visto telescopado), até a margem posterior do vaso

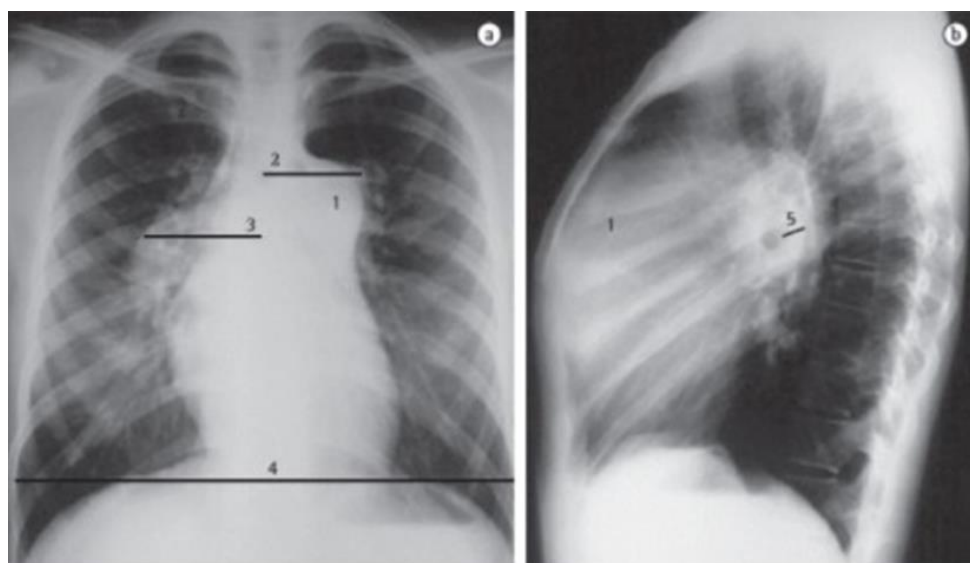
que cavalga o brônquio; o limite máximo do normal é de 18 mm.

Inúmeros fatores alteram as medidas das artérias interlobares, por exemplo, a altura do paciente, a distância entre a ampola do raio X e o filme, e a distância entre a artéria pulmonar e o filme (HOVNANIAN, 2011).

A radiografia de tórax pode auxiliar no diagnóstico diferencial com doenças do parên-

quima pulmonar, insuficiência cardíaca, DPOC e cifoescoliose, podendo levar à suspeita de doença tromboembólica pulmonar quando se notam áreas de oligemia, consolidações múltiplas sugestivas de infartos pulmonares, ou assimetria entre as artérias pulmonares principais (HOVNANIAN, 2011). A **Figura 6.8** demonstra paciente com hipertensão pulmonar.

Figura 6.8 Radiografia de paciente com Hipertensão Pulmonar



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BELL, D. J.; FOSTER, T. COVID-19. Radiopaedia.org, 2020. Disponível em: <<https://radiopaedia.org/articles/Covid-19-4?lang=us>>. Acesso em: 25 de mai. de 2021.
- BELL, D.; HACKING, C. Community-acquired pneumonia. Radiopaedia.org, 2019. Disponível em: <https://radiopaedia.org/articles/community-acquired-pneumonia?lang=us#nav_radiographic-features>. Acesso em: 25 de mai. de 2021.
- CAPONE, D. *et al.* Diagnóstico por imagem da tuberculose pulmonar. Pulmão RJ, v. 15, n. 3, p. 166-74, 2006.
- CHEN, M.Y.M.; POPE, T.L.; OTT, D. J. Radiologia Básica – Lange. 2º ed. McGraw-Hill, 2012. 70-73 p.
- HOVNANIAN, A. *et al.* O papel dos exames de imagem na avaliação da circulação pulmonar. Jornal Brasileiro de Pneumologia, v. 37, n. 3, p. 389-403, 2011.
- KNIFE, H. Parapneumonic effusion. Estudo de caso, Radiopaedia.org, 2016. Disponível em: <<https://radiopaedia.org/cases/parapneumonic-effusion-1?lang=us>>. Acesso em: 25 de mai. De 2021.
- KNIFE, H; SCACCA, F. COVID-19 (summary). Radiopaedia.org, 2020. Disponível em: <<https://radiopaedia.org/articles/Covid-19-summary?lang=us>>. Acesso em: 25 de mai. de 2021.
- SCHWARTZ, D.T. Emergency radiology: case studies. McGraw-Hill, 2008. 1-9 p.
- SHETTY, A.; BELL, D. Hospital-acquired pneumonia. Radiopaedia.org, 2014. Disponível em: <<https://radiopaedia.org/articles/hospital-acquired-pneumonia-1?lang=us>>. Acesso em: 25 de mai. de 2021.
- WADA, D. T.; RODRIGUES, J.A.H.; SANTOS, M.K. Anatomia normal da radiografia de tórax. Medicina (Ribeirão Preto), v. 52, n. supl., p. 17-29, 2019.
- WEERAKKODY, Y.; FEGER, J. H1N1 Influenza. Radiopaedia.org, 2014. Disponível em: <<https://radiopaedia.org/articles/h1n1-influenza?lang=us>>. Acesso em: 25 de mai. de 2021.

ÍNDICE REMISSIVO

- COVID-19, 1
- Derrame Parapneumônico, 25
- Diagnóstico, 1
- Diagnóstico por Raios X, 58
- Doença, 47
- Hipertensão Arterial Pulmonar, 35
- Hipertensão Pulmonar, 35
- HIV, 35
- Infecção Pulmonar, 25
- Inflamação, 47
- Influenza, 18
- Mycobacterium tuberculosis*, 47
- Pandemia, 1
- Pneumonia Adquirida na Comunidade, 25
- Pneumonia Nosocomial, 25
- Pneumoradiografia, 58
- Radiografia, 58
- Radiografia Torácica, 58
- SARS-CoV-2, 1
- Transmissão, 1, 18
- Tuberculose, 47
- Víroses Respiratórias, 18
- Vírus, 18
- Vírus da Imunodeficiência Humana, 35