

ARTIGO ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE

Sequelas pleurais dos derrames tuberculosos: em busca de parâmetros preditivos

Pleural thickening and tuberculous effusion: searching for predictive data

A.M.S.CHIBANTE¹, T. TSUBOUCHI FERREIRA², S. MIRANDA³

¹ Antônio M. S. Chibante — Professor adjunto de Pneumologia da Universidade do Rio de Janeiro.

² Thais Tsubouchi Ferreira — Graduada em Medicina pela Universidade do Rio de Janeiro.

³ Simone Miranda — Especialista em Pneumologia. Directora do Centro de Investigações Respiratórias do Rio de Janeiro.

Recebido para publicação: 02.11.14

Aceite para publicação: 02.12.16

RESUMO

A tuberculose é uma enfermidade bastante comum relacionada com situações socioeconómicas mais desfavoráveis e frequentemente associada a derrame pleural. Vários autores focalizam as sequelas pleurais como consequências que em determinados casos podem interferir na função respiratória desencadeando insuficiência ventilatória. Alguns estudiosos têm procurado definir parâmetros bioquímicos de modo a detectar futuros espessamentos pleurais e prevenir, através de maior vigilância, possível incapacidade pulmonar. Este estudo baseia-se na análise radiográfica do tórax após término do tratamento e procura correlacionar possíveis achados pleurais com dados bioquímicos do líquido na fase inicial, volume dos derrames e tempo de sintomas.

REV PORT PNEUMOL IX (1): 9-18

Palavras-chave: espessamento pleural, derrame pleural tuberculoso, inflamação pleural.

ABSTRACT

Tuberculosis is a very common disease usually related to bad social-economic conditions and sometimes with associated pleural effusion. Pleural sequelae are referred by some authors as a consequence that may interfere with lung function provoking respiratory failure in some critical situations. Some experts try to find clinical and biochemical parameters in order to detect possibilities that could predict future pleural thickening and necessity of closer vigilance to avoid lung function disability.

This study is based on the post-treatment roentgenological pleural findings and their correlation with the initial pleural fluid biochemical data, the volume of the effusions and time of patients complains.

REV PORT PNEUMOL IX (1): 9-18

Key-words: pleural fluid; pleural tuberculosis; pleural thickening.

Introdução

A tuberculose pleural é uma situação relativamente frequente e ocupa o primeiro lugar dentre as formas extra-pulmonares desta infecção. Habitualmente ela é unilateral, sem preferência de hemitórax e costuma ser acompanhada de sintomas dolorosos associados a febre e emagrecimento. Os volumes de líquido são variáveis, no entanto os derrames maciços são menos comuns¹. Normalmente a febre, frequentemente acompanhada de fenómenos de dor, relacionada com a inspiração, costuma ser o motivo que leva o paciente a procurar tratamento. Indivíduos de baixa

condição socioeconómica fazem parte do perfil habitual deste tipo de pleurite que, com o advento da SIDA, se tem apresentado com mais frequência².

Como toda a infecção pleural, a tuberculose tem a capacidade de desenvolver sequelas geralmente representadas por espessamentos da serosa, em graus variados, que aparentemente não guardam relação com o volume de líquido acumulado³. Tais sequelas não costumam perturbar a função respiratória apesar de, em algumas situações, o nível de espessamento vir a desenvolver repercussões passíveis de induzir fenómenos funcionais restritivos. Embora nem todos os autores esvaziem a cavidade pleural após a abor-

dagem inicial, esta conduta parece repercutir favoravelmente sobre o quadro clínico e talvez proteja a serosa da agressão mantida pelos elementos inflamatórios presentes no líquido^{4,5}. O emprego de anti-inflamatórios, esteróides ou não esteróides, contribui para a melhoria dos sintomas mas não costuma interferir nos espessamentos no final do tratamento⁴.

O apagamento do seio costofrênico e medidas do espessamento são as anotações habitualmente valorizadas nos diversos estudos, embora outros sinais radiológicos, uma vez considerados, possam reflectir o padrão inflamatório a que o paciente se expôs durante as fases pré e *per*-tratamento.

Os conhecimentos imunológicos actuais procuram explicar o papel de determinadas citocinas no favorecimento das sequelas pleurais e o comportamento da célula mesotelial tanto na alimentação do processo inflamatório como na procura de uma resposta que possa impedir alterações estruturais.

Mecanismos de Espessamento Pleural

A célula mesotelial pleural (CMP) tem a capacidade de reagir às agressões que sobre ela incidem de maneira específica e proporcional à intensidade das mesmas. O derrame pleural tuberculoso, sendo rico em células linfocitárias do tipo T, favorece a libertação de uma série de agentes inflamatórios. Linfócitos Th1 e Th2 activados regulam a libertação de citocinas como produtos da excitação da CMP⁶. Dentre as citocinas mobilizadas, as quimiocinas IL-8, MCP-1 e MP-1 comportam-se como elementos quimioatraentes respectivamente de polimorfonucleares, monócitos e macrófagos, células extremamente defensivas mas que, ao fazerem parte do processo inflamatório, libertam mais elementos capazes de retro-alimentar a inflamação local⁷. Do mesmo modo, a IL-1 β e TNF- α induzem os fibroblastos

a libertarem IL-8 e MCP-1, reforçando a indução migratória de leucócitos e macrófagos⁸.

Estudos de Hua e col.⁹ demonstraram que o aumento da concentração de PAI-1 está ligado à diminuição da fibrinólise no DPT, permitindo a presença de fibrina e deposição da mesma no tecido pleural com subsequente espessamento. A intensidade do espessamento está ligada à carga local de interleucinas presentes, assim como ao tempo de exposição do tecido pleural às mesmas.

As sequelas pleurais em consequência dos DPT podem ser avaliadas por exames de imagem simples, como a telerradiografia do tórax, ou através de métodos mais sensíveis, como ultrassonografia e tomografia computadorizada^{10,11}. A preocupação de alterações pleurais poderem provocar repercussões sobre a função pulmonar já foi estabelecida no passado, tendo a sua intensidade sido relacionada ao grau das sequelas¹².

Objectivo

O objectivo deste estudo tem como finalidade avaliar a resposta pleural ao final dos seis meses de tratamento de derrames tuberculosos e correlacioná-la com alguns parâmetros bioquímicos do líquido determinados durante a abordagem diagnóstica inicial. Paralelamente, são confrontados os graus de acometimento pleural observados com a idade dos pacientes e a grandeza dos volumes na sua fase pré-tratamento.

Material e Método

Foi realizado um estudo retrospectivo utilizando 31 pacientes portadores de tuberculose pleural, sendo 7 com infiltrado parenquimatoso tuberculoso concomitante. Os pacientes foram avaliados nos Sectores de Doenças da Pleura do Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle e do Centro de Investi-

gações Pneumológicas do Rio de Janeiro. O diagnóstico de tuberculose foi comprovado por estudo histopatológico de amostras da pleura parietal obtidas através da agulha de Cope. Após a colecta das mesmas todos os pacientes tiveram o hemitórax esvaziado.

Foram avaliados nestes pacientes a idade, duração dos sintomas, presença de febre, perda de peso, dor torácica e dispneia, além dos níveis dos seguintes parâmetros bioquímicos obtidos pré-biópsia pleural: *DHL*, *proteína*, *glicose*, *colesterol* e *triglicéridos*.

Os derrames foram analisados quanto ao volume, sendo a altura do hemitórax dividida em duas linhas imaginárias que os categorizava em terços, conforme se segue: Grau I $\leq 1/3$, Grau II entre $1/3$ e $2/3$, Grau III $> 2/3$.

Durante o período do estudo o tratamento utilizado foi Rifampicina, Isoniazida e Pirazinamida por dois meses seguidos de Rifampicina e Isoniazida por mais quatro meses. O comportamento dos derrames era avaliado através de radiografias do tórax seriadas, mensais, durante e ao final do tratamento, sendo confrontados os aspectos radiológicos e registadas as possíveis sequelas pleurais imediatamente pós-tratamento.

Baseados nas repercussões radiológicas os pacientes foram divididos em dois grupos:

Grupo 1 - radiografia final do tórax sem alterações pleurais; e

Grupo 2 - radiografia final do tórax apresentando sinais compatíveis com acometimento da pleura e classificados conforme o Quadro I.

Nenhum paciente recebeu corticosteróides como terapia adjuvante nem foi submetido a toracocenteses de repetição ou colocação de drenos. Além das repercussões pleurais o Quadro I também caracteriza o tempo de sintomas e as concentrações de glicose, colesterol, triglicéridos e DHL.

Resultados

A *idade* dos pacientes foi analisada sem que o resultado fosse considerado significativo ($p=0,57$) (Gráfico 1).

O *tempo de sintomas* apresentou diferenças valorizáveis entre os dois grupos ($p=0,07$), com valores médios de 32,5 dias para o grupo 2 e 20,3 dias para o grupo 1 (Gráfico 2).

Dentre os sintomas a *dor* também predominou no grupo 2 (89 % contra 69 %), enquanto *febre, dispneia e emagrecimento* não apresentaram qualquer tipo de informação de interesse.

Quanto ao *volume* dos derrames, o comportamento foi irregular em ambos os grupos, impossibilitando qualquer correlação (Gráfico 3).

Em 18 dos 31 pacientes (58 %) foi constatado algum tipo de alterações ligadas à pleura e distribuídas do seguinte modo: *obliteração do seio costofrénico* 9/18 (50 %), *espessamento marginal pleural* < 5 mm 3/18 (16,5 %), de 5 a 9 mm 2/18 (11 %), ≥ 10 mm 5/18 (27,5 %), *repercussões pleurais sobre o diafragma* do tipo *pinçamento* 2/18 (11%), do tipo *rectificação* 2/18 (11%) e do tipo *elevação* 5/18 (27,5%). Além destas observações 1/18 (5,5%) apresentava *diminuição dos espaços intercostais com retracção do perfil costal* (Quadro I).

Nos *espessamentos* ≥ 10 mm as médias do tempo de sintomas (46 dias) e da concentração de *DHL* (1591 U/l) foram maiores quando comparadas às demais sequelas, embora média semelhante de *DHL* (1502 U/l) também se relacionasse com as que apresentavam *elevações da hemicúpula diafragmática*.

No estudo bioquímico do líquido tanto as *proteínas* quanto a *DHL* se mostraram com distribuição de taxas sem significância nos dois grupos com $p=0,4$ e $0,6$, respectivamente (Gráficos 4 e 5). No entanto, os níveis de *triglicéridos* ($p=0,056$) e de *colesterol* ($p=0,08$) encaixam-se dentro de faixas passíveis de consideração, especialmente o primeiro (Gráficos 6 e 7).

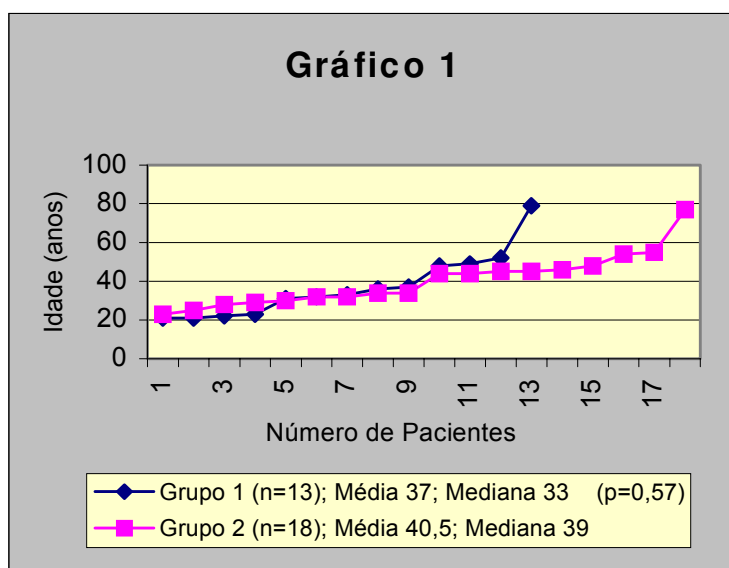
SEQUELAS PLEURAIIS DOS DERRAMES TUBERCULOSOS: EM BUSCA DE PARÂMETROS PREDITIVOS/A.M.S. CHIBANTE, T. TSUBOUCHI FERREIRA, S. MIRANDA

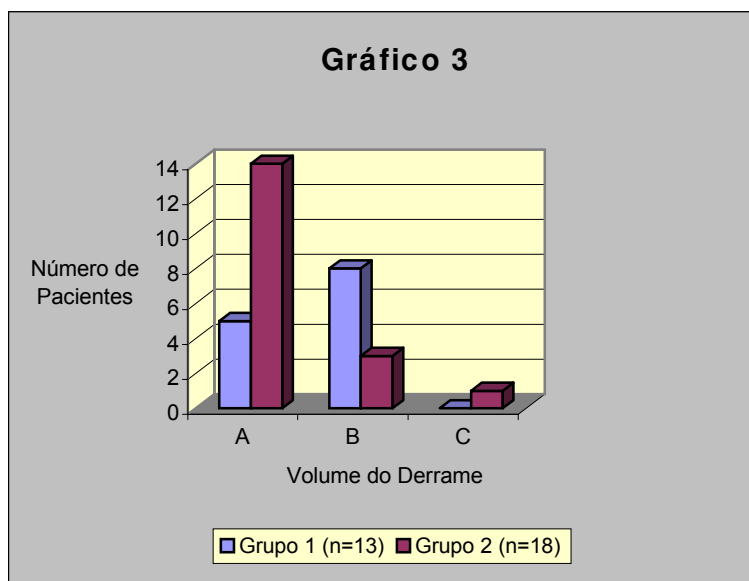
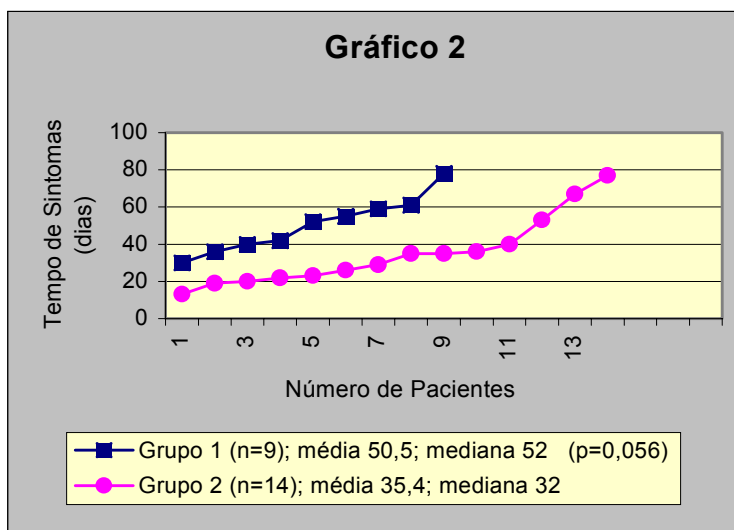
QUADRO I

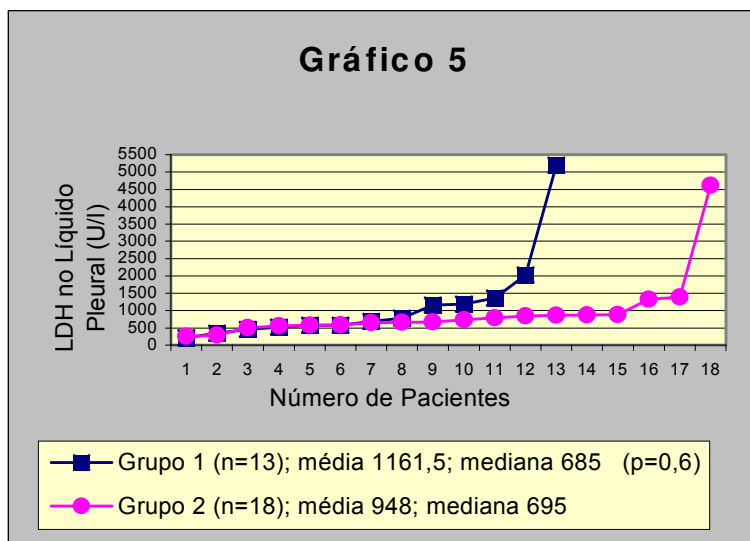
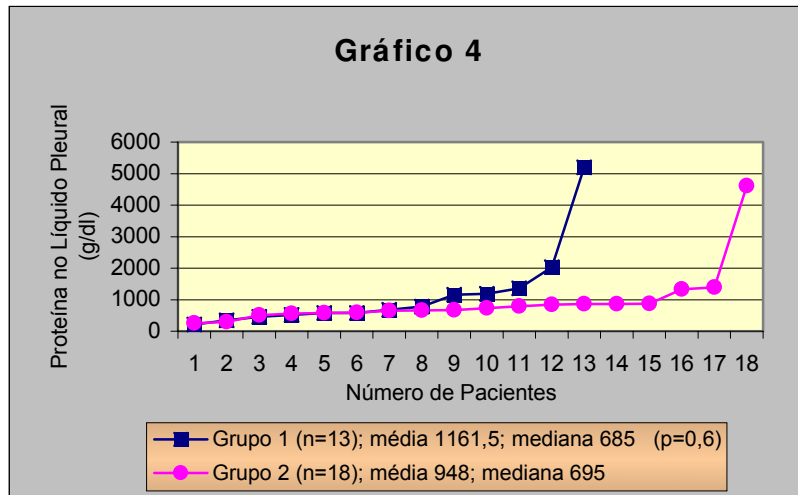
Sequelas	n	Tempo de Sintomas dias	Proteína mg/dl	LDH U/L	Glicose mg/dl	Colesterol mg/dl	Triglicéridos mg/dl
Obliteração SCF*	9/18 (50 %)	31	4,5	669	76	67	41,5
Espessamentos							
< 5 mm	3/18 (16,5 %)	35	5,2	737	69,5	84	46,5
5 – 9 mm	2/18 (11 %)	29	5,5	695	82,5	46,5	22,5
≥ 10 mm	5/18 (27,7 %)	46	4,0	1591	60	59	31
Repercussões sobre o diafragma:							
- Pinçamento	2/18 (11 %)	30	5,1	758	70,5	105	67
- Rectificação	2/18 (11 %)	45	4,7	734	74	36,5	25,5
- Elevação	5/18 (27,5 %)	28	4,5	1502	59,5	71	32
Retração EI **	1/18 (5,5 %)	60	4,9	842	53	82	35

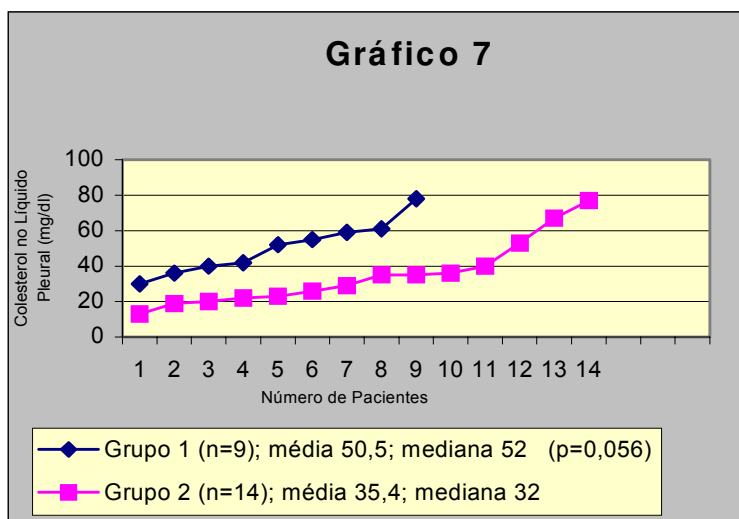
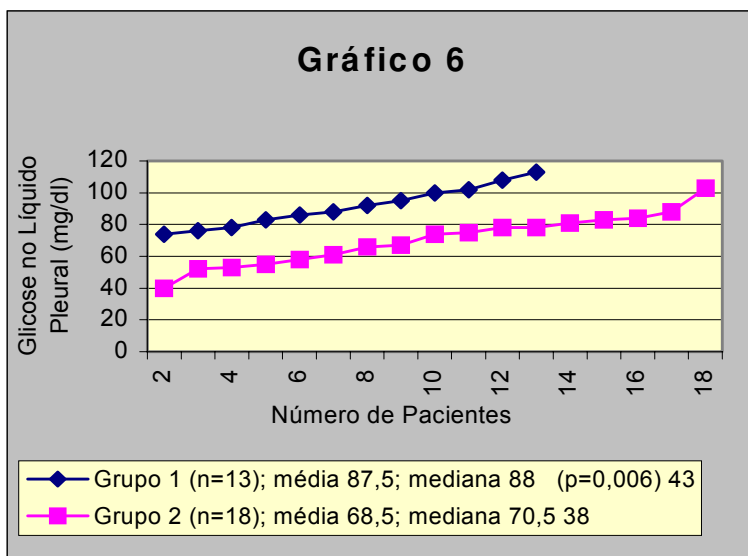
* SCF — Seio costofrênico

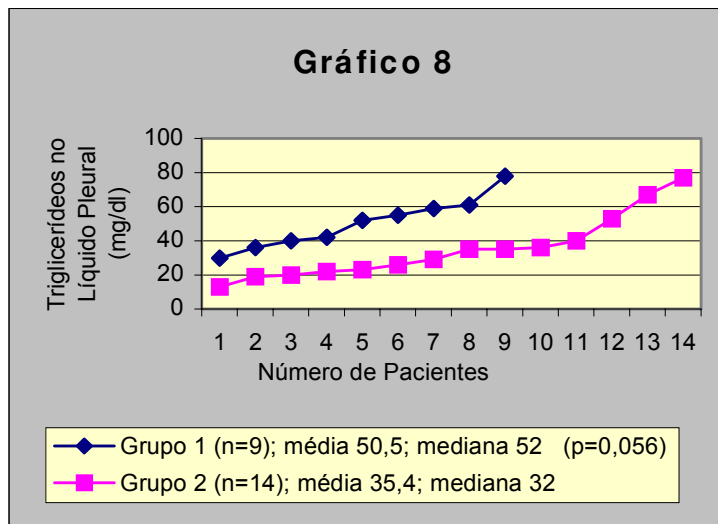
** Espaço intercostal











A **glicose** foi o parâmetro caracterizado como o mais identificado com sequelas pleurais nestes tipos de derrame, destacando-se como padrão significativo ($p=0,006$) nas possibilidades de espessamento (Gráfico 8).

Discussão

O espessamento do tecido pleural pós-tratamento por 6 meses das pleurites tuberculosas é uma observação relativamente frequente e que varia com os diversos estudos que abordam o assunto. Ruiz e col.¹³, ao contrário dos demais autores valorizaram a idade mais avançada como coincidente com maior número de sequelas pleurais, observação que não conseguimos constatar, do mesmo modo que não conseguimos valorizar o papel do volume inicial de líquido na indução de sequelas, conforme registou Castro e col.¹⁴. Na nossa série de pacientes os achados de espessamento (58 %) foram semelhantes aos encontrados por Barbas e col. (52 %)¹⁵, enquanto Soler e col.¹⁶ reportaram 72% e Lee e col.¹⁷ apenas 10 %. Estas

variações podem ser atribuídas à falta de uniformidade no conceito de sequelas pleurais nos DPT uma vez que alguns as definem como a partir de 3 mm de espessura^{13,18,19} e outros ≥ 10 mm^{1,19}.

Na fase de diagnóstico, alguns parâmetros bioquímicos do líquido foram considerados em algumas pesquisas sem que os mesmos guardassem qualquer tipo de correlação com as sequelas sobre o mesotélio pleural¹⁵. De Pablo e col.¹⁹, no entanto, valorizaram o papel do pH e da glicose quando se desenvolviam espessamentos ≥ 10 mm, reforçando os achados do nosso estudo onde a glicose se apresentou como parâmetro nitidamente significativa ($p=0,006$).

Conclusões

A análise da situação pleural em 31 pacientes portadores de derrame tuberculoso evidenciou a presença de sequelas de intensidade variável em mais da metade dos casos sem que se constatasse qualquer correlação com idade, volume dos derrames e tipos de sintomas. Os níveis de proteína,

assim como os de DHL, também não puderam ser considerados como parâmetros valorizáveis, enquanto as concentrações de colesterol e, em especial, dos triglicéridos se apresentaram em faixas passíveis de valorização que merecem atenção especial. A glicose, no entanto, salientou-se como parâmetro significativo, nitidamente correlacionado com o desenvolvimento das sequelas observadas.

Contacto:

António M. S. Chibante, MD
Hospital Gaffrée e Guinle – Universidade do Rio de Janeiro
Rua Mariz e Barros, 775 – Tijuca
Rio de Janeiro - Brasil

BIBLIOGRAFIA

1. LIGHT RW. Pleural Diseases, 3rd ed. 1995, Williams & Wilkins, Philadelphia.
2. FRYE MD, POZSIK CJ, SAHN SA. Tuberculous pleurisy is more common in AIDS than in non-AIDS patients with tuberculosis. *Chest* 1997;112:393-7
3. VALDÉS L, ÁLVAREZ D, SAN JOSÉ E, PENELA P, VALLE JM, GARCIA-PAZOS JM et al. Tuberculous pleurisy. A study of 254 patients. *Arch Intern Med* 1998;158:2017-21
4. WYSER C, WALZL G, SMEDEMA JP, SWART F, VAN SCHALKWYK EM, van de Wal BW. Corticosteroids in the Treatment of Tuberculous Pleurisy* - A Double-blind, Placebo controlled, Randomized Study. *Chest* 1996;110:333-8
5. CHIBANTE AMS, MIRANDA S. Doenças da Pleura, 2001, Ed. Atheneu, Rio de Janeiro
6. STITES DP, TERR AI, PARSLOW TG. *Imunologia Médica*, 9 ed. 2000, Ed. Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro
7. MOHAMMED KA, NASREEN N, WARD MJ, ANTONY VB, HELPER T cell type 1 and 2 cytokines regulate C-C chemokine expression in pleural mesothelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1653-9
8. LOGHMANI F, MOHAMMED KA, NASREEN N, VAN HORN RD, HARDWICK JA, SANDERS KL, ANTONY VB. Inflammatory cytokines mediate C-C (monocyte chemoattractant protein 1) and C-X-C (interleukin 8) chemokine expression in human pleural fibroblasts. *Inflammation* 2002;26:73-82
9. HUA C, CHANG LC, HEN YC, CANG SC. Proinflammatory cytokines and fibrinolytic enzymes in tuberculous and malignant pleural effusions. *Chest* 1999;116:1292-6
10. COPLEY SJ, WELLS AU, RUBENS MB, CHABAT F, SHEEHAN RE, HANSELL DM. Functional consequences of pleural disease evaluated with chest radiography and CT. *Radiology* 2001;220:237-43
11. CHOI J, HONG KT. CT manifestations of late sequelae in patients with tuberculous pleuritis. *AJR* 2001;176:441-5
12. SCHOENBERG JB, BECK GJ, BOUHUYA A. Growth and decay of pulmonary function in healthy blacks and whites. *Resp Physiol* 1978;33:367-93
13. RUIZ E, ALEGRE J, ALEMÁN C, VISZCAYA S, ARMADANS L, SEGURA RM, ANDREW J, IGLESIAS D, FERNANDEZ DE SEVILLA T. Engrosamiento pleural residual em la pleuritis tuberculosa. Factores asociados. *Arch Bronconeumol* 2000;36:506-9
14. JIMÉNEZ CASTRO D, DIAZ NUEVO G, PÉREZ-RODRÍGUEZ E. Factores predictivos de engrosamiento pleural en la pleuritis tuberculosa. *Arch Bronconeumol* 2001;37:326-7
15. BARBAS CSV, CUKIER A, VARVALHO CRR, BARBAS FILHO JV, LIGHT RW. The Relationship between Pleural Fluid Findings and the Development of Pleural Thickening in Patients with Pleural Tuberculosis. *Chest* 1991;100:1264-67
16. SOLER JJ, GYL SUAY V, CORDERO P, PERPIÑÁ M, MARTINEZ E, SANCHIS J. Engrosamiento pleural en el derrame pleural Tuberculoso. Factores asociados. *Arch Bronconeumol* 1995; 31:157-61
17. LEE CH, WANG WJ, LAN RS. Corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy: a double-blind, placebo-controlled randomized study. *Chest* 1996;109:414-9
18. JIMENEZ D, DIAZ G. Diagnosis of pleural tuberculosis. *Chest* 2002;121:1005
19. DE PABLO A, VILLENA V, ECHAVE-SUSTAETA, ENCUESTRA AL. Are Pleural Fluid Parameters Related to the Development of Residual Pleural Thickening in Tuberculosis? *Chest* 1997; 112:1293-7