

# Papel da Broncoscopia no Diagnóstico e Acompanhamento das Doenças Intersticiais Pulmonares

Role of Bronchoscopy in the Diagnosis and Follow-up of Interstitial Lung Diseases

*Luiz Claudio Lazzarini de Oliveira (\*), Luiz Augusto Alves C. Vianna (\*\*), Carlos Alberto de Barros Franco (\*\*\*)*

## Introdução

As doenças intersticiais são caracterizadas pela resposta inflamatória difusa do parênquima e interstício pulmonar, produzida por um grande número de fatores agressores heterogêneos e freqüentemente não relacionados (1). Mais de uma centena de agentes distintos podem produzir alterações patológicas e funcionais, porém em dois terços dos casos nenhuma causa pode ser identificada.

A broncofibroscopia é um procedimento diagnóstico que tem sido utilizado como um importante armamentário na investigação das diversas doenças intersticiais, notadamente as doenças intersticiais de evolução crônica. Ela é utilizada tanto no diagnóstico como na avaliação do prognóstico e no acompanhamento deste grupo diverso de patologias. O seu uso nas doenças intersticiais tem contudo sido de difícil interpretação devido a falta de padronização do procedimento, tanto quanto à coleta como na análise dos dados. A broncoscopia permite a realização de dois procedimentos diagnósticos nas doenças pulmonares intersticiais difusas: o lavado broncoalveolar e a biópsia pulmonar transbroncoscópica. No presente trabalho estes procedimentos serão apresentados separadamente.

## Lavado Broncoalveolar

Dos exames complementares, a broncofibroscopia, através da realização de lavado broncoalveolar (LBA), tem sido o método mais utilizado no diagnóstico e acompanhamento das diversas pneumopatias intersticiais. Por ser um método seguro, fácil e passível de repetição, o LBA tornou-se o principal material para avaliar a inflamação do espaço alveolar. A técnica consiste na passagem do broncofibroscópio, após anestesia local, e encunhamento do aparelho em um brônquio distal, geralmente de 3ª ou 4ª ordem (2). Na doença localizada, o brônquio do segmento envolvido deve ser o escolhido para ser lavado. Pouca informação existe quanto ao sítio apropriado para realização do LBA em pacientes com doença intersticial difusa. A língula ou o lobo médio são geralmente os sítios escolhidos devido ao maior retorno do lavado após a instilação de soro fisiológico, contudo qualquer local pode ser selecionado para a realização do LBA. Uma vez que o broncofibroscópio esteja encunhado, uma solução salina estéril é infundida através do canal do aparelho. O volume total do líquido infundido não está contudo padronizado. Embora volumes de até 400ml de solução salina tenham sido relatados, usualmente administra-se de

\* Professor Auxiliar de Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - UFRJ. Chefe do Setor de Endoscopia Respiratória do Serviço de Pneumologia do HUCFF/UFRJ.

\*\* Médico do Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - UFRJ. Coordenador do Programa de Residência Médica do Serviço de Pneumologia do HUCFF/UFRJ.

\*\*\* Professor Adjunto de Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Chefe do Serviço de Pneumologia do HUCFF/UFRJ.

**Endereço para correspondência:** Prof. Carlos Alberto de Barros Franco - Secretaria do Serviço de Pneumologia - Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Av. Brigadeiro Trompowski, s/nº - Ilha do Fundão - Rio de Janeiro - RJ. CEP 21949-900 - Tel/Fax: (021) 290-8099

100 a 150ml em alíquotas de 20ml, sendo cada uma das alíquotas aspirada após sua infusão e coletada em um frasco apropriado. Tipicamente, para cada 100ml que são infundidos, retorna 40 a 60ml do lavado. Existe controvérsia na literatura se a 1ª alíquota deve ser coletada separadamente das demais, visto que ela pode conter uma quantidade maior do componente brônquico do que do componente alveolar. O procedimento é relativamente seguro e de fácil realização. Com este método, a morbidade é muito baixa e normalmente sem maior gravidade, estando abaixo de 5% (3,4). Embora não haja contra-indicações absolutas ao procedimento, conhecimentos de situações de risco aumentado devem ser observadas pelo examinador. Contra-indicações relativas incluem hipoxemia não corrigida com oxigenioterapia suplementar, asma brônquica descompensada, arritmias cardíacas sérias, IAM nas últimas seis semanas, diátese hemorrágica não corrigível e instabilidade hemodinâmica(5).

Para a realização da broncoscopia na investigação das pneumopatias intersticiais crônicas, alguns exames complementares são extremamente úteis. Eles orientam o melhor sítio de coleta de materiais, indicam a maior ou menor chance do diagnóstico com este método e informam o risco de complicações. Os dois principais métodos auxiliares são a tomografia computadorizada de tórax com técnica de alta resolução (TCAR) e a cintilografia pulmonar com gálio-67. A TCAR orienta para o local com maior lesão pulmonar ou com sinais sugestivos de doença em atividade, permitindo que a coleta seja direcionada para a área mais adequada, aumentando a chance do diagnóstico. Caso este exame evidencie um padrão de faveolamento pulmonar, denotando fibrose estabelecida, a broncoscopia tem baixo potencial de positividade e apresenta maior risco de complicações, especialmente quando é realizada biópsia pulmonar transbroncoscópica. Da mesma forma, a presença de captação pelo gálio indica a presença de doença pulmonar em atividade, auxiliando na escolha do melhor local de coleta dos materiais durante a broncoscopia.

### Característica da Alveolite

As doenças intersticiais crônicas são caracterizadas pelo acúmulo de células inflamatórias no trato respiratório inferior, denominado "alveolite". Embora este termo seja consagrado, sabe-se que a inflamação também envolve a parede dos bronquíolos e, algumas vezes, as pequenas artérias e veias (6).

É a alveolite crônica causando inflamação e fibrose que desarranja estas unidades, levando a disfunção e eventualmente a sua destruição.

Em um adulto normal, não tabagista, aproximadamente 10 a 15 x 10<sup>6</sup> células reativas são coletadas por cada 100 mililitros do líquido de lavagem infundido (7). O tabagismo afeta os resultados do LBA tanto em doentes como em pessoas saudáveis, pelo aumento da população dos macrófagos e eosinófilos.

No material coletado através do LBA encontramos componentes do sistema imunológico, celular e bioquímico representativo das estruturas alveolares. Em humanos, em torno de 90% das células reativas coletadas são macrófagos (5,8). Os linfócitos são a segunda célula em prevalência, constituindo 5 a 10% das células coletadas. A subpopulação de linfócitos no lavado é similar ao do sangue, com os linfócitos T encontrados em 60 a 70% e os linfócitos B em 5 a 10% (9). Os neutrófilos, eosinófilos e basófilos representam menos que 1% do total das células (8) (fig. 1). Nos tabagistas, esta quantidade aumenta em até 4 vezes, sendo cerca de 90% macrófagos, 1 a 5% linfócitos e 1 a 5% neutrófilos (10). A quantidade das células reativas aumenta 2 a 5 vezes em pacientes não tabagistas com doença intersticial de etiologia desconhecida, provavelmente refletindo o número aumentado destas células presentes no trato respiratório inferior. Desde que num procedimento típico a lavagem alcança aproximadamente 10<sup>6</sup> alvéolos, ela é capaz de demonstrar sinais inflamatórios mesmo que o grau de inflamação varie de alvéolo para alvéolo (8). A comparação da população de células reativas coletadas pelo LBA com os materiais de biópsia pulmonar no mesmo indivíduo mostrou que o lavado acuradamente indica o tipo e o estado de ativação das células reativas presentes no trato respiratório inferior (8).

Na avaliação do papel da alveolite nas doenças intersticiais, três aspectos são considerados importantes: o número de células efetoras, o tipo de células efetoras e o estado de ativação destas células. É a soma destas características da inflamação que determina a diferença na forma e extensão do desarranjo das estruturas alveolares entre as várias desordens intersticiais.

Existe um grupo de patologias que podem vir acompanhadas de linfocitose no LBA. A linfocitose está caracteristicamente elevada na sarcoidose e na pneumonite de hipersensibilidade, porém pode também estar aumentada na beriliose, na fibrose pulmo-

nar idiopática (FPI), na pneumonite de radiação, na tuberculose e na pneumocistose (11), logo, o achado de linfocitose no LBA é inespecífico. A FPI, por outro lado, é caracterizada pelo aumento total e proporcional do número de neutrófilos.

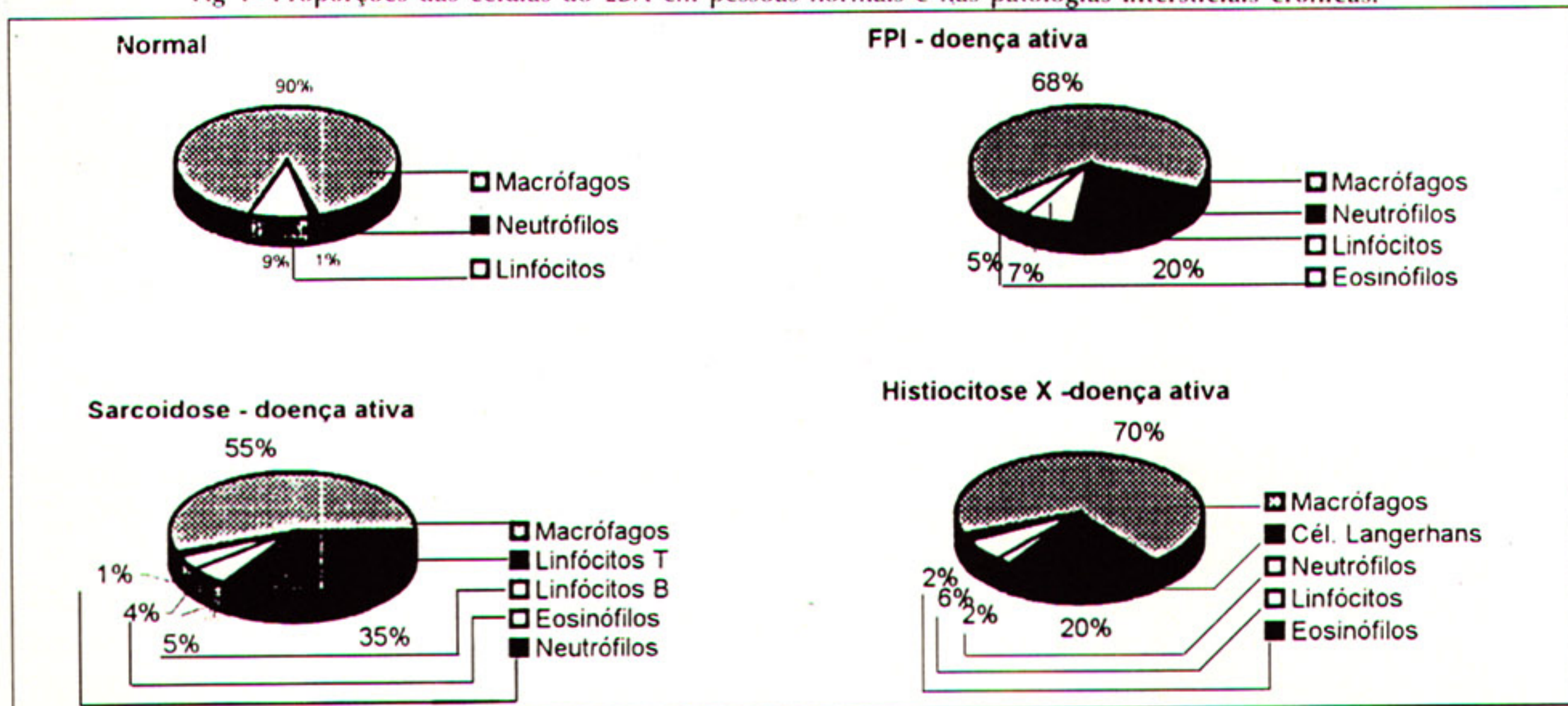
O LBA pode, associado a condições clínicas compatíveis, fazer o diagnóstico de uma série de doenças intersticiais, tais como a proteinose alveolar, pelo achado de corpos lipoproteináceos PAS positivos (12); a histiocitose X, através de um marcador para células de Langerhans por método imunohistoquímico (13); a síndrome de hemorragia alveolar, pelo achado de macrófagos com hemossiderina (14); a beriliose, pelo estudo de proliferação das células do LBA *in vitro* por um antígeno específico (15); a linfangite carcinomatosa (16); o carcinoma bronquíolo-alveolar (17) e o linfoma pulmonar (18). Quando a contagem de eosinófilos excede 40% (normalmente em torno de 2%), a pneumonia eosinofílica é a etiologia mais provável (19,20). Eosinofilia em menor grau pode ser encontrada em uma série de patologias, tais como as doenças do tecido conjuntivo, FPI e na broquiolite obliterante com pneumonia de organização (BOOP) (21-23). O achado de um ou mais corpos de asbestos por campo no LBA significa exposição significativa às partículas de asbestos, porém não é suficiente para confirmar o diagnóstico de asbestose, devendo-se confrontar este achado com os outros dados clínicos e laboratoriais nos pacientes com esta suspeita (24).

Outra aplicação do LBA inclui o estadiamento da doença quanto ao grau de atividade, isto é, se há predominância de infiltrado inflamatório ou fibrose estabelecida e desta forma prever a resposta à terapia. Assim, o LBA é útil na avaliação de uma série de patologias pulmonares intersticiais (tabela 1).

### Padrão do LBA nas Principais Doenças Intersticiais

• **Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI)** – O método padrão para o diagnóstico desta patologia é a biópsia pulmonar a céu aberto. Contudo, vários autores acreditam que um quadro clínico compatível, associado a alterações características em vários métodos de imagem e broncoscópicas (incluindo biópsia trans-broncoscópica) podem ser suficientes para este diagnóstico (25). O encontro de um número aumentado de neutrófilos e macrófagos no lavado é característico desta patologia, embora não seja específico (fig. 1). O achado de linfocitose no LBA tem sido associado com boa resposta ao tratamento com corticosteróides (3,26), além de uma maior sobrevida neste grupo de pacientes (27-29). A justificativa é que a linfocitose do LBA está associada com um padrão predominantemente celular e sem muita fibrose. A melhor resposta aos esteróides é encontrada em pacientes com acentuada atividade da doença e pouca fibrose (30). Por outro lado, a combinação de neutrofilia e eosinofilia sem linfocitose freqüentemente resulta em doença progressiva a despeito do tratamento, servindo portanto para a definição do prognóstico (31,32).

Fig 1- Proporções das células do LBA em pessoas normais e nas patologias intersticiais crônicas.



Adaptado de Cristal RG<sup>(8)</sup>

Em pacientes com grande celularidade intra-alveolar, o processo é normalmente referido como pneumonia intersticial descamativa. Este padrão está associado a uma melhor resposta ao tratamento. Quando a fibrose e a inflamação septal predominam sobre a celularidade intra-alveolar, o processo é conhecido como pneumonia intersticial usual.

• **Sarcoidose** – Embora seja uma doença de acometimento multissistêmico, a sarcoidose tem uma predileção pelas estruturas intratorácicas, sendo em 90% dos casos encontrado granuloma nos tecidos linfóides intratorácicos ou no tecido bronco-pulmonar. Nos pacientes com doença ativa há um aumento total no número de células reativas, principalmente dos macrófagos e dos linfócitos da linhagem T, assim como um aumento na relação T auxiliar:supressor (fig. 1). Em um estudo recente (33), Winterbauer descreveu que a relação T auxiliar:supressor maior ou igual a 2, associado a menos que 1% de neutrófilos ou eosinófilos no LBA tinha essencialmente a mesma especificidade e o mesmo valor preditivo positivo que a evidência histológica de granuloma na sarcoidose, dados aceitos por alguns autores (9) e questionados por outros (34). Os níveis de imunoglobulinas do LBA estão também aumentados, reforçando a idéia do aumento da resposta inflamatória. Da mesma forma que no sangue, há um aumento policlonal das imunoglobulinas, particularmente da IgG. Este achado é consistente com a relação linfócito T auxiliar:supressor aumentada. Na sarcoidose, a contagem de linfócitos T e seus subgrupos pode diferir em amostras de LBA coletados em diferentes lobos de um mesmo pacien-

te (35). Como citado anteriormente, o aumento do número de linfócitos não é específico da sarcoidose, podendo ser achada em outras patologias, tais como a pneumonite de hipersensibilidade e a beriliose. Contudo, na pneumonite de hipersensibilidade, de maneira inversa à sarcoidose, há habitualmente uma relação igual ou diminuída entre os linfócitos T auxiliar:supressor (9). Outros autores questionam o valor da relação T auxiliar:supressor, que pode estar tanto elevada quanto diminuída na sarcoidose e na pneumonite por hipersensibilidade (34, 36), logo a análise dos subgrupos de linfócitos T pode até mesmo não diferenciar as duas principais doenças intersticiais mediadas por linfócitos.

Pode haver um aumento do número de neutrófilos na fase fibrótica da doença ou quando apresenta cavidades ou bronquiectasias associadas. Não está definido o papel do LBA no acompanhamento e prognóstico na sarcoidose. Embora vários autores em trabalhos de curto prazo sugiram que o grau de linfocitose no LBA se correlacione com o grau da atividade inflamatória, servindo para a previsão de prognóstico e resposta a terapia, outros autores contudo questionam o valor dos níveis de linfócitos no LBA em predizer o prognóstico clínico da sarcoidose (37,38). Estas observações precisam ser confirmadas por estudos prospectivos de longo prazo, sendo atualmente recomendadas somente em trabalhos científicos e não no acompanhamento desta patologia na prática clínica.

• **Pneumonite de hipersensibilidade** – Esta patologia é caracterizada por um aumento do número de células T supressoras (3) e inversão da relação T

Tabela 1 – Papel do LBA no diagnóstico das pneumopatias intersticiais

Doenças infecciosas		
LBA diagnóstico	LBA não diagnóstico porém auxiliar	
Pneumocystis carinii	Herpes simplex	
Toxoplasma gondii	Citomegalovírus	
Strongilóides Stercoralis	Aspergillus sp	
Legionella pneumophila	Candida albicans	
Mycobacterium tuberculosis	Cryptococcus neoformans	
Doenças não infecciosas		
LBA diagnóstico	LBA não diagnóstico porém útil	LBA útil no acompanhamento
proteínose alveolar	hemorragia pulmonar	fibrose pulmonar idiopática
granuloma eosinofílico	pneumonia eosinofílica	sarcoidose
câncer	beriliose	doenças do colágeno ?
	pneumonite de hipersensibilidade	
	asbestose / silicose	
	sarcoidose	

\*Adaptado de Goldstein RA et al(3)

auxiliar:supressor. Este achado pode ser útil para sugerir que uma doença intersticial é devido a pneumonite de hipersensibilidade. Em alguns pacientes o LBA pode conter um número aumentado também de neutrófilos, eosinófilos e mastócitos (3). Parece que estes últimos achados estão associados com exposição recente ou contínua ao antígeno ou que estes pacientes já tenham desenvolvido doença pulmonar fibrótica significativa. Da mesma maneira que na sarcoidose, não está definido se o número aumentado de células se correlaciona com a gravidade e o prognóstico desta patologia.

• **Beriliose** – O principal achado histopatológico pulmonar é a presença de granuloma epitelióide não caseoso, indistinguível da sarcoidose e da pneumonite de hipersensibilidade (39). Pode haver um aumento nos níveis de berílio do parênquima pulmonar. Nos pacientes com beriliose crônica, o LBA é caracterizado pelo aumento de cerca de cinco vezes no número total de células reativas. Há um aumento dos macrófagos e linfócitos, sendo o aumento de linfócitos proporcionalmente maior. Estudos iniciais sugerem que uma avaliação quantitativa da resposta proliferativa das células mononucleares do lavado à exposição ao berílio possa ser um teste útil para esta diagnóstico.

• **Pneumonia eosinofílica** - Em algumas patologias pulmonares podemos encontrar um número aumentado de eosinófilos, tais como a asma, aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) e em alguns pacientes com FPI, contudo, estes valores são discretamente aumentados. Aumentos acentuados (>40%) de eosinófilos têm sido descritos quase que exclusivamente na pneumonia eosinofílica aguda e crônica e na eosinofilia tropical.

• **Histiocitose X** – É caracterizada pelo aumento global das células inflamatórias com predomínio do aumento das células de Langerhans (fig. 1), mantendo porém suas proporções. A microscopia eletrônica, as células de Langerhans são caracterizadas como um histiócito com um corpúsculo de inclusão em seu citoplasma denominado "corpo X" ou grânulo de Birbeck, composto de um estrutura pentalaminar. O achado do "corpo X" ou a imunofluorescência indireta positiva para o anticorpo monoclonal OKT6 na LBA é diagnóstico desta patologia. Não há, contudo, estudos sobre o papel do LBA no acompanhamento e prognóstico destes pacientes.

• **Proteinose alveolar** – A proteinose alveolar envolve o enchimento alveolar difuso de material lipoproteináceo corável pelo PAS. A análise do LBA pode ser suficiente para o diagnóstico desta doença, algumas vezes não sendo necessária biópsia pulmonar. O diagnóstico é estabelecido pelo aspecto opaco ou leitoso do LBA e, ao exame microscópico, são identificados poucos macrófagos alveolares, em associação a presença de material amorfo PAS positivo. Nesta patologia o lavado tem função tanto diagnóstica quanto terapêutica. Em casos selecionados é indicada a lavagem pulmonar bilateral exaustiva para retirada deste material de dentro dos alvéolos. O paciente é submetido a broncoscopia sob anestesia geral e cada pulmão é lavado com mais de 20 litros de salina até que o retorno esteja claro (40,41).

• **Câncer** – O exame citológico do LBA é útil no diagnóstico das neoplasias broncogênicas primárias e no câncer metastático para o pulmão, particularmente a linfangite carcinomatosa (16) e nos tumores periféricos. Em situações ocasionais, a imunoeletroforese do LBA demonstrando gamopatia monoclonal tem sido útil em casos de linfoma com envolvimento pulmonar.

• **Pneumoconioses** – O LBA é um método não invasivo de avaliação a exposição ao asbesto através do achado dos corpos de asbestos no efluente aspirado. Um estudo demonstrou uma boa correlação entre os corpos de asbesto no LBA e no parênquima pulmonar (42). Conforme citado anteriormente, a avaliação quantitativa dos corpos de asbestos, no LBA não difere entre pacientes com asbestose daqueles com exposição ao asbesto, porém sem doença. Na silicose podem ser identificadas partículas cristalinas birrefringentes dentro dos macrófagos à luz polarizada. Da mesma forma que na asbestose, este achado também pode ser encontrado em pacientes expostos a sílica sem apresentar a doença. Nestas duas patologias pode haver um aumento inespecífico do número total de células efetas, sem predomínio de tipos celulares.

• **Doenças do colágeno** – Pouco é sabido da distribuição dos tipos celulares neste grupo de patologias. Em poucos relatos iniciais foi citada uma proporção aumentada de linfócitos ou neutrófilos no lupus eritematoso sistêmico (LES) e na esclerose sistêmica progressiva (43-45).

• **Hemorragia pulmonar** – A hemorragia pulmonar é uma causa comum de infiltrado em pacientes com trombocitopenia acentuada, em certas doenças do

colágeno, particularmente no LES, e nas vasculites pulmonares, tais como a Síndrome de Goodpasture na granulomatose de Wegener. O achado característico é o encontro de macrófagos com inclusão de hemossiderina (46). Contudo é necessário estar atento ao fato que vários processos pulmonares patológicos, em particular a infecção, podem vir acompanhados de hemorragia.

• **Pacientes imunodeprimidos** – O LBA tornou-se um método estabelecido para o diagnóstico das doenças intersticiais oportunistas, particularmente nos pacientes com SIDA e nos pós-transplantados ou em uso de imunossupressores. O lavado é particularmente útil no diagnóstico das doenças infecciosas, principalmente o *Pneumocystis carinii* e outras doenças fúngicas, pneumonia por Citomegalovírus (CMV) e nas doenças micobacterianas. Quando possível, a associação de biópsia transbroncoscópica ao lavado aumenta a acurácia diagnóstica neste grupo de infecções (47).

### Biópsia Pulmonar Broncoscópica

O termo Biópsia Pulmonar Broncoscópica (BPB), também chamada Biópsia Transbrônquica ou Transbroncoscópica, refere-se ao procedimento diagnóstico que, utilizando um broncoscópio flexível (usualmente) ou rígido (raramente), permite a obtenção de pequenas amostras de tecido pulmonar. Diferentemente da biópsia brônquica, onde são obtidas amostras de lesões visíveis no interior de brônquios de maior calibre, a BPB permite a análise de pequenos fragmentos contendo alvéolos e septos alveolares. Quando direcionada para áreas do parênquima pulmonar afetadas por processos mórbidos, permite seu estudo anátomo-patológico e microbiológico e, com frequência variável na dependência da doença e/ou seu estado evolutivo, firmar o diagnóstico de patologias sem representação endobrônquica.

A primeira descrição deste método foi publicada em 1965 (48), por Anderson e colegas da Clínica Mayo (Rochester, Minn, EUA), utilizando um broncoscópio rígido. Posteriormente, em 1972, o mesmo autor publicou os resultados do método em 450 casos de doença pulmonar difusa, conseguindo obter amostras de tecido pulmonar em 84% destes (49). A introdução e popularização do broncoscópio flexível a partir da década de 70, com sua maior facilidade de manuseio, recursos técnicos e conforto para o paciente, tornou infreqüente a utilização do aparelho rígido, ao mesmo tempo que rapidamente aumentou a experiência e o conhecimento acumu-

lado sobre o papel da BPB nas inúmeras doenças que acometem o parênquima pulmonar. Como resultado, a BPB tornou-se um procedimento diagnóstico rotineiro em muitas situações clínicas, eventualmente substituindo as biópsias pulmonares a céu aberto, de maior morbidade e mortalidade.

Todavia, sabe-se hoje que o rendimento diagnóstico da BPB não é uniforme nas diversas doenças que podem acometer o pulmão: infecciosas, imunológicas, ocupacionais, neoplásicas, idiopáticas, etc. Tal fato é especialmente válido para o grupo das Doenças Pulmonares Intersticiais Crônicas. Este grupo de doenças com etiologias muito distintas, porém com manifestações pulmonares usualmente semelhantes e evolução freqüentemente em comum para a fibrose e progressiva deterioração da função pulmonar, ainda representa um desafio para o pneumologista, principalmente em relação ao seu diagnóstico etiológico.

É relevante sabermos que as várias dezenas de diferentes enfermidades agrupadas por um critério meramente radiológico sob a denominação de Doenças Pulmonares Intersticiais Crônicas não possuem a diversidade que se poderia esperar do ponto de vista anátomo-patológico. Ao contrário, manifestam-se sob poucos padrões histopatológicos, a maioria dos quais não específicos. Deste modo, várias diferentes doenças podem apresentar características histopatológicas semelhantes. Mais ainda, com freqüência uma mesma doença apresenta diferentes padrões em diferentes áreas do pulmão, ou evolui com diferentes graus de fibrose, dificultando sua caracterização, mesmo em grandes peças de biópsia. Em recente artigo de revisão (50), Capelozzi relaciona os mais comuns padrões de reação do tecido pulmonar à injúria, limitando-os a sete (tabela 2), salientando que para um mesmo padrão de reação pode haver muitas causas, assim como mais de um padrão pode estar presente em um mesmo paciente.

**Tabela 2 - Padrões básicos de reações nas doenças pulmonares difusas \***

Dano alveolar difuso (agudo ou em organização)
Hemorragia alveolar
Bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (padrão BOOP)
Fibrose intersticial (usualmente com "favo de mel")
Pneumonia intersticial descamativa (padrão DIP)
Infiltrado celular intersticial
Granulomatoses (com ou sem necrose)

\* Capelozzi VL. *Jornal de Pneumologia* 1998; 24 (1): 30-42.

A mesma autora enfatiza a necessidade da correlação anátomo-clínica para o estabelecimento de um diagnóstico específico.

Felizmente, conforme discutiremos adiante, a BPB pode ser útil não apenas nas poucas situações em que consegue firmar um inequívoco diagnóstico etiológico no material obtido, graças à tipicidade dos achados histopatológicos, mas também nas ocasiões, não raras na prática diária, em que ao obter um fragmento de tecido pulmonar representativo da doença, ainda que inespecífico quanto à sua etiologia, permite descartar com segurança várias outras patologias até então incluídas entre as possibilidades diagnósticas e torna-se mais um elemento para, com dados clínicos, de imagem, laboratoriais e funcionais, decidir-se pela melhor conduta em pacientes sem indicação e/ou condições clínicas de prosseguir a investigação através de biópsias a céu aberto ou por videotoracoscopia.

### Indicações

A realização de uma biópsia pulmonar broncoscópica deve ser considerada em todas as doenças pulmonares difusas de causa não definida, complementarmente ao lavado broncoalveolar (LBA), ressalvadas as contra-indicações relacionadas adiante. Os recursos laboratoriais e de imagem atualmente existentes podem, em determinadas circunstâncias, diminuir as indicações de BPB. Todavia, mais freqüentemente tais recursos são utilizados para reduzir o leque de possibilidades, enfatizando estas ou aquelas hipóteses, e a BPB ainda estaria indicada.

Como parte da investigação de uma Doença Pulmonar Intersticial Crônica, precedendo a realização da BPB, é interessante que algumas questões sejam levantadas, conforme relacionado na tabela 3.

Os pontos relacionados na tabela 3 são aspectos importantes na tomada de decisões do pneumologista por ocasião da investigação de uma doença pulmonar intersticial crônica, e auxiliam na resposta às seguintes questões da prática diária:

1. O paciente tem indicação de uma investigação para sua doença ou deve apenas ser evolutivamente acompanhado ?
2. Caso tenha indicação de investigar, até onde nos é permitido ou torna-se necessário prosseguir na investigação, dada as características do caso ?

Exceto quando existem contra-indicações, a BPB atualmente vem sendo rotineiramente solicitada nos casos em que a equipe médica optou pela investigação quanto à etiologia da doença. A questão seguinte, ou seja, se a investigação deve prosseguir até uma biópsia pulmonar por videotoracoscopia ou a céu aberto, caso as informações obtidas pela BPB sejam insuficientes, depende de uma análise criteriosa de todos os dados disponíveis, aliada ao bom senso do médico e a vontade manifestada pelo paciente.

### Contra-Indicações

Embora existam poucas contra-indicações absolutas à realização de uma broncoscopia com lavado broncoalveolar, o mesmo não ocorre com a biópsia

**Tabela 3 - Questões a serem pesquisadas na avaliação da indicação de uma BPB**

- 
- A história clínica do paciente foi a mais completa e detalhada possível, e incluiu também a possibilidade de pneumopatias ocupacionais ou ambientais, não raramente esquecidas?
  - Qual o tempo conhecido de evolução da doença? O paciente possui radiografias ou exames prévios para comparação?
  - Estão presentes sinais e/ou sintomas indicativos de deterioração progressiva da função pulmonar ou, ao contrário, a doença se mantém estável e o paciente é pouco sintomático, com boa qualidade de vida?
  - A idade do paciente é avançada?
  - O "status" funcional pulmonar do paciente já foi adequadamente avaliado? Existe o risco de desenvolvimento de insuficiência respiratória durante ou após a BPB ?
  - Todos os exames laboratoriais e de imagem indicados para o caso já foram realizados?
  - Os achados da tomografia computadorizada do tórax e/ou da cintilografia pulmonar pelo gálio sugerem doença em atividade ou o padrão é de fibrose instalada com pouca atividade inflamatória?
  - Existe a possibilidade de tratar-se de uma doença infecciosa?
  - O paciente é imunocomprometido?
  - As amostras obtidas através da BPB serão adequadamente processadas e analisadas por anátomo-patologista experiente neste tipo de material?
  - Estão presentes contra-indicações à BPB?
-

pulmonar broncoscópica. São consideradas contra-indicações para a realização de uma BPB as situações relacionadas na tabela 4.

Algumas das situações relacionadas na tabela 4 não constituem contra-indicação absoluta à BPB, outras são parcialmente tratáveis. Após o esclarecimento e consentimento do paciente, cabe ao broncoscopista experiente decidir-se ou não pela execução do procedimento em determinada situação clínica, sabedor dos riscos, do rendimento diagnóstico previsto e do potencial benefício advindo. Como regra geral a prudência deve prevalecer nas decisões.

### Técnica da Biópsia Pulmonar Broncoscópica

Uma vez decidida a realização de uma biópsia pulmonar broncoscópica, o paciente deve ser informado, entender e aprovar os objetivos do exame, seus riscos e sua técnica de execução. Deve ser estabelecido um sistema de comunicação entre o examinador e o paciente, a ser utilizado no decorrer da broncoscopia, este último usualmente utilizando as mãos para indicar episódios dolorosos, falta de ar, etc. O procedimento deve ser realizado em ambiente hospitalar, em sala adequadamente preparada, contendo recursos para monitoração cardíaca, da pressão arterial e da saturação de oxigênio. Equipamento de ressuscitação cardiopulmonar e fonte para oxigênio suplementar devem estar disponíveis.

Idealmente um equipamento de fluoroscopia biplano deveria estar também disponível para a realização da BPB, todavia poucos hospitais no Brasil os possuem para a realização rotineira de broncoscopias. Imprescindível quando desejamos através da broncoscopia alcançar pequenos nódulos

ou massas periféricas, a fluoroscopia não é indispensável para a realização da BPB nas doenças intersticiais crônicas, onde o parênquima pulmonar encontra-se difusamente comprometido, e a obtenção de fragmentos representativos é portanto facilitada.

Apesar do habitualmente extenso comprometimento pulmonar, a área a ser biopsiada deve ser cuidadosamente escolhida antes do exame, preferencialmente com o auxílio de uma tomografia computadorizada de alta resolução. Assim, devem ser evitadas regiões com formações bolhosas, a língula e o lobo médio, estes últimos locais freqüentes de inflamações crônicas inespecíficas que podem dificultar a interpretação do patologista. Habitualmente a área mais grosseiramente alterada na tomografia computadorizada do tórax é a escolhida para a BPB, mas talvez a melhor opção seja por regiões pulmonares com acometimento não tão intenso, uma vez que áreas severamente afetadas podem revelar apenas fibrose já instalada.

A cintilografia pulmonar pelo Gálio, exame muito pouco específico mas de elevada sensibilidade para a presença de atividade inflamatória, quando interpretada em conjunto com as informações fornecidas pela tomografia computadorizada de alta resolução, pode auxiliar em muito a escolha da área a ser biopsiada, evitando-se locais com fibrose avançada já instalada.

Após adequada anestesia do orofaringe, laringe e traquéia proximal com lidocaína, precedida ou não da administração de atropina e morfina, segundo a rotina de cada examinador, o broncofibroscópio é introduzido e levado a encunhar-se no segmento brônquico correspondente à área selecionada para a BPB. Uma vez encunhado, o aparelho é mantido nesta posição enquanto a pinça de biópsia é

Tabela 4 - Contra-indicações à realização de uma biópsia pulmonar broncoscópica

- Alterações graves da coagulação, tais como hemofilia, terapia anticoagulante, trombocitopenia, graves hepatopatias, coagulopatia de consumo e outras.
- Instabilidade cardiovascular, como infarto agudo do miocárdio recente, arritmias não controladas e choque circulatório.
- Hipoxemia severa e estado de mal asmático, situações onde a broncoscopia e a BPB agravarão a condição pré-existente, com risco de vida e eventualmente levando à ventilação mecânica.
- Insuficiência renal. Comprovadamente a elevação da uréia e da creatinina (>3,0mg/dl) aumentam o risco de sangramento durante a BPB, por disfunção plaquetária.
- Hipertensão arterial pulmonar.
- Tosse incontrolável durante o exame, impedindo ou colocando em risco o procedimento. Em tais ocasiões, quando possível, a broncoscopia e a BPB devem ser realizadas sob anestesia geral.
- Doença bolhosa ou sugestão de má formação vascular em áreas a serem biopsiadas.



introduzida no canal de trabalho do aparelho. A pinça de biópsia é cuidadosamente introduzida além da extremidade distal do broncofibroscópio, no interior do segmento escolhido, já fora do campo de visão do examinador, ainda fechada, até o momento em que é encontrada pequena resistência à sua progressão. Atingido este ponto, recua-se ligeiramente a pinça, o paciente é instruído a inspirar profundamente, enquanto que a pinça é aberta. Em seguida, o paciente deve expirar vigorosamente, enquanto a pinça é progredida por cerca de 5mm e fechada. Neste instante o examinador deve perguntar ao paciente sobre o surgimento de dor na região biopsiada ou referida ao ombro ipsilateral. Caso não tenha surgido dor, a pinça fechada, contendo o fragmento obtido, deve ser delicadamente recolhida ao interior do canal do broncofibroscópio e retirada. Caso tenha ocorrido dor, a pinça deve ser aberta, liberando o pulmão, e novo procedimento deve ser realizado. Eventualmente repetidos episódios de dor torácica relacionados à biópsia tornam necessário a mudança do segmento originalmente escolhido.

A ocorrência de pequeno e limitado sangramento local após a biópsia não é incomum. O aparelho deve ser mantido encunhado no segmento biopsiado de modo a bloquear o sangramento, enquanto que aspirações intermitentes através do seu canal permitem saber o momento em que o mesmo cessou. Por esta razão é recomendado por alguns o uso de tubos orotraqueais (TOT) nas broncofibroscopias em que a BPB é planejada. A introdução do aparelho através do TOT facilita sua retirada para limpeza de sua lente distal, freqüentemente obstruída por pequenos coágulos, e posterior reintrodução, ao mesmo tempo que permite uma aspiração vigorosa das vias aéreas nas situações de sangramento maciço e facilita a adequada ventilação do paciente.

Um total de quatro ou cinco biópsias são habitualmente realizadas. Processamentos não rotineiros das amostras obtidas requerem um número maior de biópsias. Regra geral, quanto maior o número de BPB efetuadas em uma única broncofibroscopia, maior o risco de provocar pneumotórax ou sangramentos, maior a duração do procedimento e maior o desconforto do paciente. Exames em pacientes com tosse de difícil controle ou taquipnéicos também têm aumentado o risco de pneumotórax iatrogênico. Nas raras situações, no Brasil, em que há um patologista disponível para a realização de biópsia de congelação das amos-

tras obtidas, o número de biópsias necessárias reduz-se ao mínimo para firmar o diagnóstico ou obter fragmentos representativos da doença subjacente.

### Utilidade da BPB nas Doenças Intersticiais Crônicas

Uma vez que na maior parte das vezes a BPB realizada em pacientes portadores de Doenças Pulmonares Intersticiais Crônicas não fornece amostras de tecido com alterações específicas ou típicas, mesmo porque poucas as possuem, a análise do rendimento diagnóstico deste método irá variar segundo critérios pré-determinados e do entrosamento entre a equipe clínica e o patologista. Quando as anormalidades encontradas nas amostras obtidas pela BPB, mesmo inespecíficas, se acrescentadas aos achados clínicos, laboratoriais e de tomografia computadorizada, permitem supor uma elevada probabilidade diagnóstica, então um laudo anátomo-patológico apenas descritivo e "compatível com" pode ser satisfatório e a BPB terá sido útil. Tal é o caso da Fibrose Pulmonar Idiopática, onde muitos autores dispensam a biópsia a céu aberto ou vídeo-assistida para a confirmação diagnóstica na situação acima descrita. Se, de outro modo, exige-se a presença de achados característicos nas amostras obtidas através da BPB para a confirmação da natureza da doença intersticial, então o rendimento diagnóstico da BPB será limitado às poucas doenças que possuem alterações típicas, e amostras maiores de tecido pulmonar devem ser enviadas ao patologista através de biópsias cirúrgicas, possibilitando uma análise mais abrangente das alterações na arquitetura do parênquima pulmonar e sua caracterização em um dos grupos anteriormente citados.

### Doenças Intersticiais Crônicas com Diagnóstico Etiológico através da BPB

**Sarcoidose** - Uma vez que os granulomas característicos tendem a se localizarem em regiões peribronquiais, o rendimento diagnóstico da BPB em geral é alto, de 73 a 80%(51), com variações de acordo com a fase da doença. É mais elevado nos pacientes com doença nos estágios II e III, onde positivities de até 95% são relatadas (52), e menor naqueles pacientes ainda no estágio I. Nesta última situação recomenda-se um maior número de biópsias(53). A execução concomitante de biópsias da mucosa brônquica aumenta o rendimento diagnóstico.

**Neoplasias Malignas** - A BPB fornece rendimento diagnóstico específico e elevado nos casos de linfangite carcinomatosa, adenocarcinoma bronqufolo-alveolar e linfoma pulmonar difuso, neoplasias malignas que podem acometer o pulmão de modo intersticial. A BPB tem rendimento muito baixo no diagnóstico do Sarcoma de Kaposi pulmonar, mesmo quando este se apresenta sob forma difusa, dadas suas alterações histopatológicas pouco características em pequenas amostras de tecido. Todavia, a realização de uma BPB na suspeita de Sarcoma de Kaposi raramente é necessária, uma vez que a visualização das típicas lesões endobrônquicas é considerada suficiente para o diagnóstico (54).

**Granuloma Eosinofílico** - Doença que acomete predominantemente indivíduos caucasianos, fortemente relacionada ao tabagismo, pode ter seu diagnóstico firmado pelos achados da BPB associados às características clínicas e da tomografia computadorizada, desde que não se encontre em fase avançada, com extensa fibrose e destruição pulmonar já instalada. Os achados histopatológicos são de agregados de células de Langerhans no interior de nódulos peribrônquicos ou no interstício alveolar. Dada a distribuição heterogênea das lesões, recomenda-se a execução de múltiplas biópsias em mais de um segmento pulmonar. A biópsia pulmonar a céu aberto ou por videotoracoscopia pode ser necessária nas ocasiões em que mesmo técnicas imunohistoquímicas falham em reconhecer a patologia nas amostras obtidas pela BPB (55,56).

**Proteinose Alveolar Pulmonar** - O diagnóstico desta rara doença pode ser fornecido pela BPB associada ao lavado broncoalveolar. Os achados de exsudato intra-alveolar contendo fosfolipídeos que se coram fortemente ao PAS, ausência de sinais inflamatórios intersticiais, dano alveolar difuso ou fibrose, associados ao aspecto leitoso do lavado broncoalveolar indicam fortemente esta condição.

**Doenças Infecciosas Difusas por *Pneumocystis carinii*, Micobactérias, Fungos e Citomegalovírus** - A BPB possui rendimento elevado nestas condições, especialmente quando o material obtido é adequadamente processado, incluindo colorações especiais e culturas para micobactérias e fungos. O rendimento diagnóstico da BPB na tuberculose com apresentação intersticial (miliar) e na pneumocistose é superior a 85%, desde que as amostras sejam corretamente encaminhadas aos la-

boratórios de microbiologia e anatomia patológica. Por seu rendimento diagnóstico elevado, a BPB é especialmente útil nos infiltrados pulmonares difusos de natureza infecciosa que acometem pacientes com SIDA, transplantados ou imunodeprimidos por drogas, desde que as condições clínicas do paciente permitam a sua realização.

### **Doenças Intersticiais Crônicas sem Diagnóstico Etiológico através da BPB**

**Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI)** - É uma das mais frequentes causas de Doença Pulmonar Intersticial Crônica, e costuma ser subdividida em Pneumonia Intersticial Usual e Pneumonia Intersticial Descamativa. Tal classificação refere-se fundamentalmente aos achados histopatológicos. Enquanto que na Pneumonia Intersticial Descamativa predomina uma inflamação moderada do interstício, com relativa preservação da arquitetura e grande número de macrófagos no interior dos espaços alveolares, denotando atividade inflamatória, na Pneumonia Intersticial Usual os septos alveolares estão espessados com células inflamatórias e tecido conjuntivo, ocorrendo também uma reorganização do parênquima, com formação de fibrose. As duas formas de apresentação provavelmente correspondem a diferentes estágios de um mesmo processo patológico, eventualmente sendo inclusive encontradas em uma mesma amostra de biópsia, mas isto é controverso. As dificuldades encontradas para o diagnóstico de FPI através das pequenas amostras de tecido pulmonar obtidas pela BPB decorrem da distribuição heterogênea das lesões nos pulmões e, principalmente, da ausência de lesões típicas, uma vez que outras doenças podem cursar com alterações morfológicas similares. Todavia, como anteriormente citado, os achados não específicos da BPB, porém compatíveis com FPI podem, para alguns autores, ser suficientes para estabelecer o diagnóstico de elevada probabilidade e evitar biópsias pulmonares cirúrgicas. Para tanto, a exclusão de outras patologias proporcionada pela análise da BPB, associada a aspectos característicos presentes na tomografia computadorizada do tórax de alta resolução e a um quadro clínico e funcional compatível devem estar presentes (57- 61).

**Doenças Reumatológicas** - O envolvimento pleuropulmonar é freqüente nas diversas doenças reumatológicas. Tal envolvimento expressa-se de diferentes modos, tais como pneumonia intersticial linfocítica, derrame pleural, pneumonia intersticial e fibrose,

hemorragia alveolar, infecções, bronquiectasias, pneumonia por aspiração, bronquiolite obliterante, hipertensão pulmonar e outros. Embora todas as doenças reumatológicas possam levar à fibrose pulmonar, a natureza do acometimento e sua frequência variam de acordo com o tipo de doença. Assim, o Lupus Eritematoso Sistêmico, a doença reumatológica que mais afeta a pleura e os pulmões, manifesta-se principalmente por derrame pleural e pneumonia lúpica, sendo infrequente a evolução com pneumonia intersticial e fibrose. O mesmo não ocorre na Esclerodermia e na Polimiosite, onde a fibrose intersticial progressiva é a manifestação pulmonar mais encontrada. Na Artrite Reumatóide, a pneumonia intersticial, embora comum, é superada em frequência pelo envolvimento pleural (62-65).

Neste grupo os achados histopatológicos encontrados nas amostras obtidas por BPB não permitem firmar o diagnóstico de doença reumatológica e menos ainda classificá-la. Consistem em alterações inespecíficas e que podem ocorrer em doenças intersticiais de outras naturezas, especialmente na Fibrose Pulmonar Idiopática. Com exceção da Artrite Reumatóide, onde os sintomas respiratórios podem eventualmente preceder as manifestações articulares, o diagnóstico das doenças reumatológicas é habitualmente feito em bases clínicas e laboratoriais e antecede o acometimento pulmonar. A BPB é portanto pouco indicada e habitualmente reservada, assim como o lavado broncoalveolar, para o diagnóstico de infiltrados pulmonares em situações de imunodepressão provocadas pela terapia da doença de base.

**Granulomatose de Wegener e outras Vasculites Primárias** - O papel da BPB é muito limitado neste grupo de doenças. As amostras de tecido pulmonar obtidas pela BPB não são suficientes para firmar o diagnóstico. No caso da Granulomatose de Wegener, o diagnóstico habitualmente é feito pela presença de anticorpos antineutrófilos (c-ANCA) em vigência de um quadro clínico e radiológico característico. Adicionalmente, o acometimento pulmonar sob a forma intersticial difusa exclusiva é incomum, sendo mais frequente o achado de nódulos ou massas, com ou sem cavitação, e infiltrados localizados. O envolvimento pulmonar sob a forma de infiltrado intersticial difuso também é muito raro na Púrpura de Henoch-Schönlein, Poliarterite Nodosa, Síndrome de Churg-Strauss, Doença de Behçet e outras vasculites primárias. Nas doenças deste grupo, o diagnóstico

das alterações pulmonares, quando necessário, deve ser realizado através de biópsias cirúrgicas (66).

**Silicose e Asbestose** - O diagnóstico destas condições é rotineiramente realizado baseado em uma apropriada história de exposição e alterações radiológicas características. Tal como ocorre no lavado broncoalveolar, a presença de partículas de sílica ou fibras de asbesto nas pequenas amostras obtidas pela BPB não é suficiente para diferenciar a simples exposição da doença estabelecida. Na Silicose, a broncoscopia estaria indicada na suspeita de tuberculose ou outras patologias concomitantes, enquanto que a biópsia pulmonar a céu aberto pode ser necessária nos casos isolados de silicose aguda.

## Conclusões

A BFC é um método diagnóstico extremamente útil na avaliação das patologias intersticiais. Ela tem auxiliado não somente no estudo da patogênese das doenças que envolvem o trato respiratório inferior como também no diagnóstico e no acompanhamento deste grupo diverso de patologias.

Através da BFC pode-se investigar as patologias pulmonares através da biópsia pulmonar broncoscópica e do lavado broncoalveolar.

A BPB poderá auxiliar no diagnóstico, quer identificando aspectos histopatológicos que definem a etiologia da doença, quer identificando achados inespecíficos que permitem afastar algumas possibilidades etiológicas. Nesses casos, a associação do padrão histológico inespecífico aos achados clínicos, laboratoriais e radiológicos permite um diagnóstico de alta probabilidade.

O LBA permite o estudo da celularidade do processo patogênico da doença intersticial pulmonar propiciando a análise da intimidade da patogenia da doença. Através do estudo microbiológico permite o diagnóstico de grande número dos processos de etiologia infecciosa. A facilidade da repetição do LBA torna o método de grande utilidade para o acompanhamento da evolução da doença e da resposta ao tratamento instituído.

Há necessidade, contudo, de uma melhor padronização da técnica da colheita do lavado, assim como o processamento e análise dos seus componentes celulares e imunológicos. Apesar destas considerações, o LBA tornou-se o método de eleição das doenças infecciosas e não infecciosas do trato respiratório inferior, além de fornecer informações valiosas na avaliação do prognóstico e resposta ao tratamento em determinadas doenças intersticiais.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Fulmer JD. An introduction to interstitial lung disease. *Clin Chest Med* 1982; 3:457-73.
- 2-Sokolowski JW, Burgler LW, Jones FL, Patterson JR, Selecky PA. Guidelines for fiberoptic bronchoscopy in adults. *AM Rev Respir Med* 1987; 136:1066.
- 3-Goldstein RA, Rohatgi PK, Bergofsky EH, et al. Clinical role of bronchoalveolar lavage in adults with pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 481-486.
- 4-Strumpf IJ, Feld MK, Cornelius MJ, Keogh BA, Cristal RG. Safety of fiberoptic bronchoalveolar lavage in evaluation of interstitial lung disease. *Chest* 1981;80:268-271.
- 5-Reynolds HY. Bronchoalveolar Lavage. In Murray JF, Nadel JA, editors. *Textbook of Respiratory Disease*. Philadelphia: WB Saunders 1994: 782-797 e 1820-1822.
- 6-Scadding JG. Fibrosing alveolitis. *Br J Med* 1964;2:686.
- 7-Rankin JA, Snyder PE, Schachter EN, Matthay RA. Bronchoalveolar lavage: its safety in subjects with mild asthma. *Chest* 1984; 85: 723-728.
- 8-Crystal RG, Bitterman PB, Rennard SI, Hance AJ, Keogh BA. Interstitial lung disease of unknown cause. *N Eng J Med* 1984; 310: 154-165.
- 9-Daniele RP, Elias JA, Epstein PE, Rossman MD. Bronchoalveolar lavage: Role in the pathogenesis, Diagnosis and management of interstitial lung disease. *Ann Intern Med* 1985; 102: 93-108.
- 10-Danielle RP, Altose MD, Rowlands DT Jr. Immunocompetent cells from the lower respiratory tract of normal human lungs. *J Clin Invest* 1975; 56:985-995.
- 11-Davis GS. Bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. *Semin Respir Med* 1994; 15:37-60.
- 12-Martin RJ, Coalson JJ, Rogers RM, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: the diagnosis by segmental lavage. *Am Rev Respir Dis* 1980;121:819-825.
- 13-Murphy GF, Ghan AK, Sato S, et al. A new immunologic marker for human Langerhans' cells. *N Eng J Med* 1981;304:791-792.
- 14-Leatherman JW. Immune alveolar hemorrhage. *Chest* 1987; 91:891-897.
- 15-Rossman MD, Kern JA, Ilias JA, et al. Proliferative response of bronchoalveolar lymphocytes to beryllium: a test for chronic beryllium disease. *Ann Intern Med* 1988;108:687-693.
- 16-Fedullo AV, Etensohn DB. Bronchoalveolar lavage in lymphangitic spread of adenocarcinoma of the lung. *Chest* 1985;87:129-131.
- 17-Sestini P, Rottoli L, Gotti G, et al. Bronchoalveolar lavage diagnosis of bronchiolo-alveolar carcinoma. *Eur J Respir Dis* 1985;66:55-58.
- 18-Myers JL, Fulmer JD. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of pulmonary lymphoma. *Chest* 1987;91:642-643.
- 19-Jederlinic PJ, Sicilian L, Gaesler EA. Chronic eosinophilic pneumonia: A report of 19 cases and the review of the literature. *Medicine* 1988;67:154-162.
- 20-Badesch DB, King TE, Schwarz MI. Acute eosinophilic pneumonia: A hypersensitivity phenomenon? *Am Rev Respir Dis* 1989;139:249-252.
- 21-Turner-Warwick ME, Haslan PL. Clinical applications of bronchoalveolar lavage: An interim review. *Br J Dis Chest* 1966;80:105-121.
- 22-Reynolds HY. Bronchoalveolar lavage. *AM J Respir Dis* 1987;135:250-263.
- 23-Garcia JGN, Parhami N, Killian D, Garcia PL, Keogh BA. Bronchoalveolar lavage fluid evaluation in rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:450-454.
- 24-De Vuyst P, Durmortier P, Moulin E et al. Diagnostic value of asbestos bodies in bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1219-1224.
- 25-Raghu G. Interstitial lung disease: A diagnostic approach. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 909-914.
- 26-Haslan PI, Turton CWG, Lukowzek A, et al. Bronchoalveolar lavage fluid cell counts in cryptogenic fibrosing alveolitis and their relation to therapy. *Thorax* 1980; 35: 328-339
- 27-Rudd RM, Haslam PL, Turner-Warwick M. Cryptogenic fibrosing alveolitis: Relationships of pulmonary physiology and bronchoalveolar lavage to response to treatment and prognosis. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:1-8.
- 28-Watters LC, Schwarz MI, Cherniak RM, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Pretreatment bronchoalveolar lavage cellular constituents and their relationships with lung histopathology and clinical response to therapy. *Am Rev Respir Med* 1987; 135:696-704.
- 29-Karpel JP, Norin AJ. Association of activated cytotoxic lung lymphocytes with response to therapy in patients with Idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1989; 96:794-798.
- 30-Carrington CB, Gaesler EA, Coutu RE, Fitzgerald MX, Gupta RG. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Eng J Med* 1978; 298:801-808.
- 31-Turner-Warwick M, Haslam PL. The value of serial bronchoalveolar lavage in assessing the clinical progress of patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am Rev Respir Dis* 1987; 133:26-34
- 32-Peterson MW, Minick M, Hunninghake GW. Prognostic role of eosinophils in pulmonary fibrosis. *Chest* 1987; 92:51-56
- 33-Winterbauer RH, Lammert, Selland M, et al. Bronchoalveolar lavage cell populations in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest* 1993;104:352-361.
- 34-Kantrow S, Meyer KC, Calhoun WJ, et al. The T helper:suppressor ratio in bronchoalveolar lavage is highly variable in sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1994; 149:A606.
- 35-Peterson MW, Nugent KM, Jolles H et al. Uniformity of bronchoalveolar lavage in patients with pulmonary sarcoidosis. *AM Rev Respir Dis* 1988: 137:79-84.

- 36-Trentin L, Marcer G, Chilosi M, et al. Longitudinal study of alveolitis in hypersensitivity pneumonitis patients: an immunologic evaluation. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82:577-585.
- 37-Israel-Biet D, Venet A, Chrétien J. Persistent high alveolar lymphocytosis as a predictive criterion of chronic pulmonary sarcoidosis. *Ann NY Acad Sci* 1986;465:395-406.
- 38-Verstraeten A, Demedtis M, Verwilghen J, et al. Predictive value of bronchoalveolar lavage in pulmonary sarcoidosis. *Chest* 1990;98:560-567.
- 39-Sprince NL, Kazemi H, Hardy HD. Current (1975) problem of differentiating between beryllium disease and sarcoidosis. *Ann NY Acad Sci* 1976; 278: 654-664.
- 40-Wasserman K, Blank N, Fletcher G. Lung lavage (alveolar washing) in alveolar proteinosis. *Am J Med* 1968; 44:611-617.
- 41-Kao D, Wasserman K, Benfield JR, Costley D. Advances in the treatment of pulmonary alveolar proteinosis. *Am Rev Respir Med* 1975; 111: 361-363
- 42-Sabastien P, Armstrong B, Monchoux G, Bignon J. Asbestos bodies in bronchoalveolar lavage fluid and in lung parenchyma. *Am Rev Respir Med* 1986; 133: 848-854.
- 43-Nagai S, Fugimura N, Hirata T, Izumi T. Differentiation of idiopathic pulmonary fibrosis and interstitial pneumonia with collagen vascular disease by OKT4(+) and OKT8(+) cells in BAL. *Am Rev Respir Med* 1983; 127: 63.
- 44-Owens GR, Paradis IL, Medsger TA, Follansbee WP, Dauber JH. Pulmonary inflammation in scleroderma with lung involvement. *Am Rev Respir Med* 1984; 129:A16.
- 45-Garret KC, Nugent K, Monick M, Hunnighake GW. Comparison of bronchoalveolar lavage (BAL) in patients with idiopathic pulmonary fibrosis(IPF-alone) and pulmonary fibrosis associated with a collagen vascular disorder (IPF-CVD). *Am Rev Respir Med* 1984; 129:A17.
- 46-Drew WL, Finley TN, Golde DW. Diagnostic lavage and occult pulmonary hemorrhage in thrombocytopenic immunocompromised patients. *Am Rev Respir Med* 1977; 116: 215-221.
- 47-Stover DE, Zaman MB, Hadju SI, Lange M, Gold J, Armstrong D. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of diffuse pulmonary infiltrates in the immunosuppressed host. *Ann Intern Med* 1984; 101: 1-7.
- 48-Andersen HA, Fontana RS, Harrison EG Jr. Transbronchoscopic lung biopsy in diffuse pulmonary disease. *Dis Chest* 1965;48:187-192.
- 49-Andersen HA, Fontana RS. Transbronchoscopic lung biopsy for diffuse pulmonary diseases : technique and results in 450 cases. *Chest* 1972;62:125-128.
- 50-Capelozzi VL. Dificuldades na interpretação de biópsias em doenças pulmonares difusas. *Jornal de Pneumologia* 1998;24(1):30-42.
- 51-Armstrong JR, Radke JR, Kvale PA, et al. Endoscopic findings in sarcoidosis. Characteristics and correlations with radiographic staging and bronchial mucosal biopsy. *Ann Otol* 1981;90:339-343.
- 52-Gilman MJ, Wang KP. Transbronchial lung biopsy in sarcoidosis. An approach to determine the optimal number of biopsies. *Am Rev Respir Dis* 1980;122:721-724.
- 53-Roethe RA, Fuller PB, Byrd RB, et al. Transbronchoscopic lung biopsy in sarcoidosis. Optimal number and sites for diagnosis. *Chest* 1980; 77: 400-402.
- 54-Vianna L. Bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary Kaposi's sarcoma in patients with AIDS. *Journal of Bronchology* 1994;1:9-14.
- 55-Broadbent V, Egeler RM, Nesbit ME Jr. Langerhans cell histiocytosis - clinical and epidemiological aspects. *Br J Cancer* 1994;23:S11-S16.
- 56-Housini I, Tomashefski JF Jr, Cohen A, et al. Transbronchial biopsy in patients with pulmonary eosinophilic granuloma. Comparison with findings on open lung biopsy. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118:523-530.
- 57-Hyde DM, King TE Jr, McDermott T, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: quantitative assessment of lung pathology. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1042-1047.
- 58-Muller NL, Staples CA, Miller RR, et al. Disease activity in IPF: CT and pathologic correlation. *Radiology* 1987;165:731-734.
- 59-Panos RJ, Mortenson RL, Niccoli SA, et al. Clinical deterioration in patients with IPF: causes and assessment. *Am J Med* 1990;88:394-404.
- 60-Schwartz DA, Helmers RA, Galvin JR, et al. Determinants of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:450-454.
- 61-Schwartz DA, Van Fossen DS, Davis CS, et al. Determinants of progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:444-449.
- 62-Cervantes-Perez P, Toro-Perez AH, Rodriguez-Jurado P. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *JAMA* 1980;243:1715-1719.
- 63-Hakala M. Poor prognosis in patients with rheumatoid arthritis hospitalized for interstitial lung fibrosis. *Chest* 1988;93:114-118.
- 64-Eisenberg H, Dubois EL, Sherwin RP, et al. Diffuse interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1973;79:37-45.
- 65-Haupt HM, Moore GW, Hutchins GM. The lung in systemic lupus erythematosus: analysis of the pathologic changes in 120 patients. *Am J Med* 1981;71:791-798.
- 66-Prakash UBS. Vasculitis Syndromes. IN Baum GL, Crapo JD, Celli BR & Karlinsky JB, editors, *Textbook of Pulmonary Diseases*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998: 1043-1060.