

Roteiro Diagnóstico das Pneumopatias Intersticiais Difusas

Diagnostic Management of Diffuse Interstitial Lung Diseases

Cláudia Henrique da Costa (*)

Há mais de um século atrás, em 1892, William Osler descreveu pela primeira vez o quadro clínico e anatomopatológico compatível com o diagnóstico de pneumopatia intersticial difusa (PID), mas o grande marco na história do conhecimento das PID só aconteceu em 1944, quando Hamman e Rich publicaram quatro casos de fibrose intersticial difusa com evolução rapidamente progressiva e de término fatal (1,2,3). Desde essa época, as PID vêm ganhando notoriedade entre os médicos e, atualmente, mais de 150 causas de lesão intersticial, agudas ou crônicas, com variado grau de fibrose pulmonar, já foram descritas.

Conceitualmente, interstício pulmonar é definido como sendo o espaço compreendido entre as membranas basais epitelial e endotelial. No entanto, na prática clínica, observamos que as doenças ditas intersticiais não estão limitadas a este espaço e costumam envolver, também, o epitélio alveolar, o endotélio vascular e as vias aéreas (4,5).

Apesar do grande número de possibilidades diagnósticas, observamos que algumas etiologias são muito mais frequentes do que outras (4). Dessa forma, várias publicações mostram que sarcoidose, PID idiopática, pneumoconioses e PID relacionadas a colagenoses totalizam quase todos os casos diagnosticados (6). Geralmente, não são analisadas neste contexto as doenças infecciosas, por apresentarem quadro clínico completamente diferente, nem a congestão pulmonar, devido à falência cardíaca por não ser doença pulmonar propriamente dita (Quadro 1).

Quando recebemos um paciente com PID, alguns passos devem ser seguidos de forma que não nos assustemos com a quantidade de possibilidades diagnósticas e o encaminhemos precocemente à biópsia pulmonar, mas, por outro lado, não podemos achar que determinadas patologias, por serem raras, nunca ocorrerão. Assim, é de fundamental importância que um raciocínio escalonado seja seguido. Este é o objetivo deste artigo.

Primeiro Passo: É PID?

Ao abordar um paciente com diagnóstico presuntivo de PID, a primeira providência a ser tomada é avaliar se esse paciente realmente tem uma doença intersticial. Algumas vezes observamos confusões diagnósticas nos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva que, devido às crepitações pulmonares, dispnéia e tosse podem ser erroneamente diagnosticados, inicialmente, como portadores de doença pulmonar. Outras vezes, pacientes com DPOC que apresentam espessamento peribrônquico na radiografia de tórax podem ser confundidos. No entanto, na prática, verificamos que a maior dificuldade ocorre em relação aos pacientes com bronquectasia, que podem apresentar imagens radiográficas difíceis de serem analisadas. Nesses casos, a tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) esclarece definitivamente o diagnóstico. É claro que em todos esses casos a anamnese e o exame físico por si só podem orientar o médico quanto à real patologia envolvida.

(*) Professora assistente da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Mestre em Pneumologia pela Universidade Federal Fluminense. Responsável pelo Setor de Doenças Intersticiais do Hospital Universitário Pedro Ernesto - Faculdade de Ciências Médicas.

Quadro 1 - Etiologia das PID

PID com agentes etiológicos identificados

- 1-Poeiras inorgânicas (sílica, asbesto, berílio, talco, alumínio)
- 2-Poeiras orgânicas (pulmão de fazendeiro, pulmão do catador de cogumelos, pulmão do umidificador, pulmão dos criadores de pássaros, bagaçose, suberose, sequiose)
- 3-Gases (O₂ e SO₂)
- 4-Fumaças (óxido de zinco, cobre, manganês, cádmio, ferro, níquel)
- 5-Vapores (mercúrio e tolueno)
- 6-Radioterapia
- 7-Neoplasias (carcinoma bronquíolo-alveolar, linfangite carcinomatosa, leucoses, mieloma múltiplo)
- 8-Doenças de depósito (Doença de Gaucher, Doença de Niemann-Pick)
- 9-Infecções (tuberculose, histoplasmose, paracoccidioidomicose, salmonelose, citomegalovirose, mononucleose, varicela, sarampo, hepatite crônica ativa pneumonia por *staphylococcus*, *influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Pneumocystis carinii*)
- 10-Drogas:
 - quimioterápicos (bleomicina, mitomicina-C, actinomicina-D, busulfan, ciclofosfamida, clorambucil, melfalan, isosfamida, methotrexate, citosina arabinosida, fludarabina, 6-mercaptopurina, azatioprina, carmustina, lomostina, semustina, clorozotocina, ácido retinóico, interleucina-2, doxorubicina, procarbazona, alcalóides vinca, taxinas)
 - drogas usadas em cardiologia (amiodarona, procainamida, tocainida, mexiletina, hidralazina, hidroclorotiazida, beta-bloqueadores)
 - antibióticos (nitrofurantoína, isoniazida, ácido para-aminossalicílico, etambutol, penicilinas e outros beta-lactâmicos, sulfas incluindo drogas anti-maláricas, fluoroquinolonas, tetraciclina, eritromicina)
 - anticonvulsivantes (difenilhidantoína, carbamazepina)
 - antiinflamatórios e drogas de uso reumatológico (aspirina e outros antiinflamatórios não hormonais, sais de ouro, methotrexate, penicilamina, colchicina)
 - drogas ilícitas (cocaína, opiáceos)
 - outros (antidepressivos tricíclicos, haloperidol)

PID com agentes etiológicos desconhecidos

- | | |
|---|--|
| 1-Doenças do colágeno | 12-Outras vasculites |
| 2-Sarcoidose | 13-Síndrome de Hermansky-Pudlak |
| 3-PID idiopática | 14-Neurofibromatose |
| 4-Pneumonias eosinofílicas | 15-Linfangioleiomiomatose |
| 5-Histiocitose X | 16-Esclerose tuberosa |
| 6-Proteinose alveolar pulmonar | 17-Desordens infiltrativas linfocitárias |
| 7-Microlitíase pulmonar | 18-Amiloidose |
| 8-Macroglobulinemia de Waldenström | 19-PID associada a cirrose biliar primária |
| 9-Síndrome de Goodpasture e outras síndromes pulmão-rim | 20-PID associada a doença de Wipple |
| 10-Hemossiderose pulmonar idiopática | 21-PID associada a colite ulcerativa |
| 11-Granulomatose de Wegener | 22-PID associada a doença de Crohn |
| | 23-PID associada a doença de Weber-Christian |

Segundo Passo: O Paciente é Imunocompetente?

Tendo sido diagnosticado que o paciente tem PID, o segundo passo e, atualmente, o grande divisor de águas, é determinar o grau de imunidade do paciente. Aqueles com imunodeficiência, principalmente os que apresentam síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS), estão sujeitos a desenvolverem uma série de patologias infecciosas e neoplásicas com manifestações clínicas e radiológicas quase que exclusivas de seu quadro imunológico. Este artigo não abordará estas patologias, mas a frequência com que elas têm sido diagnosticadas na nossa prática, atualmente, nos obriga a fazer este parêntese para chamar a atenção para esta possibilidade diagnóstica.

Terceiro Passo: Qual é a PID?

Infelizmente, não existe um roteiro linear e esquematizado para realização do diagnóstico etiológico das PID. Dependendo dos achados positivos na anamnese e no exame físico, ocorrerão hipóteses diagnósticas que poderão, junto com exames radiográficos, funcionais e laboratoriais, determinar a direção a ser seguida.

Anamnese

A idade do paciente já tem implicação diagnóstica. A sarcoidose tem maior prevalência nas 3ª e 4ª décadas de vida, enquanto a PID idiopática tem preferência por pacientes com mais idade (acima de 50 anos) (4,6,7).

Os sintomas mais frequentemente relatados pelos pacientes com doença intersticial são tosse e dispnéia (6). Este último, geralmente é de caráter progressivo, ocorrendo, inicialmente, apenas aos grandes esforços. O tempo de ocorrência dos sintomas é fundamental para a determinação do tempo de doença. Patologias intersticiais de aparecimento agudo englobam o diagnóstico de doenças infecciosas e, com menor frequência, neoplásicas. Fibrose pulmonar idiopática (UIP) costuma evoluir com progressão mais lenta dos sintomas respiratórios. Vale a pena lembrar que a ausência de dispnéia pode ocorrer na fase inicial da sarcoidose mesmo quando já se observam alterações radiográficas no pulmão. Outras doenças que podem cursar sem dispnéia na fase inicial são a proteinose alveolar, granuloma eosinofílico e silicose. A dispnéia dos pacientes com PID está caracteristicamente relacionada ao esforço. Ortopnéia é sinal de congestão pulmonar e, na sua

presença, deve ser afastada a possibilidade de insuficiência ventricular esquerda.

A tosse "seca" frequentemente observada nos pacientes com PID é explicada pelo estímulo dos receptores J que ocorre principalmente após inspiração profunda (6).

Febre não é comum entre os pacientes com PID, sendo, geralmente, associada às doenças infecciosas, principalmente nos pacientes imunodeprimidos. Embora alguns pacientes com sarcoidose ou doenças reumatológicas possam apresentar febre sem ocorrência de infecção, esta possibilidade deve ser sempre aventada, devendo-se afastar tuberculose, fungos e germes piogênicos.

Queixas de artralguas ou artrites, alterações dermatológicas e ocorrência de fenômeno de Raynaud devem ser valorizadas e avaliadas durante o exame físico. Devemos frisar que raramente o paciente refere alguma destas alterações de forma espontânea. O fenômeno de Raynaud, por exemplo, deve ser questionado para que possamos saber de sua existência. Obviamente, estes achados estão associados às colagenoses. No entanto, a ocorrência de eritema nodoso e adenopatia hilar bilateral associados a febre, uveíte e poliartrite caracterizam a síndrome de Löfgren, forma de sarcoidose mais vista entre os pacientes caucasianos (7,8).

Ainda na anamnese, é fundamental a avaliação do uso de medicações que possam causar infiltrado intersticial (9). As drogas mais importantes já foram discriminadas no quadro 1.

A exposição a poeiras orgânicas e inorgânicas também deve ser pesquisada. Dentre as pneumoconioses, silicose e asbestose são as mais importantes devido à frequência. Muitas vezes a exposição à sílica não é tão óbvia, devendo-se sempre averiguar com detalhes as atividades atuais e passadas exercidas pelo paciente. Quanto a exposição a poeiras inorgânicas, devemos questionar sobre contato com animais, grãos, trabalho em fazenda, limpeza de filtros, etc (10).

História passada de neoplasia deve ser avaliada já que os pacientes podem evoluir com linfangite carcinomatosa, sendo mais comumente encontrada secundária ao câncer de mama, pulmão, estômago e pâncreas. Ainda com relação às neoplasias, deve-se avaliar o uso de quimioterápicos e/ou radioterapia, já que podem ser responsáveis pela ocorrência de alteração intersticial (9).

A história de tabagismo é fundamental na avaliação de todo paciente com pneumopatia, mas no caso das PID, devemos lembrar da forte associação

entre o granuloma eosinofílico com este hábito: 97% dos pacientes fumam (11).

Exame Físico

Sempre que possível, os dados colhidos na anamnese devem ser confirmados no exame físico. Este é o caso da febre. Sua presença é tão sugestiva de infecção que sua existência deve ser comprovada. Emagrecimento importante (acima de 10% do peso corporal em 6 meses) não costuma ocorrer nos pacientes com PID. Nessa situação deve-se pesquisar doença neoplásica. Pacientes com esclerose sistêmica progressiva podem apresentar adenocarcinoma, a síndrome de Sjögren pode cursar com aparecimento de linfoma e a dermatopolimiosite pode ser manifestação paraneoplásica.

A diferenciação entre artralgia e artrite é de fundamental importância. É claro que também devemos observar quais articulações foram acometidas e a ordem em que foram afetadas. Fenômeno de Raynaud deve ser comprovado pelo médico. Fraqueza muscular pode sugerir dermatopolimiosite ou sarcoidose. Paralisia do nervo facial é sugestivo de sarcoidose (7,8).

Alterações dermatológicas devem ser cuidadosamente avaliadas e, se necessário, o paciente deve ser encaminhado ao dermatologista para análise e realização de biópsia cutânea. Muitas vezes a investigação diagnóstica termina neste ponto.

A presença de cianose central reflete a importância da lesão pulmonar causando hipoxemia arterial. Com relação ao padrão respiratório, deve fazer parte da avaliação de todo doente pneumopata. As doenças intersticiais evoluem, de uma forma geral, com padrão restritivo. Isso significa que há aumento da frequência respiratória e diminuição do volume corrente. Dessa forma, muitas vezes, apesar do paciente nem sempre queixar-se de dispnéia em repouso, observamos a ocorrência de taquipnéia durante o exame físico.

Ao exame do aparelho respiratório, um dos achados mais importantes é a presença de estertores crepitantes auscultados nas bases pulmonares. Este som é audível principalmente no final da inspiração e ocorre devido à abertura abrupta dos bronquíolos terminais e alvéolos, causada pelo preenchimento intersticial. Pacientes com fibrose pulmonar idiopática podem apresentar estertores tão intensos que foram denominados de "estertores em velcro" (6,12). Além da PID idiopática, a asbestose algumas vezes também pode provocar ausculta tipo "velcro". Algu-

mas doenças intersticiais podem evoluir com obstrução brônquica e, assim, provocar o aparecimento de sibilos. Entre elas estão a linfangioleiomiomatose, a sarcoidose, a artrite reumatóide e a proteinose alveolar (4,8). Devemos, ainda, salientar que a sarcoidose freqüentemente cursa com o que alguns autores chamam de "tórax silencioso", ou seja, sem nenhum som anormal na ausculta pulmonar, mesmo nos pacientes que apresentam alterações radiográficas, concorrendo para o que se denomina dissociação clínico-radiológica (6).

Baqueteamento digital é outro achado clínico bastante significativo e está presente em 25 a 50% dos pacientes com PID idiopática, além de um percentual menor de pacientes com asbestose e granuloma eosinofílico (4,6,12). É claro que existem outras causas, inclusive não pulmonares, de baqueteamento digital que devem ser excluídas. A hipótese de neoplasia deve ser sempre excluída nesses casos, principalmente quando o baqueteamento digital está associado a osteoartropatia hipertrófica, já que esta não ocorre nos pacientes com PID.

Ainda com relação ao exame físico, devemos lembrar que esplenomegalia pode estar presente em cerca de 10% dos pacientes com sarcoidose e em alguns casos de lupus eritematoso sistêmico (6,8).

Linfadenopatia periférica deve ser sempre pesquisada e, se possível, biopsiada. Sarcoidose, linfoma, tuberculose e outras doenças infecciosas estão entre as causas mais comuns de doenças pulmonares com padrão intersticial que apresentam adenopatia periférica.

Exames Laboratoriais

Dentre os exames laboratoriais, poucos serão de real ajuda no sentido de encaminhar o diagnóstico etiológico.

Aumento da VHS ocorre de forma mais expressiva entre os pacientes com doença do colágeno, vasculites, neoplasia e algumas pneumonias eosinofílicas. O hemograma pode ser inteiramente normal ou apresentar alterações pouco expressivas na maioria dos casos. Detecção de anemia microcítica hipocrômica pode ser feita entre os pacientes com hemorragia alveolar. Já os pacientes com anemia hemolítica devem ser avaliados quanto à possibilidade de terem pneumonia por germes atípicos, manifestações pulmonares causadas pelo uso de drogas ou, mais raramente, por doença do colágeno, sarcoidose ou PID idiopática. A ocorrência de eosinofilia no hemograma deve levantar a

suspeita de pneumonia eosinofílica. Dentre elas, devemos destacar a síndrome de Loeffler, síndrome hipereosinofílica, pneumonia eosinofílica crônica, uso de drogas, doença de Churg Strauss, eosinofilia tropical pulmonar, lupus eritematoso sistêmico e sarcoidose (6,13).

Com relação ao EAS, devemos avaliar a presença de hematúria e/ou albuminúria, que podem ocorrer em algumas vasculites. Quando suspeitada, a síndrome de Goodpasture pode ser confirmada pela presença de anticorpos anti-membrana basal glomerular sem a necessidade de realização de biópsia (14).

Atualmente, com o advento da AIDS, costumamos associar a elevação da LDH ao quadro de pneumocistose. No entanto, bem antes da popularização da pneumonia pelo *Pneumocystis carinii*, já era conhecida a relação do incremento da desidrogenase láctica com outras doenças intersticiais, como a PID idiopática e a proteinose alveolar (6).

O aumento de cálcio sérico e urinário que acontece na sarcoidose reflete a alteração do metabolismo deste íon devido à produção de vitamina D por células do granuloma, acarretando aumento de sua absorção intestinal. Os níveis cálcio sérico e urinário não apresentam relação com a atividade da sarcoidose e, portanto, não podem servir de controle no seu tratamento (7,8). Deve-se levar em conta que os pacientes que apresentam este distúrbio metabólico são mais susceptíveis a desenvolverem nefrocalcinose.

Também na sarcoidose em atividade ocorre aumento da concentração sérica da enzima conversora de angiotensina em 30 a 80% dos casos, devido à sua produção pelas células do granuloma (4,6,7,8). No entanto, seu aumento não é patognomônico da sarcoidose, podendo ocorrer também em doentes com hanseníase, tuberculose, histoplasmose, beriliose, silicose, cirrose biliar primária, doença de Gaucher, hepatite viral e diabetes melito (4). Sua baixa especificidade e sensibilidade não permitem seu uso rotineiro no acompanhamento dos pacientes.

Exames de atividade reumática permitem o diagnóstico das doenças do colágeno, mas os pacientes com PID idiopática podem apresentar fator reumatóide positivo em cerca de 20% das vezes. Anticorpos antinucleares e fator reumatóide são frequentemente encontrados nos pacientes com artrite reumatóide (AR), dermatopolimiosite (DPM), escler-

ose sistêmica progressiva (ESP) e lupus eritematoso sistêmico (LES), doenças reumáticas que mais comumente apresentam comprometimento intersticial. Quanto ao LES, após a massificação do uso da tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR), alguns trabalhos têm sido publicados indicando percentual maior de pacientes com acometimento intersticial do que se acreditava anteriormente (15). Dentre os pacientes que evoluem com pneumonite lúpica, cerca de 80% apresentam anticorpo anti-Ro, fato que ocorre em apenas 30% dos pacientes com LES em geral (16).

ANCA (anticorpo contra componentes do citoplasma de neutrófilo e monócitos) tem valor diagnóstico nos casos de granulomatose de Wegener. Este anticorpo costuma ser visto em dois padrões diferentes: ANCA-p (perinuclear) e ANCA-c (citoplasmático), tendo este último alta especificidade no diagnóstico de Wegener e estando presente em mais de 90% da forma completa da doença, e em cerca de 75% daqueles com Wegener sem envolvimento renal. O padrão perinuclear (ANCA-p) ocorre em uma variedade de doenças, incluindo poliarterite nodosa, síndrome de Churg-Strauss e doenças inflamatórias como cirrose biliar primária, Crohn, retocolite ulcerativa e artrites crônicas. O acompanhamento do tratamento da granulomatose de Wegener pode ser feito pela quantificação seriada dos níveis de ANCA-c (17).

Electroforese de proteínas pode demonstrar padrão poli ou monoclonal de hipergamaglobulinemia. Várias doenças intersticiais, como sarcoidose, PID idiopática, doenças do colágeno e pneumonia de hipersensibilidade, podem cursar com aumento policlonal da fração gama. Já o aumento monoclonal é visto mais raramente em alguns casos, como na amiloidose ou macroglobulinemia de Waldenström, e em outras doenças intersticiais pouco usuais.

O teste tuberculínico (PPD) classicamente é não reator nos pacientes com sarcoidose, configurando anergia cutânea. Esta anergia cutânea é explicada pela migração de células T para os sítios de inflamação ativa, além da presença de fatores inibidores da reação de hipersensibilidade retardada. Dessa forma, a ocorrência de reação ao PPD em paciente com sarcoidose comprovada deve cogitar quanto à possibilidade de associação com tuberculose (7,8).

Teste de Kveim é realizado com a inoculação intradérmica de antígeno sarcóide, determinando

o surgimento de uma pápula no local que deve ser biopsiada após quatro a seis semanas de evolução. A sua leitura possibilita o reconhecimento de estruturas sarcóides típicas e sua positividade ocorre em cerca de 80% dos pacientes com sarcoidose ativa. Infelizmente, o tempo necessário para obtenção do resultado e a dificuldade no preparo do material para a inoculação fizeram com que o método não se tornasse rotineiramente utilizado no diagnóstico da sarcoidose (8).

Biópsia cutânea ou de gânglios periféricos podem auxiliar no diagnóstico de doenças como a sarcoidose, tuberculose e esclerose tuberosa.

Provas de Função Pulmonar

Classicamente, as PID desenvolvem distúrbio ventilatório restritivo com diminuição de todos os volumes (18,19). No entanto, algumas doenças podem apresentar padrão obstrutivo, como é o caso da sarcoidose, artrite reumatóide, pneumonia eosinofílica, doença de Churg Strauss e linfangioleiomiomatose (4,8). Dessa forma, a sarcoidose pode apresentar alterações funcionais tanto restritivas quanto obstrutivas. Os granulomas na parede brônquica e a distorção das vias aéreas são os principais fatores relacionados à obstrução das vias aéreas, fato este que ocorre principalmente nos pacientes sem fibrose pulmonar. Ainda com relação à sarcoidose, vários trabalhos demonstram presença de hiper-reatividade brônquica em cerca de 10% dos casos (20).

Com relação às PID idiopáticas, verificamos que, embora possa ocorrer distúrbio obstrutivo, este fato é raro, sendo, geralmente, observada síndrome restritiva, com índices de CPT relacionados à gravidade da doença (18,19,21).

Quanto à LLM, devemos lembrar que, classicamente, se trata de doença intersticial que cursa com importante diminuição dos fluxos, fato este que auxilia, inclusive, no raciocínio diagnóstico.

A difusão do monóxido de carbono é um exame extremamente sensível, que está alterado na fase precoce das doenças intersticiais (4,18,19,20,21).

Aspectos Radiográficos

A radiografia convencional do tórax é o exame mais importante na confirmação de PID na grande maioria dos casos. No entanto, cerca de 10% dos pacientes com sarcoidose na fase inicial apresentarão radiografia normal e, alguns desses casos,

cursarão com alterações vistas apenas à tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) (8).

A solicitação de radiografias de tórax anteriores pode ser de grande utilidade para a documentação da evolução da doença. Ao analisarmos a radiografia convencional de um determinado paciente, devemos notar qual a área mais acometida, qual o padrão intersticial que está presente e se existe envolvimento mediastinal ou pleural.

Segundo Fraser, existem quatro padrões de infiltrado intersticial: reticular, nodular, reticulo-nodular e linear (22). O primeiro representa a rede formada pelas opacidades que circundam os espaços aéreos. Este padrão pode ser visto, de forma grosseira, apresentando espaços císticos de periclio, nas fases mais avançadas das doenças intersticiais, caracterizando o que pode ser chamado de favo de mel. O padrão reticular é típico da PID idiopática, artrite reumatóide e esclerose sistêmica progressiva. O padrão nodular é visto quando opacidades esféricas se acumulam no interstício pulmonar. A tuberculose miliar é o exemplo mais característico da lesão nodular. Outras doenças com disseminação hematogênica também podem desenvolver imagens semelhantes. A sarcoidose pode estar associada a nódulos bem definidos que variam de 1 a 10mm de diâmetro. Embora o padrão reticular possa sugerir a presença de nódulos nas áreas de sobreposição das opacidades, em alguns casos pode ser que realmente haja a associação dos dois padrões anteriormente descritos, formando, então, o padrão reticulo-nodular. A sarcoidose é o melhor exemplo disto. Por último, o padrão linear resulta do espessamento dos septos interlobulares (linhas B de Kerley) devido ao acúmulo de líquido ou células, geralmente neoplásicas. As linhas B de Kerley são vistas como pequenas linhas paralelas ao diafragma nas bases pulmonares. A causa mais importante de sua visualização é a estase venosa causada pela insuficiência cardíaca. No entanto, outras patologias podem estar associadas a este achado (22) (Quadro 2).

É importante lembrar que as doenças intersticiais não ficam limitadas a este compartimento mas, pelo contrário, costumam envolver, também, o espaço alveolar. Este preenchimento pode ser feito por células neoplásicas (carcinoma bronquíolo alveolar), material proteináceo (proteinose alveolar), sangue (hemorragia alveolar), edema causado pela falência cardíaca ou, o que é mais comum nestas doenças, pelo acúmulo de células inflamatórias efetoras que representam atividade da PID. Nos exames radiográficos, especialmente na TCAR, este compro-

Quadro 2 - Linhas B de Kerley

- | |
|---|
| 1-ICC / estenose mitral |
| 2-sarcoidose |
| 3-pneumoconioses |
| 4-linfoma |
| 5-amiloidose |
| 6-PID idiopática |
| 7-hemossiderose |
| 8-pneumonia intersticial linfóide |
| 9-pneumonia por <i>Pneumocystis carinii</i> |

metimento alveolar será notado como área de "vidro fosco ou despolido". A presença destas áreas está diretamente relacionada à existência de alveolite e costuma ocorrer na fase inicial destas pneumopatias.

De uma forma geral, observamos que algumas doenças intersticiais têm preferência pelos lobos superiores e outras, pelos inferiores. A pneumonia eosinofílica crônica tem um padrão próprio, com acometimento difuso periférico que alguns autores denominam como sendo o inverso do edema pulmonar (Quadro 3).

Quando observamos aumento hilar bilateral, simétrico e, principalmente, se houver também alargamento da linha paratraqueal direita, a sarcoidose deve ser aventada como a principal causa. Mas, quando o envolvimento hilar é unilateral ou apresentando assimetria importante, outras causas como linfoma, tuberculose, histoplasmose e metástase de neoplasia brônquica se tornam mais freqüentemente envolvidas.

Tomografia Computadorizada de Alta Resolução

Este exame tomográfico, realizado com técnica modificada e com cortes menores do que 2mm, tem-

Quadro 3 - Padrões Radiográficos das PID

Acometimento preferencial dos lobos superiores	Acometimento preferencial dos lobos inferiores
1-Sarcoidose	1-PID idiopática
2-Beriliose	2-Asbestose
3-Granuloma eosinofílico	3-PID associada às colagenoses
4-Silicose	4-Linfangite carcinomatosa
5-Espondilite anquilosante	

se tornado de fundamental importância na avaliação dos pacientes com PID, permitindo que alguns diagnósticos sejam feitos sem a necessidade de biópsia pulmonar, além de serem de ajuda no estudo da atividade inflamatória da doença e na avaliação da resposta terapêutica (23,24,25,26). O padrão de "vidro fosco" está relacionado à alveolite e, dessa forma, à boa resposta terapêutica. Além disso, a TCAR é um exame imprescindível para estudo da melhor área pulmonar a ser biopsiada, devendo-se preferir as zonas em que apareça menor intensidade de fibrose (23).

As doenças que apresentam padrão periférico, principalmente nas bases pulmonares, são: PID idiopática, colagenoses e asbestose. Já o padrão axial associado a infiltrado reticulomicronodular, pode ser visto na sarcoidose, tuberculose, silicose e pneumonia por hipersensibilidade. Lesões miliares são encontradas na tuberculose e histoplasmose. Algumas doenças podem evoluir com formação de cistos, mesmo nas fases precoces da doença. O granuloma eosinofílico, como já comentado, tem estreita relação com o hábito de fumar, e a linfangioleiomiomatose ocorre em mulheres durante a idade fértil (Quadro 4).

Espessamento dos septos interlobulares e formação de imagens tipo "mosaico" ocorrem na linfangite carcinomatosa.

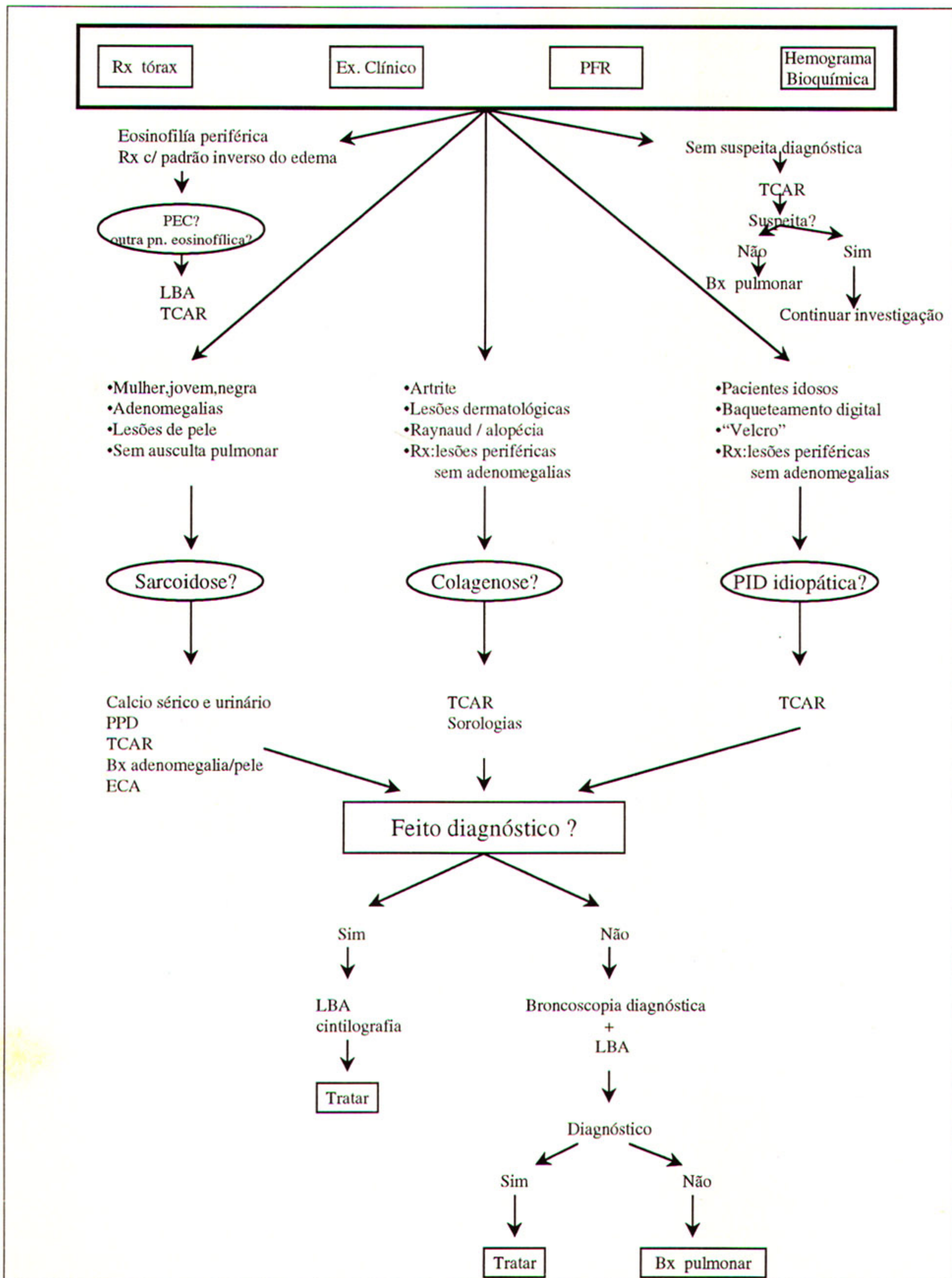
Quarto Passo: Broncoscopia Recurso Diagnóstico e Estudo da Atividade Inflamatória

Vários estudos têm demonstrado que a broncoscopia com realização de lavado broncoalveolar (LBA) pode ser um excelente método de diagnóstico de várias doenças intersticiais, entre elas, as infecciosas e neoplásicas. A presença de grande percentual de células CD1 (acima de 5%) no LBA está presente nos pacientes com granuloma eosinofílico (27). As pneumonias eosinofílicas aguda e crônica, além da eosinofilia tropical, exibem grande quantidade de eosinófilos na amostra do LBA. Na proteinose alveolar observa-se a colheita de material leitoso que se cora com PAS. A sarcoido-

Quadro 4 - PID com Cistos

- | |
|---|
| 1-Linfangioleiomiomatose |
| 2-Granuloma eosinofílico |
| 3-Esclerose tuberosa |
| 4-Pneumonia por <i>Pneumocystis carinii</i> |

Organograma seguido no Hospital Universitário Pedro Ernesto, no Setor de Doenças Intersticiais



se e a pneumonia por hipersensibilidade apresentam acúmulo da população linfocitária às custas de linfócitos T. No caso da sarcoidose, os linfócitos são do tipo CD4, enquanto que na pneumonia por hipersensibilidade, observa-se aumento de células CD8 positivas. Hemossiderose pulmonar primária ou secundária, costuma apresentar aspecto em "água de carne" no retorno colhido pelo LBA e macrófagos com hemossiderina no seu interior.

LBA também tem sido usado por alguns autores para estudo do perfil inflamatório das PID, servindo como guia no tratamento desses pacientes (28,29,30,31,32,33). Este método permite a quantificação e a diferenciação das células inflamatórias. O número de células inflamatórias intersticiais pulmonares é o resultado da proliferação local e do recrutamento a partir do sangue. Existe correlação direta entre o número de células efectoras e o grau de alveolite desenvolvido. Além de saber a quantidade de células presentes, é fundamental sabermos o tipo de célula inflamatória que predomina. Dessa forma, a alveolite linfocitária é mais vista nos pacientes com sarcoidose. Após tratamento bem sucedido com corticóide, geralmente ocorre diminuição do percentual linfocitário. Alguns trabalhos sugerem que a dosagem da enzima conversora de angiotensina, marcação de linfócitos CD4 e de algumas citocinas como IL-2, interferon-gama e fator de necrose tumoral-alfa, também podem ser utilizados com o objetivo de acompanhar a atividade da sarcoidose (8,32,34).

Quanto à PID idiopática, sabidamente evolui, na grande maioria dos casos, com desenvolvimento de alveolite com padrão neutrofílico. Em alguns casos, o paciente pode apresentar LBA linfocitário após tratamento, o que sugere doença de evolução crônica e com menor agressividade do que aqueles que mantêm neutrofilia no LBA e, principalmente, quando são recolhidos, também, percentual eosinofílico aumentado em associação aos neutrófilos (29,30,35).

A cintigrafia com gálio-67 também pode ser utilizada para estudo da atividade inflamatória da doença. Os macrófagos ativados concentrados nas áreas de alveolite aumentam a captação deste marcador (36). No entanto, este método não permite a análise do tipo celular envolvido.

Quinto Passo: Biópsia Pulmonar

Muitas vezes não chegamos a este ponto do nosso cronograma e, em outras, esta etapa é realizada durante o exame broncoscópico, através da

biópsia transbrônquica. Este exame é bastante seguro e apresenta bom rendimento para diagnóstico das doenças granulomatosas quando feitos e processados por profissionais experientes. Dessa forma, pode ser ótimo recurso diagnóstico nos casos de sarcoidose nos quais observamos espessamento do feixe broncovascular na TCAR.

A PID idiopática, doença de caráter periférico, geralmente requer biópsia a céu aberto para seu diagnóstico nos casos em que a análise histológica é fundamental para o diagnóstico, fato este que, atualmente, tem ocorrido na minoria das vezes. A toracotomia, mínima ou através de vídeo, cada vez é mais utilizada pelos cirurgiões com este objetivo.

A biópsia pulmonar a céu aberto tem sido utilizada para diagnóstico das PID menos comuns e nos casos em que doenças intersticiais mais frequentes se apresentam de forma pouco usual. Assim, as duas doenças intersticiais mais comuns - sarcoidose e PID idiopática - geralmente não requerem este tipo de intervenção, a menos nos casos não típicos (23).

Conclusões

Apesar de serem muitas as possibilidades diagnósticas, na prática, sarcoidose, PID idiopática, colagenoses e pneumoconiose são, de longe, as patologias mais frequentemente vistas.

Não existe um roteiro linear a ser seguido na avaliação dos pacientes com PID, já que as possibilidades são muitas. No entanto, alguns passos são fundamentais e, dependendo dos dados positivos obtidos, pode-se continuar em uma ou outra direção.

Ao lado, apresentamos um organograma simplificado da rotina diagnóstica feita no Serviço de Doenças Intersticiais do HUPE/UERJ para pacientes sabidamente com PID e com sorologia para AIDS negativa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Haupt H, Moore G, Hutchins GM. The lung in systemic lupus erythematosus. Analysis of the pathologic changes in 120 patients. *Am J Med* 1981; 71: 791-797.
- 2-Sharma O. Osler-Charcot disease. A new title of an old friend. *Chest* 1985; 88:485-486.
- 3-Hamman L, Rich AR. Acute diffuse interstitial fibrosis of the lung. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1947;74:177-212.
- 4-Tavares JL, Jansen JM. Pneumopatias intersticiais difusas. Livraria Atheneu Editora, Rio de Janeiro, São Paulo, 1990.

- 5-Sorokin SP. The respiratory system. In: Weiss L. Cell and tissue biology. A textbook of histology. 6^a ed, 1988; 753-814.
- 6-DeRemee RA. Clinical profiles of diffuse interstitial pulmonary disease, Futura Publishing Comp New York, 1990.
- 7-Sharma OP. Clinics in Chest Medicine. Sarcoidosis. WB Saunders comp, Philadelphia, 1997; 18(4).
- 8-Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. New Eng J Med 1997; 336(17): 1224-1235.
- 9-Smith GJ. The histopathology of pulmonary reactions to drugs. Clin Chest Med 1990; 11(1): 95-117.
- 10-Larsson K, Malmberg P, Bjermer L, et al. Chest 1992; 101(1):109-14.
- 11-Schonfeld N, Frank W, Wenig S, et al. Clinical and radiological features, lung function and therapeutic results in pulmonary histiocytosis X. Respiration 1993; 60:38-44.
- 12-King T, Shaw R. Cryptogenic fibrosing alveolitis and cryptogenic organizing pneumonia. In: Walters EH, du Bois RM. Immunology and management of interstitial lung disease, London, 1995.
- 13-Schwartz MI, King TE. Interstitial lung disease. 2ed. St. Louis, 1993.
- 14-Rochester CL. The eosinophilic pneumonia. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, et al. Pulmonary diseases and disorders, 3rd ed., Mc-graw-Hill, 1998; 1133-1150.
- 15-Prakash UBS. Lungs in Mixed connective tissue disease. J Thorac Imaging 1992; 7:55-61.
- 16-Boulware DW, Hedgpeth MT. Lupus pneumonitis and anti-SSA(Ro) antibodies. J Rheumatol 1989; 16:479-481.
- 17-King TE. Interstitial lung disease. In: Year Book of pulmonary disease 1993, 335-340.
- 18-Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, et al. Functional impairment in lone cryptogenic fibrosing alveolitis and fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis: a comparison. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155(5):1657-1664.
- 19-Perez T, Remy-Jardin M, Cortet B. Airways involvement in rheumatoid arthritis. Clinical functional and findings. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157(5):1658-1665.
- 20-Winterbauer RH, Hutchinson JF. Use of pulmonary function tests in sarcoidosis. Chest 1980; 78: 640-647.
- 21-Cherniack RM, Colby TV, Flint A, et al. Correlation of structure and function in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151:1180-1188.
- 22-Fraser RG, Paré JAP, Paré PD, et al. Diagnosis of diseases of chest. 3ed. Philadelphia: WB Saunders Com., 1988.
- 23-Swensen SJ, Aughenbaugh GL, Douglas WW, et al. High-resolution CT of the lungs: findings in various pulmonary diseases. AJR 1992; 158:971-979.
- 24-Gay SE, Kazerooni EA, Toews GB, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157(4):1063-1072.
- 25-Kazerooni EA, Martinez FJ, Fint A. Thin-section CT obtained at 10-mm increments versus limited three-level thin-section CT for idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Radiology 1997; 169:977-983.
- 26-Brejin CJ, Muller NL. CT in the diagnosis of interstitial lung disease. Am J Radiology 1985; 145(3): 505-510.
- 27-Auerswald U, Barth J, Magnussen H. Value of CD1 positive cells in bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of pulmonary histiocytosis X. Lung 1991; 169:305-309.
- 28-Waler E, Gardiner P. Bronchoalveolar lavage as a research tool. Thorax 1991; 46: 613-618.
- 29-Tavares JL, Jansen JM, Costa CH, et al. Lavado broncoalveolar como recurso diagnóstico e de atividade em pneumopatias intersticiais difusas. J Pneumol 1992; 18(supl 2):93.
- 30-Reynolds H. Bronchoalveolar lavage. Am Rev Respir Dis 1987; 135:250-263.
- 31-Rossi GA, Bitterman PB, Rennard SI, et al. Evidence for chronic inflammation as a component of the interstitial lung disease associated with progressive systemic sclerosis. Am Rev Respir Dis 1985; 131:612-617.
- 32-Ziegenhagen MW, Benner UK, Zissel G, et al. Sarcoidosis TNF-alfa and serum level of sIL-2R are prognostic markers. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156(5):1586-1592.
- 33-Schoenfeld N, Schmitt M, Remy N, et al. Activation of bronchoalveolar lavage T lymphocytes and clinical, functional and radiological features in sarcoidosis. Sarcoidosis 1995, 12(2):135-139.
- 34-Prior C, Barbee RA, Evans PM, et al. Lavage versus serum measurements of lysozyme, angiotensin converting enzyme and other inflammatory markers in pulmonary sarcoidosis. Eur Respir J 1990; 3(10):1146-1154.
- 35-Petterson MW, Monick M, Hunninghake GW. Prognostic role of eosinophils in pulmonary fibrosis. Chest 1987; 92:51-56.
- 36-Line BR, Fulmer JD, Reynolds HY, et al. Gallium-67 citrate scanning in the staging of idiopathic pulmonary fibrosis: correlation with physiologic and morphologic features and bronchoalveolar lavage. Am Rev Respir Dis 1978; 118:355-365.