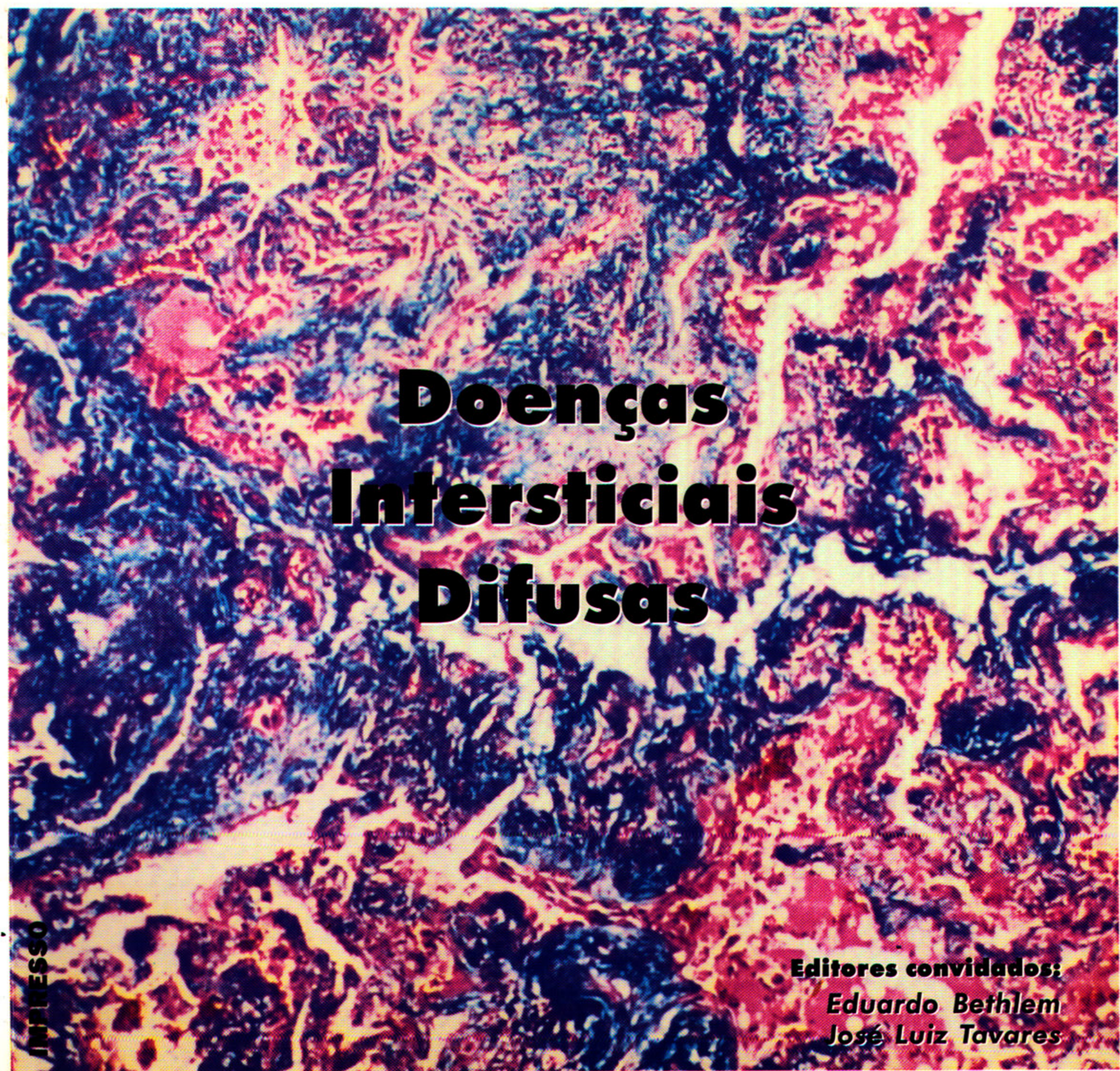


PULMÃO RJ



S U P L E M E N T O

Publicação Anual Oficial da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro • 1998



Doenças Intersticiais Difusas

Editores convidados:
Eduardo Bethlem
José Luiz Tavares

IMPRESSO

Rotram, o macroantibiótico.

MACROCOMODIDADE

Apenas 1 comprimido ao dia.⁽¹⁾

MACROESPECTRO

Não é inativado pelas betalactamases, como os betalactâmicos.⁽¹⁾

MACROEFICÁCIA

Alta eficácia clínica em pneumonias comunitárias.⁽¹⁾

MACROECONOMIA

5 e 7 comprimidos, sem desperdício de medicamento.

roxitromicina

ROTRAM[®]

*Mais que um macrolídeo, um **macroantibiótico** em dose única diária.*

Referências Bibliográficas: 1) Markham, A. et al. Roxithromycin. An update of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. Drugs, v.48, p.297-326, 1994. PARA MAIORES DETALHES ANTES DE SUA PRESCRIÇÃO, FAVOR LER A BULA COMPLETA DO MEDICAMENTO. DOCUMENTAÇÃO BIBLIOGRÁFICA À DISPOSIÇÃO DA CLASSE MÉDICA: DEPARTAMENTO MÉDICO - BIBLIOTECA - CAIXA POSTAL 55137 - CEP 04799-970 - SÃO PAULO - SP



SP Schering-Plough

Home Page: www.splough.com.br / e-mail: schering@splough.com.br
Rua Alexandre Dumas, 2.220 - 4º andar - CEP 04717-004 - São Paulo - SP

Central de Atendimento
0800-117788
Schering-Plough
Cx. Postal 18388 - CEP 04599-970

ÍNDICE

Cláudio C. Sampaio-Ferreira
Médico
CRM 52-20713-2

<i>Palavra do Presidente</i>	05
<i>Editorial</i>	06
<i>Alterações Imunológicas Pulmonares nas Doenças Intersticiais</i> José Roberto Lapa e Silva	08
<i>Progressos Recentes na Patologia das Doenças Intersticiais Pulmonares Difusas</i> Vera Luiza Capelozzi, Daniela Savi	12
<i>Roteiro Diagnóstico das Pneumopatias Intersticiais Difusas</i> Cláudia Henrique da Costa	27
<i>Teste de Função Pulmonar Idiopática nas Doenças Restritivas</i> Rogério Rufino	37
<i>Cintilografia Pulmonar nas Doenças Intersticiais Difusas</i> Léa Mirian Barbosa da Fonseca, Carmelindo Maliska	49
<i>Radiologia das Pneumopatias Intersticiais Difusas</i> Domenico Capone, Roberto Mogami, Armando Leão Ferreira Neto, Edson Marchiori	55
<i>Papel da Broncoscopia no Diagnóstico e Acompanhamento das Doenças Intersticiais Pulmonares</i> Luiz Claudio Lazzarini de Oliveira, Luiz Augusto Alves C. Vianna, Carlos Alberto de Barros Franco	66
<i>Tratamento das PID</i>	79
José Manoel Jansen	
<i>Sarcoidose</i>	86
Eduardo Pamplona Bethlem	
<i>Fibrose Pulmonar Idiopática: Considerações Diagnósticas e Terapêuticas</i> José Antônio Baddini Martinez	104
<i>Pneumonite de Hipersensibilidade (PH)</i>	117
Carlos Alberto de Castro Pereira, Ester Coletta	

Pulmão RJ Suplemento

Publicação Oficial Anual da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro

Editor Científico

Rogério Rufino

Editor Adjunto

Domenico Capone

Conselho Editorial

Alexandre Pinto Cardoso

Alfred Lemle

Antônio Monteiro da Silva Chibante

Carlos Alberto Guimarães

Carlos Alberto de Barros Franco

Denis Muniz Ferraz

Eduardo Bethlem

Hélio Ribeiro de Siqueira

João Carlos Corrêa

João Negreiros Tebyriçá

José Luiz Tavares

José Manoel Jansen

José Roberto Lapa e Silva

Luis Paulo Verbicário

Margareth Pretti Dalcolmo

Miguel Ayub Hijjar

Ricardo Marques Dias

Rui Haddad

Teresinha Martires Miceli

Diretoria da SOPTERJ

Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro

Presidente: **Mauro Musa Zamboni**

Vice-Presidente: **Miguel Abdon Aidê**

Vice-Presidente da Capital e Baixada Fluminense:
Arnaldo José de Noronha Filho

Vice-Presidente de Niterói, São Gonçalo e Região dos Lagos:
Cyro Teixeira da Silva Junior

Vice-Presidente da Região Serrana: **Renato Abi-Ramia**

Vice-Presidente da Região Norte: **Ricardo Vasconcelos**

Vice-Presidente da Região Sul: **Marcílio de Almeida Reis**

Secretário Geral: **Luis Cláudio Lazzarini de Oliveira**

Segundo-secretário: **Denise Duprat Neves**

Tesoureira: **Rita de Cássia Motta**

Secretário para Assuntos Científicos: **Ronaldo Nascentes**

Secretário de Divulgação: **Rogério Rufino**

Presidente do Conselho Deliberativo:

Margareth Pretti Dalcolmo

Membros do Conselho Fiscal: **Henrique Mem Eisenberg,**
Pedro Fagundes e Walter Roriz

Departamentos e Coordenadores

Cirurgia Torácica: **Fernando David**

Pneumologia Infantil: **Terezinha Martires Miceli**

Endoscopia Respiratória: **Walmir Sangalli**

Comissões Científicas Permanentes e Secretários Executivos

Doenças Ocupacionais e Poluição Ambiental:
Hermano Albuquerque de Castro

Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica: **Luís Paulo Verbicário**

Asma Brônquica: **Kennedy Kirk**

Câncer do Pulmão: **Carlos Alberto Guimarães**

Tuberculose: **Thyers Marques Filho**

Fisiopatologia Pulmonar: **Laura Cassabian**

Terapia Intensiva e Ventilação Mecânica: **Arthur Vianna**

Infecção Respiratória e Micoses: **Alexandre Pinto Cardoso**

Pneumopatias Intersticiais Difusas: **Eduardo Bethlem**

Imagem: **Domenico Capone**

Educação Médica Continuada: **José Roberto Lapa e Silva**

Honorários Médicos: **David Nigri**

Doenças da Pleura: **Antônio Monteiro da Silva Chibante**

SOPTERJ:

Av. Mém de Sá, 197 - Centro - 20280-000 - Rio de Janeiro - RJ.

E-mail: sopterj@iis.com.br

PULMÃO RJ
SUPLEMENTO

Uma realização de:

VITRÔ COMUNICAÇÃO

Rua Siqueira Campos, 43/805

Copacabana - Rio de Janeiro - RJ

22031-070. Telefax: (021) 548-4303

E-mail: vitro@montreal.com.br

Editor Responsável:

Luís Fernando Rocha (Mtb 16076)

Consultora de Marketing:

Rijarda Aristóteles

Subeditor:

Flávio Nogueira

Editores Eletrônicos:

Admar Augusto

Assinaturas e Distribuição:

Lindomar Augusto

Tiragem: 4500 exemplares. Publicação referente ao ano de 1998.

O Pulmão RJ Suplemento é uma publicação anual oficial da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro (SOPTERJ), direcionada a seus associados, pneumologistas, cirurgiões de tórax, intensivistas e a clínicos com interesse na Especialidade, bem como aos anunciantes, hospitais e entidades afins, através do cadastro da SOPTERJ.

Endereço para correspondência: R. Mário Pederneiras, 10/121 - Humaitá - Rio de Janeiro - RJ. 22261-020. E-mail: ruffino@domain.com.br

Capa: Fibrose pulmonar idiopática. Intensa fibrose difusa característica da pneumopatia intersticial usual.



A Palavra do Presidente

Já se vão 65 anos desde que Hamman e Rich descreveram o primeiro caso de fibrose pulmonar progressiva. A partir de então, centenas de casos de doenças pulmonares agudas e crônicas, com variados graus de fibrose pulmonar, foram publicados e receberam a denominação genérica de *doença intersticial pulmonar* (DIP).

O interstício pulmonar é o espaço anatômico microscópico limitado pelas membranas basais das células epiteliais e endoteliais. Dentro desse espaço estão presentes células dos tecidos conjuntivo e mesenquimal, além de componentes da matriz extracelular. Na doença intersticial pulmonar tanto essas estruturas como, também, o espaço alveolar, os ácinos e os bronquíolos estão acometidos. De fato, todo o parênquima pulmonar está comprometido.

A terminologia para designar as diferentes formas de DIP é farta e, freqüentemente, os achados clínicos e anátomo-patológicos se superpõem, tornando extremamente difícil o diagnóstico preciso. Fibrose pulmonar idiopática, alveolite fibrosante, alveolite fibrosante criptogenética, bronquiolite obliterante, bronquiolite obliterante com pneumonia organizada, pneumonia intersticial linfocítica são denominações das várias formas de apresentação das DIP. É importante diferenciar os termos utilizados para definir as entidades clínicas daqueles usados na determinação das alterações patológicas dessas doenças. Muitas vezes, as fronteiras clínicas e patológicas entre essas diversas entidades não são suficientemente claras e definidas.

Do ponto de vista epidemiológico, pouco se sabe sobre as DIP. Estudos recentes sugerem que elas são mais freqüentes do que, na realidade, diagnosticadas. A incidência varia de 3 a 26 casos, por 100.000 indivíduos, por ano. A fibrose pulmonar idiopática é a mais comum e representa, pelo menos, 30% da totalidade dos casos. Estima-se que a prevalência das

DIP não diagnosticadas, na população em geral, seja 10 vezes maior do que os casos definidos.

Várias são as situações que podem levar à DIP: as doenças do colágeno, as doenças granulomatosas, algumas doenças hereditárias, as doenças ocupacionais, a fibrose intersticial idiopática, a exposição a drogas, dentre muitas. Todas podem se apresentar como DIP.

A broncofibroscopia com biópsia transbrônquica e com lavado broncoalveolar bem como a tomografia computadorizada de alta resolução têm papel de destaque no diagnóstico das DIP. Entretanto, mesmo com toda tecnologia atual, uma considerável porcentagem de diagnósticos só é conseguida através da biópsia pulmonar - seja videotoracoscópica ou a céu aberto.

Uma vez que o diagnóstico etiológico e a patogenia das DIP nem sempre são bem definidos, os regimes terapêuticos, com freqüência, são inespecíficos e visam diminuir a inflamação e, conseqüentemente, a fibrose pulmonar.

Todas essas dificuldades e incertezas tornam, ainda hoje, o assunto das DIP fascinante, atraindo, cada vez mais, pneumologistas para esse campo de estudo.

Pulmão RJ, ciente do interesse crescente dos pneumologistas por esse tema, reuniu renomados profissionais com experiência reconhecida nesse segmento da especialidade e, sob a orientação editorial dos drs. Eduardo Bethlem e José Luiz Tavares, produziu esse suplemento que é o primeiro de sua história.

Aproveitem!

Mauro Zamboni
Presidente da SOPTERJ

EDITORIAL

Pneumopatias Intersticiais Difusas

Sob a denominação de Pneumopatias Intersticiais Difusas estuda-se grande número heterogêneo de enfermidades. De modo geral, estas enfermidades são assim agrupadas por apresentarem certas características semelhantes, como a queixa clínica de dispnéia, quer de natureza aguda ou insidiosa; o acometimento difuso ao radiograma de tórax, com padrão predominantemente do tipo retículo-nodular; distúrbio funcional, de maneira geral, restritivo, embora o padrão obstrutivo possa ser identificado em algumas destas enfermidades; alterações citológicas no lavado broncoalveolar, que refletem o distúrbio inflamatório difuso, e o acometimento histopatológico predominantemente intersticial. Entretanto, o aspecto radiológico de acometimento difuso pulmonar, algumas vezes, aglutina sob esta denominação um número ainda maior de enfermidades, algumas delas com padrão misto ou mesmo predominantemente alveolar, como a proteinose alveolar. Além disso, a abordagem histopatológica nessas enfermidades demonstra claramente certa "impropriedade" da denominação intersticial, pois mesmo naquelas enfermidades rotineiramente diagnosticadas como "pneumopatias intersticiais" pela análise radiológica convencional, os fragmentos de biópsia pulmonar podem exibir comprometimento alveolar associado ao intersticial. Estes fatos nos levam a sugerir para este grupo de doenças a denominação mais ampla de *Enfermidades Pulmonares Difusas*, que englobariam as pneumopatias intersticiais difusas.

Estas enfermidades parecem também dividir um mesmo mecanismo fisiopatogênico que se caracteriza, numa primeira fase, por injúria, de natureza conhecida ou desconhecida, gerando alveolite aguda. Numa segunda fase

haveria cronificação desta alveolite, que progrediria para uma terceira fase de remodelamento interstício-alveolar, granulomatoso e/ou fibrótico, que, persistindo, desembocaria numa quarta fase final de destruição irreversível da unidade funcional alvéolo-capilar, com fibrose importante e formações císticas (pulmão em fase final - "*end stage lung*"), onde nem o estudo histopatológico, na maioria das vezes, é capaz de identificar a enfermidade geradora do processo. Apesar de seqüencial, estas fases não ocorrem de modo homogêneo no parênquima pulmonar, havendo, obviamente, predomínio de uma delas. A identificação da fase predominante é de fundamental importância pois até a fase II há regressão das lesões, na fase III esta regressão é menos provável, sendo inviável na fase IV.

Para apresentar de maneira didática este grande e heterogêneo grupo de enfermidades, costumamos separá-las em doença de etiologia conhecida e desconhecida. Assim, de maneira reduzida, dentre as pneumopatias intersticiais de etiologia conhecida encontram-se aquelas ocasionadas por inalantes ocupacionais e ambientais, como, por exemplo, as pneumoconioses e as alveolites alérgicas extrínsecas ou pneumonites de hipersensibilidade; por agentes infecciosos, como a tuberculose (TBC), diferentes fungos, vírus e outros; por acometimento neoplásico, como o carcinoma bronquíolo-alveolar, a linfangite carcinomatosa, as metástases pulmonares; por reação a drogas como imunossuppressores, antibióticos, quimioterápicos e outros; por venenos, radiação e até mesmo seqüelas da SARA e de edemas pulmonares crônicos. Dentre as pneumopatias intersticiais de etiologia desconhecida encontram-se a fi-

brose pulmonar idiopática (também chamada de alveolite fibrosante criptogenética), isolada ou associada às doenças colágeno-vasculares, a sarcoidose, a histiocitose-X, as pneumonias eosinofílicas, as vasculites pulmonares, as enfermidades linfocíticas infiltrativas, a proteinose alveolar, a hemossiderose idiopática, a linfangioleiomiomatose e distintas enfermidades genéticas entre outras. Embora uma imensa lista de possibilidades diagnósticas possa ser apresentada, na prática clínica diária lidamos com um grupo mais reduzido de doenças que se destacam da lista original simplesmente pela maior frequência com que são encontradas. A experiência profissional adquirida pelo atendimento ambulatorial destes pacientes permite, por exemplo, indicar as dez condições mais frequentemente observadas de envolvimento pulmonar difuso. Destarte, em nosso meio, devemos destacar a fibrose pulmonar idiopática, a fibrose pulmonar associada às doenças do colágeno, a sarcoidose, as diferentes infecções pulmonares (principalmente nos imunocomprometidos), as pneumoconioses, a linfangite carcinomatosa, as pneumonites de hipersensibilidade, a histiocitose X, o carcinoma bronquíolo-alveolar e a proteinose alveolar. Gostaríamos de acrescentar neste grupo o edema cardiogênico recorrente que, com frequência maior do que suspeitamos, pode ser encontrado neste grupo de pneumopatias com comprometimento intersticial à radiologia simples do tórax.

Diante do exposto, é indiscutível a fundamental importância de uma anamnese bem feita e cuidadosa, assim como um exame físico extenso e metucioso. A avaliação laboratorial deve ser sumária, objetiva e de acordo com as principais suspeitas clínico-radiológicas, que poderão ser reforçadas pela identificação de determinados padrões citológicos, evidenciados no material recolhido pelo lavado broncoalveolar, muito sugestivos de algumas enfermidades. O radiograma simples do tórax, durante muito tempo, permaneceu como único ou principal recurso diagnóstico de imagem nestas doenças. Recentemente, sua

função (ainda inestimável, se considerada como abordagem inicial) foi complementada pela tomografia computadorizada do tórax que, aperfeiçoada pela tomografia de alta resolução, permitiu avançar na riqueza de detalhes e, conseqüentemente, possibilitou construir chaves diagnósticas mais específicas, o que certamente abriu uma janela de grande valor para a visão diagnóstica neste grupo de doenças.

O trabalho diagnóstico neste grupo de enfermidades é tão desafiador como um jogo de quebra-cabeça, em que a "figura diagnóstica final" é composta pelo encaixe adequado de peças. Estas, na prática clínica, correspondem aos dados clínico-laboratoriais, padrões identificados nos métodos de imagem, características do perfil funcional, anormalidades observadas na citologia do lavado broncoalveolar e as irregularidades diagnosticadas pelo exame histopatológico. Assim, a exemplo do que também acontece com o quebra-cabeça, em determinadas situações a visualização de uma ou poucas peças pode, de maneira segura, determinar a "figura diagnóstica final", entretanto, em outras situações é necessário o acúmulo correto de mais peças para a composição diagnóstica. Destarte, algumas vezes diante de quadro clínico-laboratorial e estudo de imagem do tórax adequado, chega-se ao diagnóstico correto da enfermidade, porém, em outras ocasiões, podem ser necessários estudos mais sofisticados ou invasivos, necessitando-se, em alguns casos, até mesmo de biópsia pulmonar a céu aberto para se ter o diagnóstico. Elucidado o diagnóstico, o planejamento terapêutico poderá ser adequado, visando não apenas o tratamento específico nas condições em que o agente etiológico é identificado e passível de ser tratado, mas, também, o tratamento que tem por objetivo o controle dos processos inflamatórios que representam o ponto de partida para a instalação da fibrose pulmonar terminal.

Estas situações, assim como as principais enfermidades deste grupo, são competentemente abordadas nos diferentes capítulos deste suplemento.

Eduardo Pamplona Bethlem

José Luiz Tavares

Coordenadores

Alterações Imunológicas Pulmonares nas Doenças Intersticiais

Immunologic Pulmonary Damage in Interstitial Disease

José Roberto Lapa e Silva (*)

Nesta revisão abordaremos alguns aspectos da patogenia, com ênfase nas alterações imunológicas de duas das principais pneumopatias que cursam com fibrose intersticial, a sarcoidose e a fibrose pulmonar idiopática.

Alterações Imunes na Sarcoidose

A despeito de uma preocupação com a sarcoidose, que já ultrapassa a casa dos 100 anos, até o momento não se conseguiu associar a esta doença granulomatosa uma causa claramente estabelecida. Tal fato levou muitos investigadores a concentrarem sua atenção nos mecanismos imunopatológicos envolvidos no estabelecimento e progressão da doença. O granuloma é uma estrutura histopatológica que depende, para seu estabelecimento, de mecanismos complexos envolvendo linfócitos-T, macrófagos e as citocinas que eles produzem quando ativados. Neste campo houve grande progressão do conhecimento nos últimos anos e muitos deles têm sido aplicados na tentativa de clarificar a patogenia da sarcoidose (1).

A marca histopatológica da sarcoidose é a formação de múltiplos granulomas difusamente distribuídos por todo o corpo. Em geral, na doença em atividade, a concentração de granulomas de idades diferentes nos pulmões fazem com que alguns deles apresentem-se ainda em fase de formação, enquanto outros já estejam em processo de substituição por tecido fibrótico. A fibrose pulmonar que se nota nas fases avançadas da doença resulta deste processo de substituição do tecido granulomatoso por estrias de colágeno e outras proteínas da matriz extracelular. Tais granulomas consistem em grupamentos de células alongadas, como fibroblastos e células epitelióides, rodeadas de células mononucleares

pequenas, compostas de linfócitos T CD4+ e CD8+ e de células do componente monocítico macrófágico. Células multinucleadas aparecem também na periferia do granuloma. A ausência de necrose central distingue o granuloma da sarcoidose de outros tipos presentes em lesões infecciosas, como a tuberculose (1).

Embora o sítio da lesão principal no pulmão seja o interstício pulmonar, a exteriorização clínica é de uma alveolite linfocítica. Isso pode ser comprovado pela realização de lavado broncoalveolar nas fases de instalação clínica da doença, onde a marca registrada é a linfocitose absoluta e relativa, às custas de uma diminuição relativa dos macrófagos, muito embora os números de macrófagos estejam também aumentados devido a um incremento global da celularidade recuperada pelo lavado. Os linfócitos são predominantemente linfócitos T *helper* CD4+, com aumento da relação CD4/CD8. Zissel e cols (2) analisaram a relação CD4/CD8 de clones de linfócitos T expandidos *in vitro* a partir de sangue periférico, lavado broncoalveolar e biópsias transbrônquicas de pacientes com sarcoidose. Verificaram um aumento exagerado da relação CD4/CD8 em clones expandidos a partir de células obtidas por lavado broncoalveolar. Já os clones expandidos a partir das biópsias também mostraram aumento da relação CD4:CD8, porém, não de forma tão evidente como no lavado. Os clones expandidos a partir do sangue periférico estavam com distribuição normal. Tal fato reforça a hipótese da alveolite como fator predominante da patogenia da sarcoidose. Isso se deve não apenas ao recrutamento preferencial de tais células da circulação, o que resulta em queda da relação CD4/CD8 periférica, como também da expansão clonal *in situ*. Tal expansão clonal, com uso prefe-

(*) Professor Titular de Pneumologia da Faculdade de Medicina da UFRJ.

renciais de certos rearranjos de moléculas peptídicas que constituem as cadeias variáveis (V) α e β do receptor de antígeno do linfócito T (TCR), tem sido bastante explorada nos últimos anos. O estudo de Zissel (2), referido acima, verificou que as alterações mais proeminentes nas percentagens de cadeia V β foram detectadas na subpopulação de clones CD4+, obtidos a partir do lavado broncoalveolar. As famílias mais freqüentes foram V β 5 no sangue periférico e no lavado, com 28% neste último, outras famílias sendo a V β 8, V β 12, 13.3 e 19. Tais achados sugerem uma ativação de linfócitos T dirigidos por antígeno, apesar da natureza de tal antígeno ser desconhecida até hoje. Reforça também a compartimentalização existente no pulmão, já que o repertório de TCR encontrado no lavado é bem diferente do encontrado nas biópsias transbrônquicas. Trentin e colegas (3) também encontraram expansão de clones utilizando arranjos V β 2, V β 5 e V β 6 no pulmão, mas não no sangue de pacientes com sarcoidose. O acompanhamento destes pacientes após o tratamento demonstrou o desaparecimento destas células, mais uma vez apontando na direção de um uso exagerado e dirigido por antígeno de arranjos de cadeias do TCR no microambiente pulmonar.

Os linfócitos T recuperados, tanto através de lavado broncoalveolar como de granulomas obtidos por biópsias pulmonares, apresentam evidências fenotípicas e funcionais de linfócitos T ativados e de memória. Tais achados sugerem fortemente que os linfócitos T estão reconhecendo antígeno através do TCR e reagindo a eles, através da ativação, aumento da capacidade de proliferação e de produção de citocinas.

Vários estudos sugerem uma alteração do balanço entre citocinas do tipo Th1 e Th2 na sarcoidose. Milburn e cols. (4) verificaram aumento da presença de interferon (IFN)- γ e diminuição da presença de IL-4. Após o tratamento com corticosteróide, verificaram queda de IFN- γ e aumento da IL-4, sugerindo predomínio da resposta Th1 em detrimento da Th2, que se restabelece após tratamento. Já Minshall e colegas (5) verificaram aumento da expressão de RNA mensageiro para IL-2, IL-10, IL-12 e IFN- γ em pacientes com sarcoidose ativa, em comparação com sarcoidose inativa e controles saudáveis. Não encontraram diferenças na expressão de IL-3, IL-4 e IL-5, sugerindo também uma resposta preferentemente do tipo Th1 na sarcoidose. Tais citocinas estão implicadas numa maior ativação dos macrófagos. Ishioka e colegas (6) verificaram au-

mento da expressão de IL-6, TNF- α , GM-CSF e PDGF-B em células obtidas por lavado broncoalveolar de sarcoidose. Tais citocinas estão também envolvidas na resposta inflamatória granulomatosa. Outra citocina recentemente descrita, IL-15, que atua através de um aumento da produção de IL-2, também está aumentada no lavado de pacientes com sarcoidose, como descreveram Agostini e cols (7).

Linfócitos T com TCR tipo $\gamma\delta$ também estão aumentados na lesão sarcóide. Diferentemente dos linfócitos T tipo $\alpha\beta$, geralmente expressando moléculas CD4 ou CD8 e que reconhecem antígenos complexados, as moléculas do tipo MHC Classe I ou II, os linfócitos $\gamma\delta$ não expressam moléculas CD4 ou CD8 e reconhecem antígenos de forma não restrita pelas moléculas do MHC. Tais células estão fortemente expandidas em doenças infecciosas como a tuberculose ou a lepra. Parecem reagir a um pequeno grupo de antígenos altamente conservados que estão presentes em uma variedade de agentes infecciosos. Uma das conseqüências da ativação das células $\gamma\delta$ é a produção de citocinas altamente ativadoras dos macrófagos, como o IFN- γ e α IL-12, resultando na atração de muitas destas células e no início da formação do granuloma (1).

Os macrófagos também participam da patogenia da alveolite, pois estão aumentados em número absoluto, estão ativados, com produção aumentada de espécies reativas de oxigênio e, talvez, de nitrogênio, de mediadores lipídicos e de citocinas. Os macrófagos alveolares de pacientes com sarcoidose têm uma capacidade de apresentação de antígeno aumentada em relação aos controles saudáveis. Nicod e Isler (8) demonstraram que isto se deve provavelmente ao aumento da expressão de moléculas CD86, CD40 e CD30L. O aumento da expressão destas moléculas relacionadas à habilidade da célula acessória em apresentar antígeno ao linfócito T resulta em maior comprometimento imunológico destes linfócitos, sua ativação e produção de citocinas, que irão ser muito importantes no desencadeamento e manutenção da alveolite linfocítica e, conseqüentemente, na produção de granulomas. Anticorpos capazes de bloquear a ação da molécula CD86 reduzem em mais de 80% a capacidade de tais macrófagos induzirem a proliferação de linfócitos T *in vitro*. A expressão destas moléculas coestimulatórias para o linfócito T é típica de células acessórias que apresentam antígeno, como as células dendríticas. Tais alterações na sarcoidose sugerem que o macrófago está alterado e contribui para a doença. Fato semelhante foi descrito por Zissel e

cols.(9), que mostraram aumento da capacidade de apresentação de antígenos em macrófagos alveolares *in vitro* e aumento de outra molécula co-estimulatória, CD80. Tais células geram sinais secundários suficientes para uma proliferação ótima de linfócitos T e aumento da produção de IL-2. Além deste aumento da função acessória, os macrófagos alveolares de pacientes com sarcoidose também apresentam aumento da capacidade de gerar mediadores da inflamação. De Rose e colegas (10) investigaram a produção de metabólitos do ácido aracdônico, pela via da cicloxigenase e da lipoxigenase, que podem modular de forma diferente a evolução da resposta inflamatória granulomatosa nos pulmões. Prostaglandina E2 e leucotrieno B4 foram medidos em sobrenadantes de culturas de macrófagos alveolares de pacientes com sarcoidose em diversos estágios clínicos e controles, estimulados por zimosan opsonizado. Macrófagos de pacientes com sarcoidose produziram e liberaram maiores quantidades de LTB4 que os controles, mas não houve diferenças na produção de prostaglandina E2. O leucotrieno pode aumentar a resposta imune local, sendo um fator adicional para a resposta inflamatória exagerada na sarcoidose.

Alterações nos linfócitos B também foram descritas na sarcoidose. Milburn e colegas (4) verificaram um aumento de quase quarenta vezes na quantidade de IgG presente no líquido de lavado broncoalveolar de pacientes com sarcoidose ativa, enquanto os níveis de IgG4 e IgE estavam substancialmente reduzidos. Com o tratamento antiinflamatório e reversão das alterações clínicas, houve correção destas alterações.

Os achados descritos nesta revisão denotam que há uma alteração imunológica na sarcoidose que sugere a presença de um ou mais antígenos, provavelmente de natureza infecciosa, que desencadeiam a alveolite granulomatosa. A investigação da natureza destes antígenos deve concentrar a atenção dos pesquisadores da área nos próximos anos.

Alterações Imunes na Fibrose Pulmonar Intersticial Idiopática

Trata-se de uma condição em que o interstício pulmonar está afetado, ainda de causa desconhecida, mas que cursa com aspectos clínicos, radiológicos e patológicos bem definidos. Um impulso na investigação de sua patogenia foi dado com a introdução rotineira, nos anos oitenta, da broncofibroscopia e do lavado broncoalveolar. Do ponto de vista do exame histopatológico dos pulmões, as alterações

são variadas de acordo com o estágio clínico de progressão da doença. De um quadro inicial de alveolite, caracterizada pela infiltração celular nos espaços alveolares, deixando ainda relativamente intacta as paredes alveolares, evolui para um quadro de alteração dos septos alveolares, caracterizado por edema, exsudato fibrinóide, infiltração por células mononucleares e proliferação de fibroblastos. A deposição de colágeno que se segue termina por alterar profundamente a arquitetura pulmonar, com grande espessamento da parede alveolar, resultando em constrictão dos espaços alveolares, que se tornam verdadeiras fendas, ao invés de estruturas saculares habituais. O epitélio alveolar sofre metaplasia cubóide e os espaços císticos dão ao pulmão, nas fases finais da doença, um aspecto de favo de mel (11).

O que desencadeia esta reação inflamatória intensa permanece até hoje desconhecido. A observação de que apenas um grupo reduzido de pessoas, expostas a agentes reconhecidamente capazes de induzir fibrose, desenvolvem a alteração, e ainda que, ocorre incidência familiar da fibrose pulmonar idiopática, levou à idéia de que a doença poderia ter uma predisposição genética. Vários estudos, como os citados por Marshall e cols. (12), concentraram sua atenção em alterações genéticas relacionadas a *loci* de HLA, mas os resultados foram conflitantes. Estudos ainda parciais oferecem possibilidades bastante atraentes, não apenas para a compreensão das formas familiares, como também nas respostas alteradas a agressores pulmonares comuns a todas as formas da doença. No entanto, um longo caminho ainda falta trilhar para a compreensão destes fenômenos genéticos.

Passos largos foram dados nos últimos anos no sentido da compreensão dos eventos inflamatórios e imunes envolvidos na doença, particularmente os mecanismos de reparação e de fibrose. Células inflamatórias e imunologicamente competentes participam do processo. A maioria dos estudos aponta a participação de neutrófilos e macrófagos, porém outros tipos celulares, como linfócitos e mastócitos, também parecem envolvidos. Pesci e cols. (13) analisaram a correlação entre o número de mastócitos e o grau de fibrose presentes em biópsias transbrônquicas de pacientes com fibrose pulmonar. Encontraram um aumento de quase quatro vezes no número de mastócitos, em comparação com o grupo controle. A correlação entre o grau de fibrose e o número de mastócitos foi altamente significativa. Encontraram estes mastócitos principalmente nos septos al-

veolares. Os macrófagos alveolares desempenham um papel central na patogenia da fibrose pulmonar idiopática. Estudos recentes mostraram também que há uma predominância da resposta tipo Th2 no interstício pulmonar durante esta enfermidade. Furuie e cols. (14) encontraram um aumento da presença de IL-4 e IL-5 em sobrenadantes de culturas celulares de pacientes com fibrose, em comparação com controles. Provavelmente os macrófagos interferem neste tipo de resposta, aumentando sua função de célula acessória. A compreensão de como estas células inflamatórias influenciam o desenvolvimento da fibrose e a conseqüente lesão irreversível do parênquima pulmonar será essencial para o estabelecimento de estratégias terapêuticas no futuro.

Existem evidências de que a lesão inicial é de natureza imune, resultando na formação de imunocomplexos no alvéolo que exercem intensa atividade quimiotática para os neutrófilos e ativam os macrófagos residentes. Tais imunocomplexos foram identificados no soro, no lavado broncoalveolar, tanto na fase fluida como na superfície de macrófagos, e ainda na superfície do epitélio alveolar e no endotélio dos capilares pulmonares. A ativação resultante dos macrófagos induz a liberação de fatores quimiotáticos para outros macrófagos e linfócitos. Eles também produzem potentes agentes de atração de fibroblastos, além de fatores de crescimento que promovem a diferenciação e maturação destas células. Com isso, há produção exagerada de colágeno e outras proteínas da matriz extracelular, além de redistribuição dos tipos de colágeno depositado, com mais colágeno do tipo I que do tipo III, como demonstrado por Harrison e cols. (15). Esta área da biologia passou por recentes progressos no sentido do conhecimento de seus atores, como as células envolvidas na produção e reciclagem do colágeno, a importância do contato célula-célula e célula-matriz e os distúrbios do processo de reparação e fibrose, em que grandes quantidades de proteínas da matriz são produzidas mas sua reciclagem é conturbada, resultando em acumulação de tecido fibrótico no pulmão. Sabe-se que diversas citocinas desempenham um papel central na regulação de funções celulares como proliferação, migração e síntese de matriz, portanto, o balanço destas citocinas também desempenham um papel importante na patogenia da fibrose.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Fanberg BL, Lazarus DS. Sarcoidosis. In: Murray JF & Nadel JA, eds. Textbook of Respiratory Medicine, 2nd edition. Philadelphia: WB Saunders Co, 1994: 1873-1888.
- 2-Zissel G, Baumer I, Fleischer B, Schlaak M, Muller-Quernheim J. TCR V b families in T cell clones from sarcoid lung parenchyma, BAL and blood. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1593-1600.
- 3-Trentin L, Zambello R, Facco M, et al. Selection of T lymphocytes bearing limited TCR-Vb regions in the lung of hypersensitivity pneumonitis and sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:587-596.
- 4-Milburn HJ, Poulter LW, Dilmecc A, Cochrane GM, Kemeny DM. Corticosteroids restore the balance between locally produced Th1 and Th2 cytokines and immunoglobulin isotypes to normal in sarcoid lung. *Clin Exp Immunol* 1997; 108:105-113.
- 5-Minshall EM, Tsicopoulos A, Yasruel Z, et al. Cytokine mRNA gene expression in active and nonactive pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J* 1997; 10:2034-2039.
- 6-Ishioka S, Saito T, Hiyama K, et al. Increased expression of TNF- α , PDGF-B, and GM-CSF mRNA in cells of bronchoalveolar lavage fluids from patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1996; 13:139-145.
- 7-Agostini C, Trentin L, Facco M, et al. Role of IL-15, IL-2, and their receptors in the development of T cell alveolitis in pulmonary sarcoidosis. *J Immunol* 1996; 157:910-918.
- 8-Nicod LP, Isler P. Alveolar macrophages in sarcoidosis coexpress high levels of CD86 (B7.2), CD40, and CD30L. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 17:91-96.
- 9-Zissel G, Ernst M, Schlaak M, Muller-Quernheim J. Accessory function of alveolar macrophages from patients with sarcoidosis and other granulomatous and nongranulomatous diseases. *J Investig Med* 1997; 45:76-86.
- 10-De Rose V, Trentin L, Crivellari MT, et al. Release of prostaglandin E2 and leukotriene B4 by alveolar macrophages from patients with sarcoidosis. *Thorax* 1997; 52:76-83.
- 11-King Jr TE, Cherniak RM, Schwarz MI. Idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung diseases of unknown origin. In: Murray JF & Nadel JA, eds. Textbook of Respiratory Medicine, 2nd edition, Philadelphia: WB Saunders Co, 1994: 1827-1849.
- 12-Marshall RP, McAnulty RJ, Laurent GJ. The pathogenesis of pulmonary fibrosis: is there a fibrosis gene? *Int J Biochem Cell Biol* 1997; 29:107-120.
- 13-Pesci A, Bertorelli G, Gabrielli M, Olivieri D. Mast cells in fibrotic lung disorders. *Chest* 1993; 103:989-996.
- 14-Furuie H, Yamasaki H, Suga M, Ando M. Altered accessory cell function of alveolar macrophages: a possible mechanism for induction of Th2 secretory profile in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 1997; 10:787-794.
- 15-Harrison NK, McAnulty RJ, Kimpton WG, Fraser Jr, Laurent TC, Laurent GJ. Heterogeneity of type III procollagen N-terminal peptides in BAL fluid from normal and fibrotic lungs. *Eur Respir J* 1993; 6:1443-1448.

Progressos Recentes na Patologia das Doenças Intersticiais Pulmonares Difusas

Recent Progress in Interstitial Lung Diseases Pathology

Vera Luiza Capelozzi (*), Daniela Savi (**)

Magnitude do Problema

As Doenças Pulmonares Difusas (DPD) constituem um grupo heterogêneo de afecções do trato respiratório inferior, de grande complexidade no campo das Doenças Pulmonares, caracterizando-se por ser uma especialidade de correlação clínica, radiológica e anátomo-patológica (1,2,3,4). Para tanto, requer amplo conhecimento da histoarquitetura anatômica e padrões básicos de reações pulmonares, que, na maioria das vezes, são estereotipadas.

O diagnóstico das doenças pulmonares requer história clínica compatível, estudo das provas de função, radiologia, citologia (LBA) e biópsia (4).

O Papel da Biópsia

A necessidade de realização de biópsia pulmonar é o grande dilema em relação ao diagnóstico das DPD (1). Os defensores da não-realização de biópsia argumentam que as alterações clínicas, funcionais e radiológicas são suficientes (diagnóstico de 54% dos casos), reservando a biópsia para casos duvidosos. Os defensores da realização se baseiam no fato da biópsia permitir um diagnóstico definitivo, com a exclusão de patologias semelhantes, na baixa morbidade do processo, na capacidade de quantificar a atividade inflamatória (tratamento) e permitir uma avaliação prognóstica (fibrose irreversível).

Limitações de Cada Método

A valorização diagnóstica de pacientes com Doença Pulmonar Difusa é anátomo-clínica-radiológica (1,2). Mesmo na vigência de uma biópsia a céu

aberto, informações clínicas devem ser consideradas como a "chave diagnóstica". Apesar dos métodos de Alta Resolução, as imagens tomográficas não são sensíveis o suficiente para, acuradamente, detectar detalhes microscópicos de inflamação do parênquima pulmonar. As características histológicas são melhor avaliadas por patologistas envolvidos com estudo das Doenças Pulmonares Difusas, que, do contrário, restringem-se aos diagnósticos genéricos de Fibrose Pulmonar ou "End-Stage Lung" (3).

Embora seja evidente que a Tomografia de Alta Resolução (TCAR) detecta e clarifica o caráter e a extensão das lesões nos tecidos e órgãos torácicos, não é unânime a opinião de que ela possa substituir o papel da biópsia. Certas imagens características, como as alterações fibróticas bibasilares nas Fibroses Pulmonares Idiopáticas (FIPI), necessitam de complementação com dados clínicos para sua interpretação. Todavia, imagens em "vidro despolido", frequentemente reconhecidas na TCAR, não têm sido satisfatoriamente correlacionadas com a patologia. Estudos recentes relacionam "vidro despolido" com inflamação em 65%, e com fibrose em 54% dos casos de DPD, e não correlacionam com alveolite em todos os pacientes com sarcoidose (1). Embora a TCAR seja mais sensível que o Raio-X em detectar fibrose pulmonar, tal achado é inespecífico, com padrões similares em pacientes com artrite reumatóide, esclerose sistêmica progressiva, FIPI e exposição a drogas. Áreas focais bronquiectásicas e enfisematosas, achados não usuais em DPD em pacientes não fumantes, são bem visualizadas na TCAR, mas seu significado clínico é desconhecido. Também as alterações císticas na TCAR estreitam o

* Professora Associada do Departamento de Patologia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

** Professora Colaboradora do Departamento de Morfologia. Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais.

Apoio Financeiro: FAPESP, CAPES, CNPq e LIM-HCFMUSP.

Correspondência para Vera Luiza Capelozzi: Departamento de Patologia - FMUSP. Av. Dr. Arnaldo, 455 - CEP 01246-900 - São Paulo - SP. Fax: (011) 3064-2744 ou 853-8352

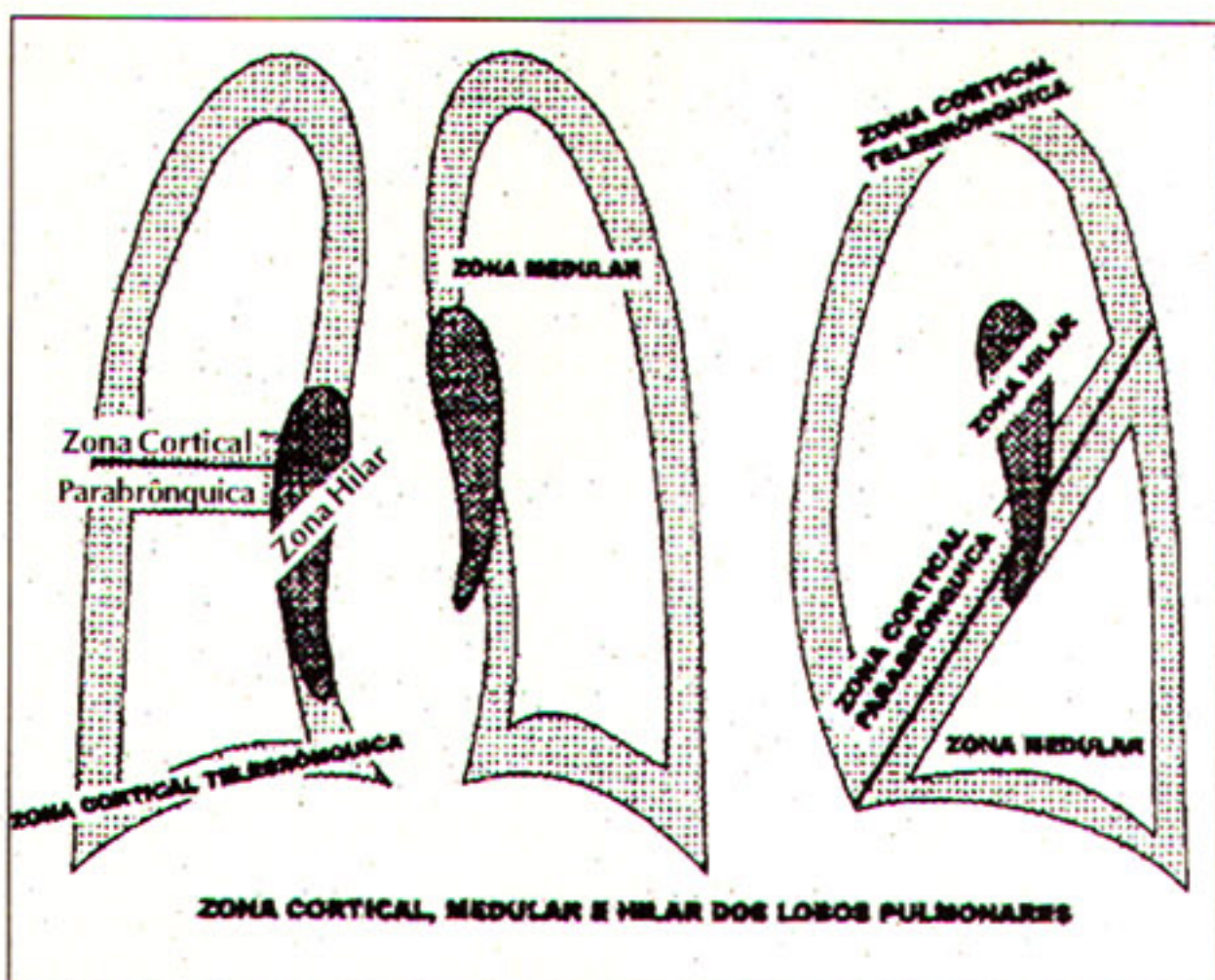


Figura 1. Distribuição anátomo-radiológica das lesões pulmonares.

brônquios, que em um indivíduo normal chegam a constituir aproximadamente vinte gerações. A figura 2 mostra um esquema da estrutura dos brônquios, bronquíolos e bronquíolos respiratórios.

O esquema da figura 2 indica que as vias aéreas vão tornando-se cada vez mais delicadas à medida que se caminha para o interior dos pulmões. Esta adaptação progressiva visa permitir o processo de troca gasosa, diminuindo a interface que se interpõe entre o meio interno e o ar inspirado. Os bronquíolos respiratórios marcam a transição entre o compartimento de vias aéreas, comprometido com o condicionamento do ar e o território de trocas gasosas. Antes de atingir o *final da*

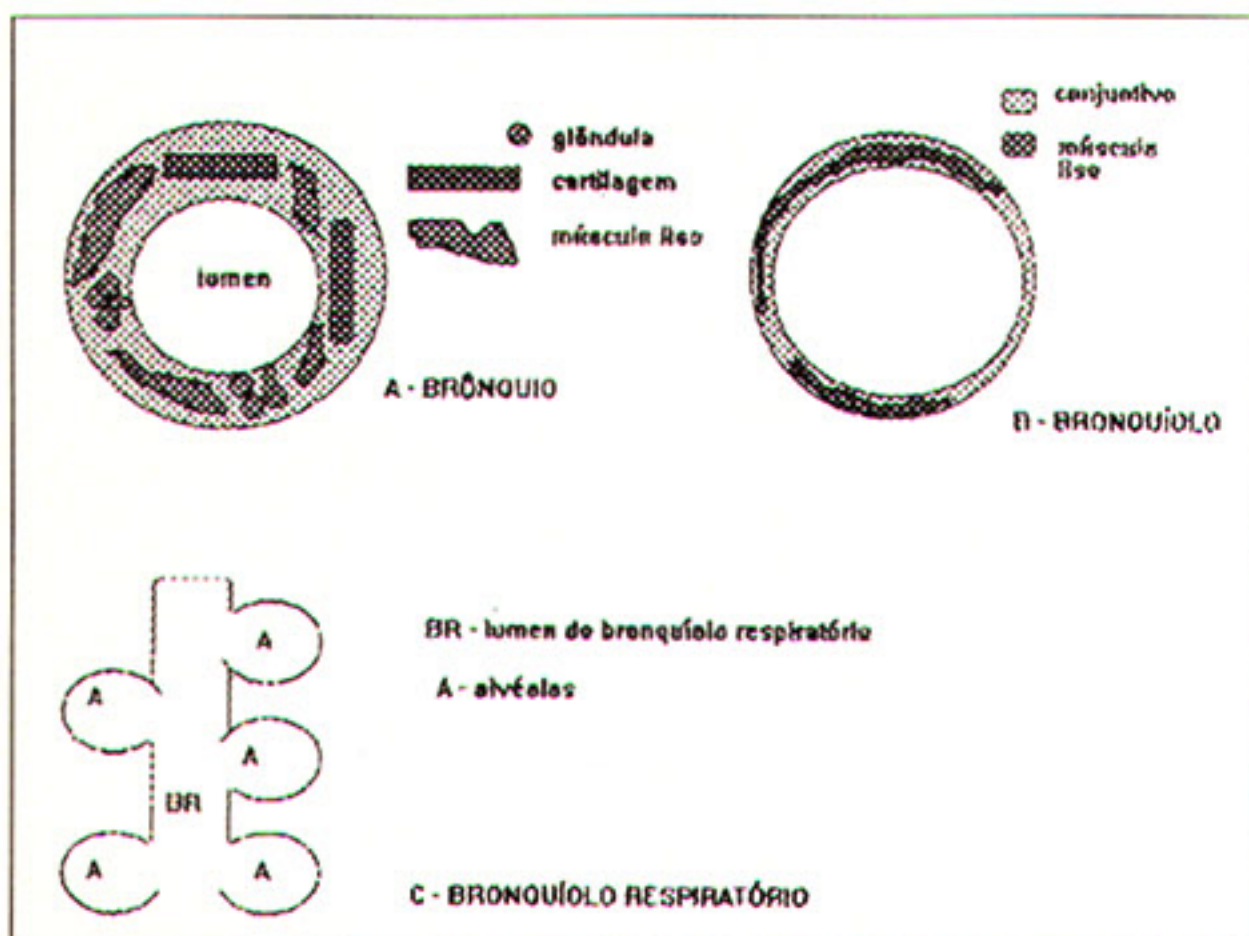


Figura 2. Representação esquemática das vias aéreas nos diferentes níveis do trato respiratório. Brônquios (A) são estruturas com paredes espessas, contando com glândulas na lâmina própria e *esqueleto* de sustentação cartilaginosa. Bronquíolos (B) são estruturas altamente muscularizadas, desprovidas de cartilagem. Bronquíolos respiratórios (C) são estruturas delgadas, que apresentam alvéolos em sua parede.

linha (ductos alveolares e átrio alveolar), os bronquíolos respiratórios apresentam cerca de duas a três divisões (bronquíolos respiratórios de segunda e terceira ordem, respectivamente). O território pulmonar ventilado por um bronquíolo respiratório de primeira ordem é denominado *ácino pulmonar*, que representa a unidade funcional dos pulmões.

O epitélio de revestimento das vias aéreas modifica-se ao longo dos seus diferentes segmentos, como demonstrado na figura 3:

O esquema acima representa uma super simplificação da estrutura celular das vias aéreas. Nos brônquios, temos um epitélio pseudo-estratificado colunar ciliado, com células secretoras de muco de permeio. Nos bronquíolos, existe uma diminuição da altura do epitélio e dos cílios, com menor número de cílios por célula. Nos bronquíolos aparece um tipo especial de célula secretora, a célula de Clara. Atribui-se a esta célula duas funções principais: a produção da substância surfactante dos bronquíolos, bem como a inativação de xenobióticos, por meio de reações de oxidação dos mesmos (dependentes do citocromo P450).

Os alvéolos são revestidos por dois tipos de células: os pneumócitos dos tipos I e II. Compete ao pneumócito I revestir a maior superfície alveolar com a menor espessura possível. Os pneumócitos I são células de diferenciação terminal, ou seja, não são capazes de dividir-se. Os pneumócitos II funcionam como as células de reserva do epitélio alveolar, além de possuir a função de produção do surfactante alveolar. Isto implica que, em condições de agressão ao epitélio alveolar, deve ocorrer uma transdiferenciação celular de pneumócitos II para I, com prejuízo da produção do surfactante e, conseqüentemente, risco de instabilidade mecânica dos alvéolos.

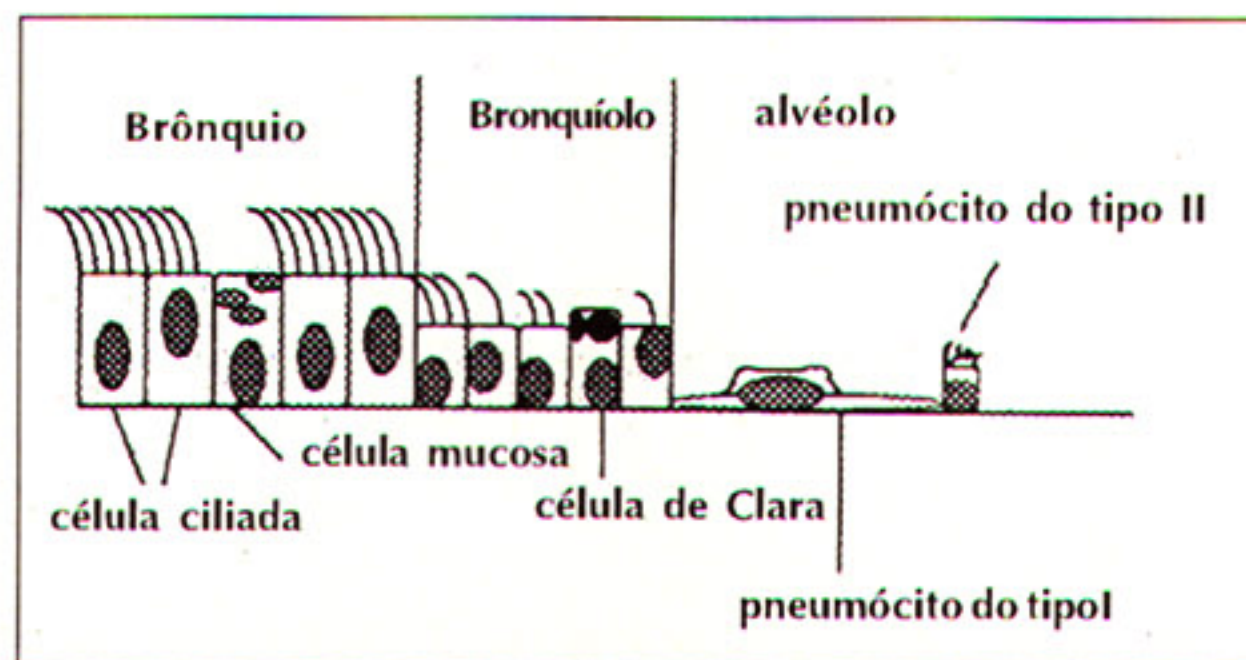


Figura 3. Esquema da estrutura de revestimento das vias aéreas e alvéolos.

Compartimento de Trocas:

Estrutura dos Espaços de Troca Gasosa

O território de troca gasosa compreende uma vasta superfície de membranas, visando otimizar a interação entre o ar alveolar e a perfusão pulmonar. A estrutura básica dos segmentos terminais do território de troca gasosa é apresentada na figura 4.

A geração de alvéolos permite a notável amplificação da área de troca gasosa nos pulmões. O território alveolar encontra-se estruturalmente adaptado, de forma a permitir uma adequada interação entre o ar alveolar e o conteúdo capilar, como demonstrado na figura 5.

A manutenção da estabilidade mecânica de um território tão extenso fica por conta do controle das forças de tensão superficial, dado pela síntese do surfactante alveolar pelos pneumócitos do tipo II, bem como pelo arranjo particular das fibras da matriz extracelular dos alvéolos (interstício septal), que apresentam interconexões com as fibras provenientes da pleura (interstício periférico) e com as fibras associadas aos brônquios e vasos (interstício axial).

Definição do Interstício Pulmonar

O interstício pulmonar representa o tecido de sustentação do pulmão, podendo ser dividido em três componentes: o tecido conjuntivo que envolve os vasos e brônquios, o tecido da região subpleural e o "verdadeiro" interstício, localizado na parede alveolar. Esses compartimentos não são isolados, pelo contrário, estão em contiguidade, e as forças geradas

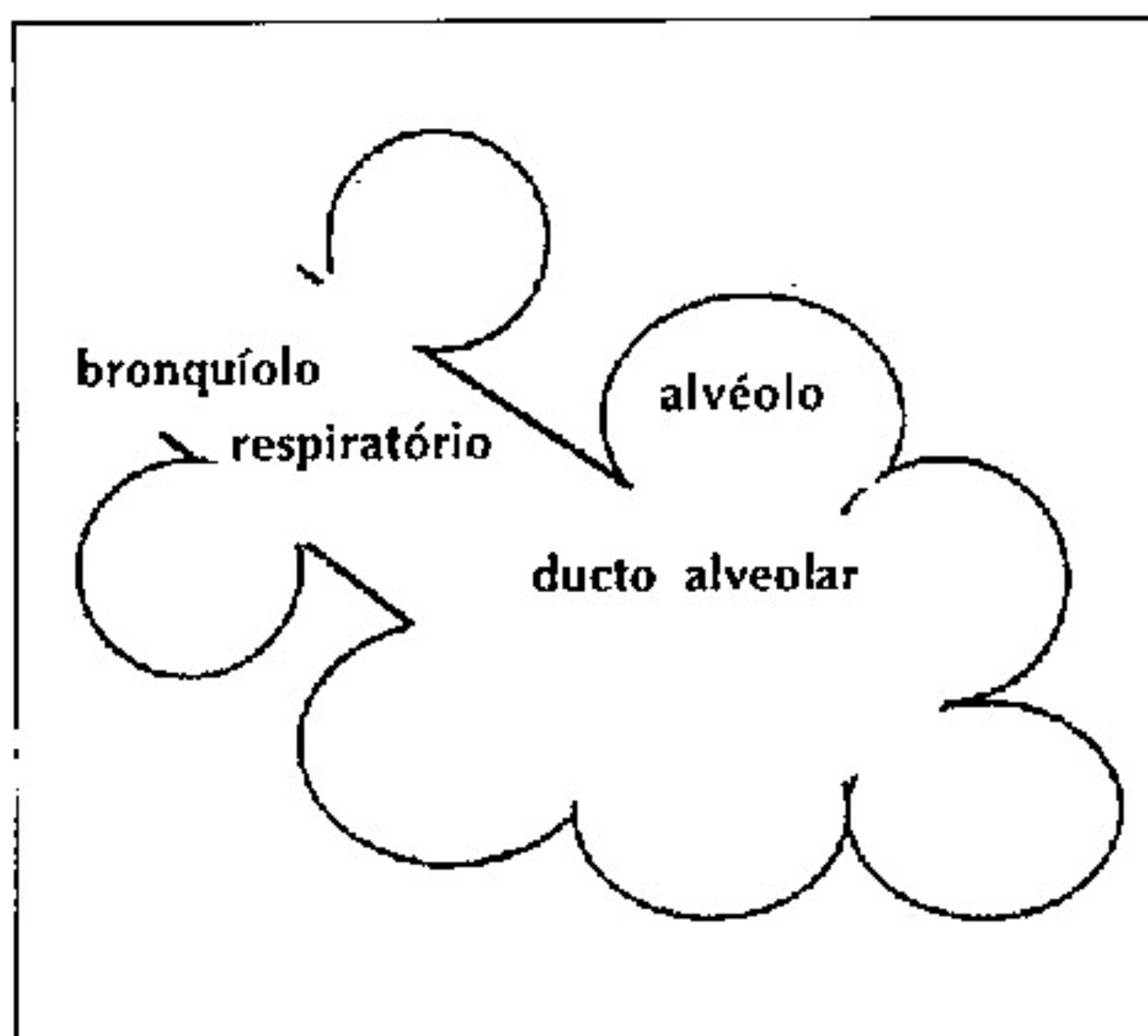


Figura 4. Representação esquemática das porções distais do parênquima pulmonar. Os bronquíolos respiratórios desembocam em uma praça (ducto alveolar) onde abrem-se diversos alvéolos.

por eles são interdependentes. O interstício alveolar, que atua como uma interface entre o meio interno e externo, pode ser afetado tanto por fenômenos patológicos da luz alveolar (via inalatória), como por doenças do meio interno (via circulação sanguínea). As DPD constituem as doenças primárias dessa região, porém, além do interstício, os outros componentes da parede alveolar (epitélio e endotélio) podem estar acometidos, sendo o termo alveolite uma definição melhor do processo. Frequentemente, ocorre envolvimento dos outros compartimentos do interstício pulmonar: peri-brônquico, peri-vascular e subpleural.

Formas Histoanatômicas de Comprometimento

A figura 6 é uma ilustração esquemática dos vários compartimentos histoanatômicos pulmonares que deverão ser identificados na vigência de uma biópsia pulmonar a céu aberto ou na análise de fragmentos oriundos de necrópsia. De acordo com a distribuição dos vários compartimentos histoanatômicos, as doenças pulmonares poderão ser identificadas inicialmente pela forma histoanatômica de comprometimento dentro do lóbulo pulmonar (6).

Há pelo menos sete padrões diferentes de apresentação das doenças pulmonares, ilustrados a seguir nas figuras de 7 a 14.

Identificação Histológica das DPD Através dos Padrões de Reação do Parênquima Pulmonar

A resposta pulmonar à injúria é estereotipada, de forma que, para um dado padrão de reação, pode

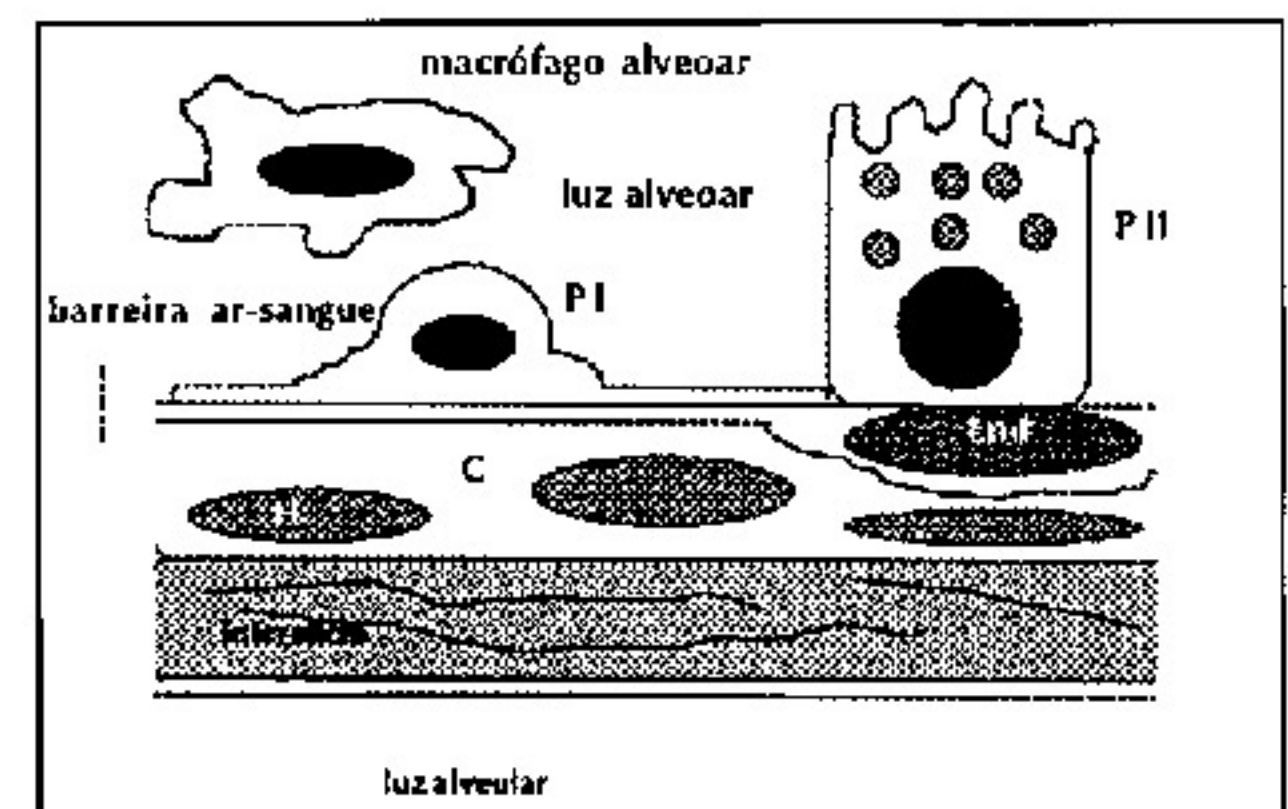


Figura 5. Representação esquemática do território alveolar. Existe um favorecimento de uma das faces do capilar (a mais delgada) para a realização da troca gasosa (barreira ar-sangue), enquanto a outra face do septo alveolar fica responsável pelo interstício de sustentação, com suas fibras elásticas e colágenas. "C" representa o capilar, "End" representa a célula endotelial, "H" representa uma hemácia, "P I" e "P II" indicam os pneumócitos I e II, respectivamente. Está também representada a célula de defesa do território alveolar, o macrófago luminal.

haver muitas causas. Na maioria das vezes a correlação anátomo-clínica se faz necessária para estabelecer um diagnóstico específico. Os padrões de reação mais comuns são mostrados na Tabela 1 (4,6,7).

Dano Alveolar Difuso (DAD): é um padrão histológico de injúria muito comum (e não um diagnóstico específico), encontrado nas doenças pulmonares intersticiais agudas, particularmente em pacientes com ARDS e nos imunossuprimidos. Inicialmente o quadro histológico é marcado por edema, necrose epitelial, exsudato fibrinoso nos espaços aéreos e membranas hialinas. Conforme o processo organiza e sofre reparação, há hiperplasia de pneumócitos II, reabsorção das membranas hialinas e do exsudato intra alveolar, com proliferação fibrocelular ao longo do interstício e no interior dos espaços aéreos. DAD é encontrado em: infecções, inalação de tóxicos, drogas, colagenoses, radioterapia, reações alérgicas agudas (pneumonia de hipersensibilidade), síndromes hemorrágicas agudas, idiopática (pneumonia intersticial aguda/Síndrome de Hamman-Rich).

Síndromes Hemorrágicas Alveolares: grande número de macrófagos contendo hemossiderina está presente nos espaços aéreos nas hemorragias crônicas. Nas formas agudas, o quadro histológico é dominado pela "capilarite", com grande número de neutrófilos ao longo dos septos alveolares e ao redor das pequenas veias pulmonares. As principais causas incluem: Síndrome de Goodpasture, vasculites (Wegener), colagenoses (Lupus Eritematoso), hemossiderose pulmonar idiopática, drogas e idiopática.

Bronquiolite Obliterante com Pneumonia em Organização (padrão BOOP): é uma reação muito comum, principalmente em DAD em organização. Pode ser o padrão histológico básico de reação de muitas entidades, notadamente a BOOP Idiopática (também conhecida como Pneumonia Organizante Criptogênica). A característica histológica mais pro-

eminente é o envolvimento "patchy" dos espaços aéreos por "plugs" de tecido de granulação nos bronquíolos, ductos alveolares e alvéolos. Causas mais comuns incluem: infecções em organização, DAD em organização, drogas e inalantes tóxicos, colagenoses, alveolite alérgica extrínseca, pneumonia eosinofílica crônica, reação periférica a abscessos, infartos, Wegener e idiopática.

Fibrose Intersticial: freqüentemente é acompanhada por alterações permanentes e irreversíveis da arquitetura pulmonar, conhecida como faveolamento. Fibrose Pulmonar Idiopática (FIPI) é o protótipo da pneumonia intersticial crônica com fibrose intersticial e faveolamento. Caracteriza-se pelo aspecto variegado que inclui zonas de tecido pulmonar normal, zonas de faveolamento e zonas de fibrose ativa. Histologicamente inclui: pneumonia intersticial usual (UIP ou FIPI), pneumonia intersticial linfocítica, colagenoses, drogas, pneumoconioses, sarcoidose, histiocitose X, infecções crônicas, aspiração crônica, pneumonia de hipersensibilidade crônica, radioterapia crônica, etc.

Pneumonia Intersticial Descamativa (DIP padrão): diz respeito a casos com aumento em número dos macrófagos alveolares, associado a alterações inflamatórias nas paredes alveolares. Exemplos incluem: pneumonia intersticial descamativa (DIP) propriamente, bronquiolite respiratória do fumante, histiocitose X, hemorragia alveolar crônica, reações crônicas a drogas, pneumoconioses, etc. As características citológicas dos macrófagos envolvidos nestas condições variam consideravelmente e podem auxiliar no diagnóstico diferencial. Na

Tabela 1 - Padrões Básicos de Reações nas Doenças Pulmonares Difusas (4,6,7)

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)

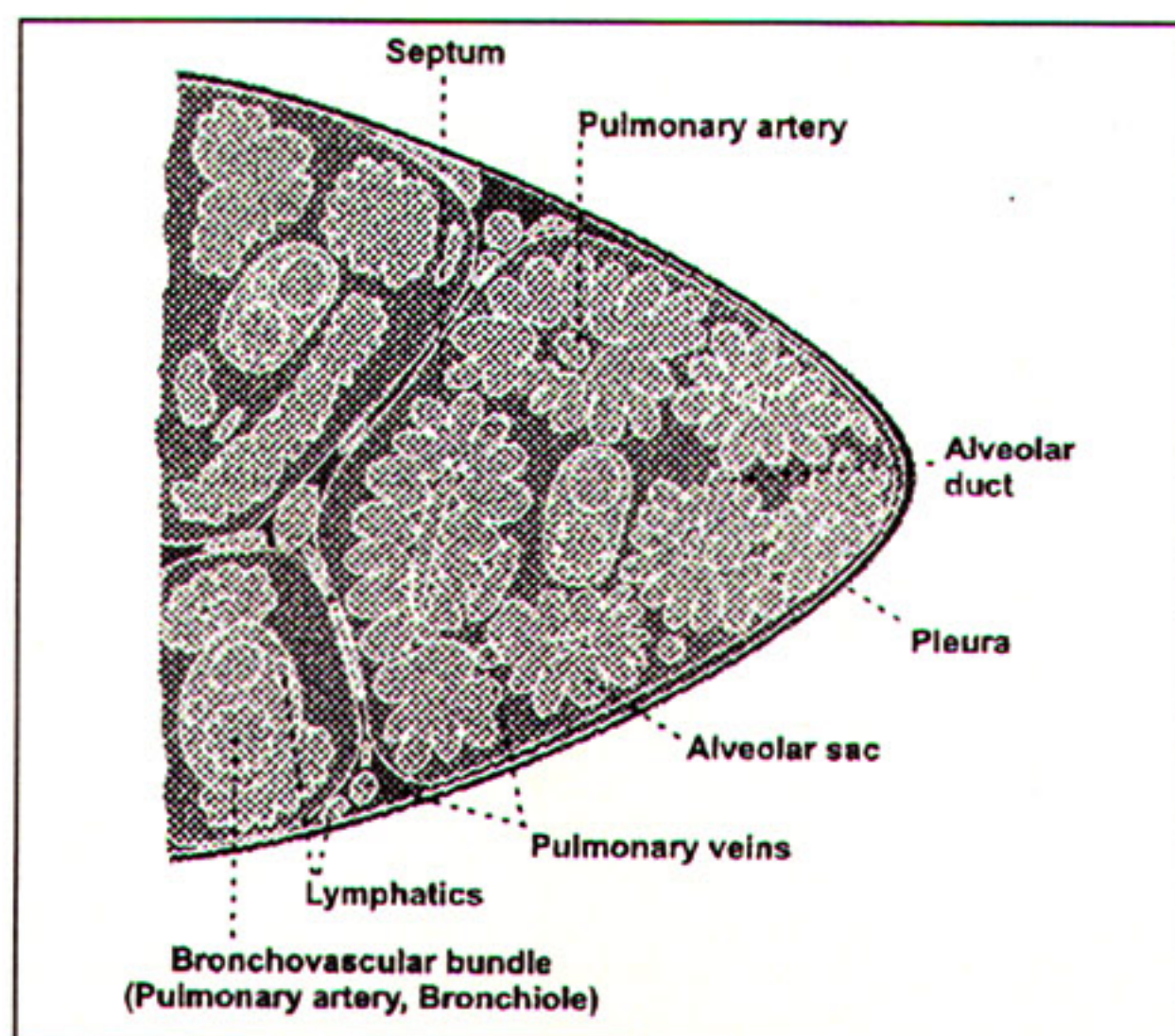


Figura 6. Compartimentos histoanatômicos pulmonares.

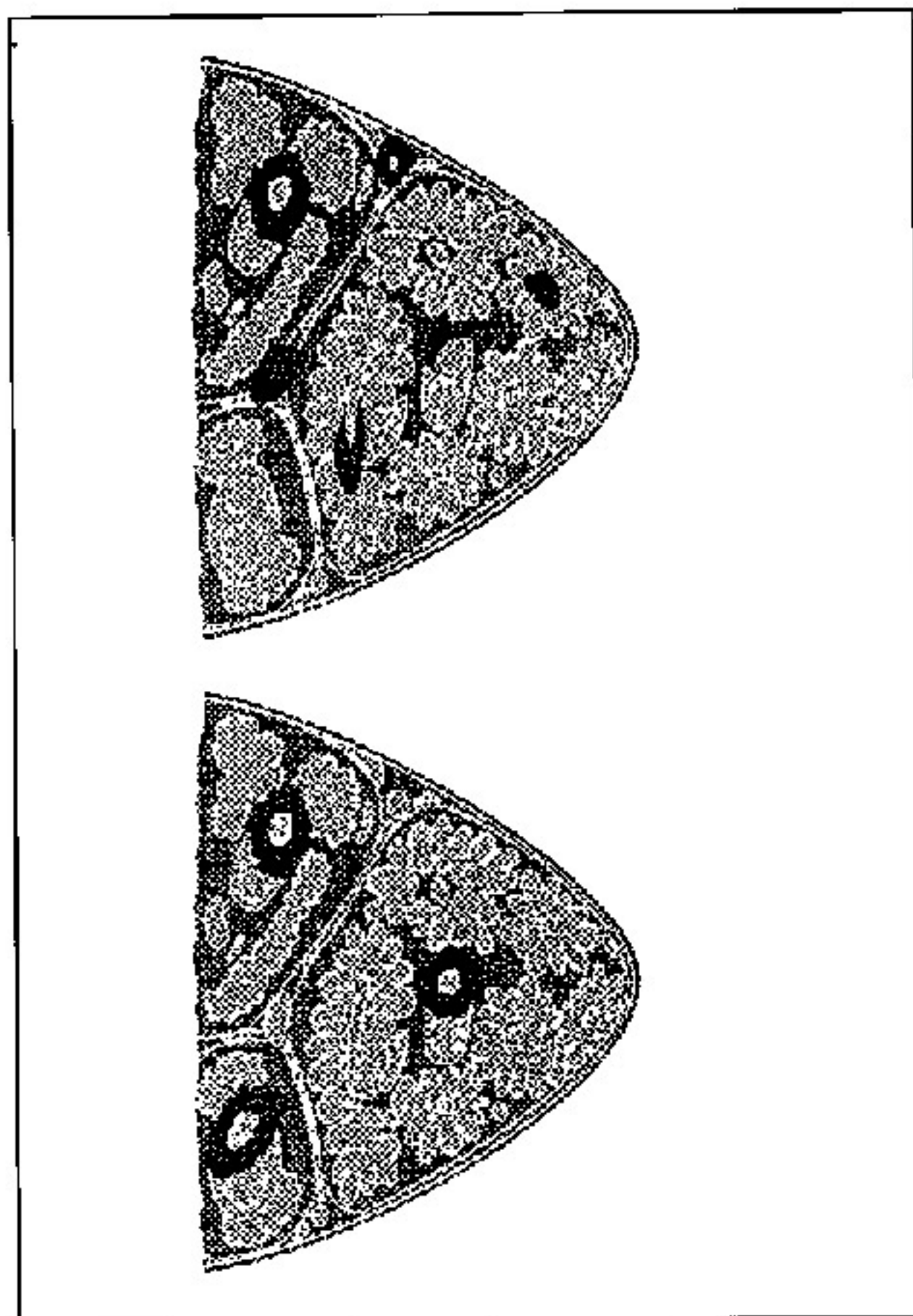


Figura 7. Padrão angiocêntrico de comprometimento pulmonar. Exemplo: Doença Venô-Oclusiva.

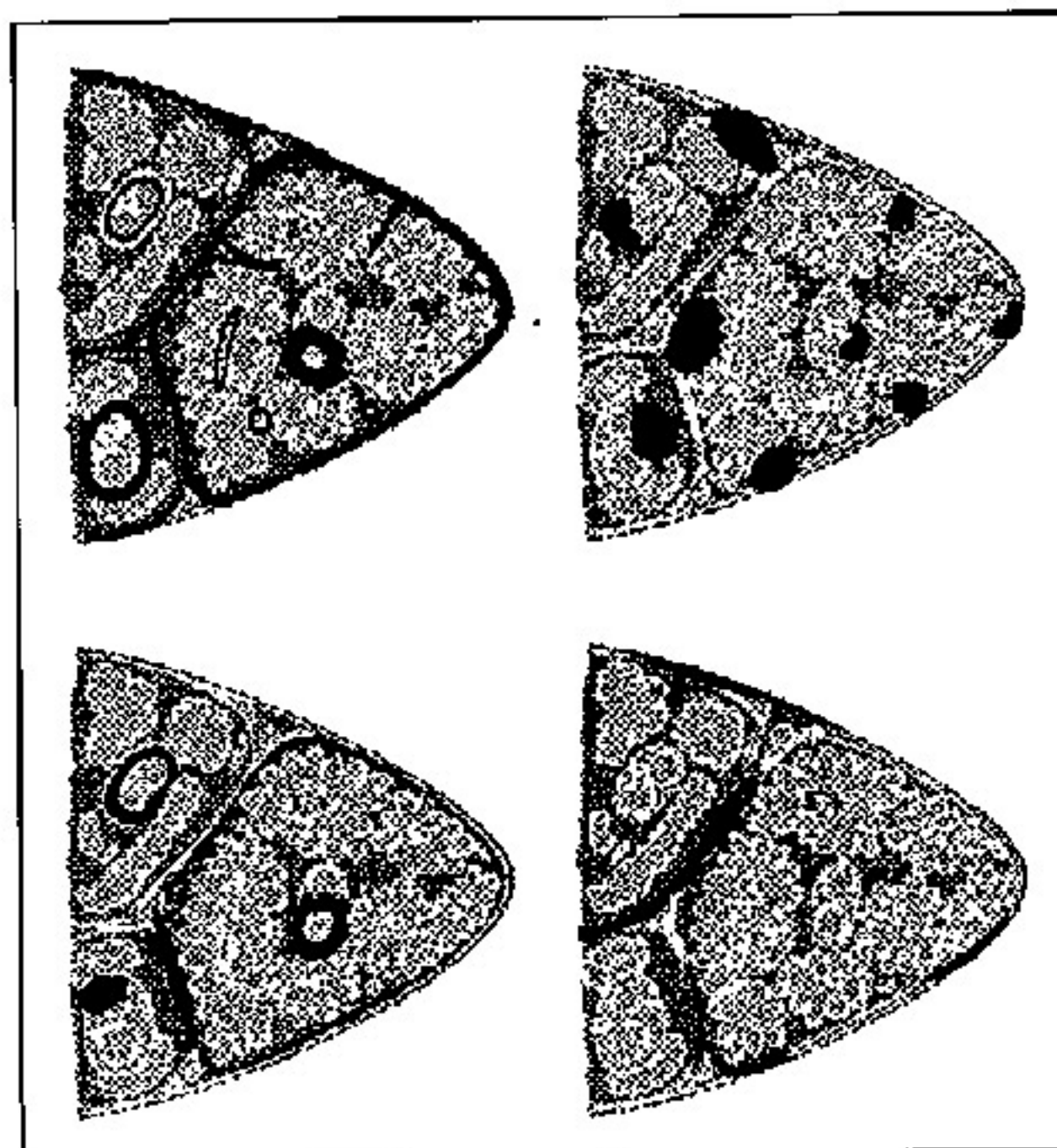


Figura 9. Distribuição linfática: os linfáticos pulmonares são encontrados na pleura e septos, ao longo do eixo axial vasculo-brônquico: infiltrados ao longo destas estruturas ocorreu em doenças com distribuição linfática. Exemplos: Linfomas/Leucemias, Pneumoconioses.

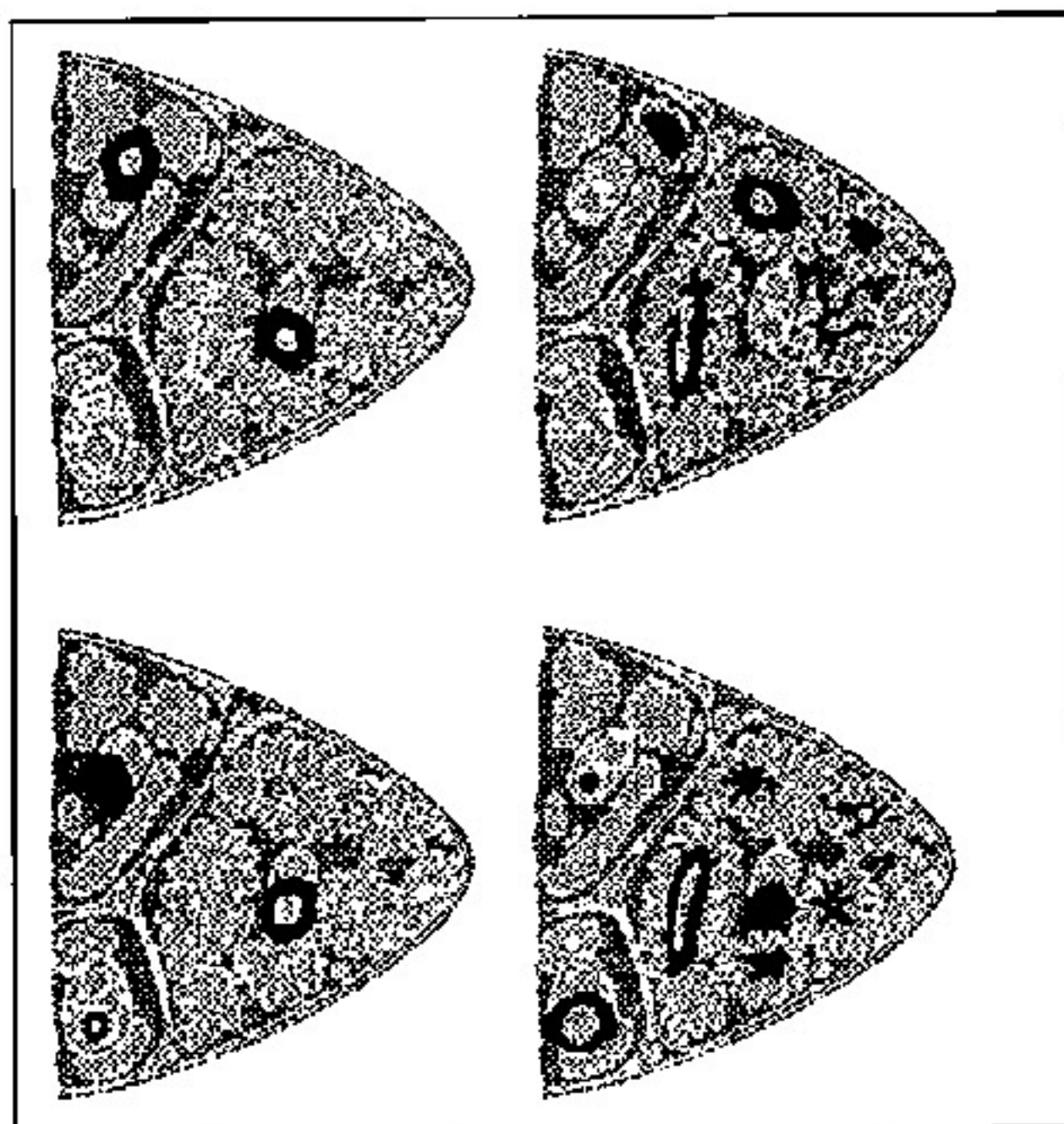


Figura 8. Padrão broncocêntrico de distribuição das lesões. Exemplos: Histiocitose X, BOOP: as lesões mostram predileção para envolvimento das vias aéreas, incluindo alterações peribrônquicas ou peribronquiolares, envolvimento das paredes alveolares ou alterações intraluminais.

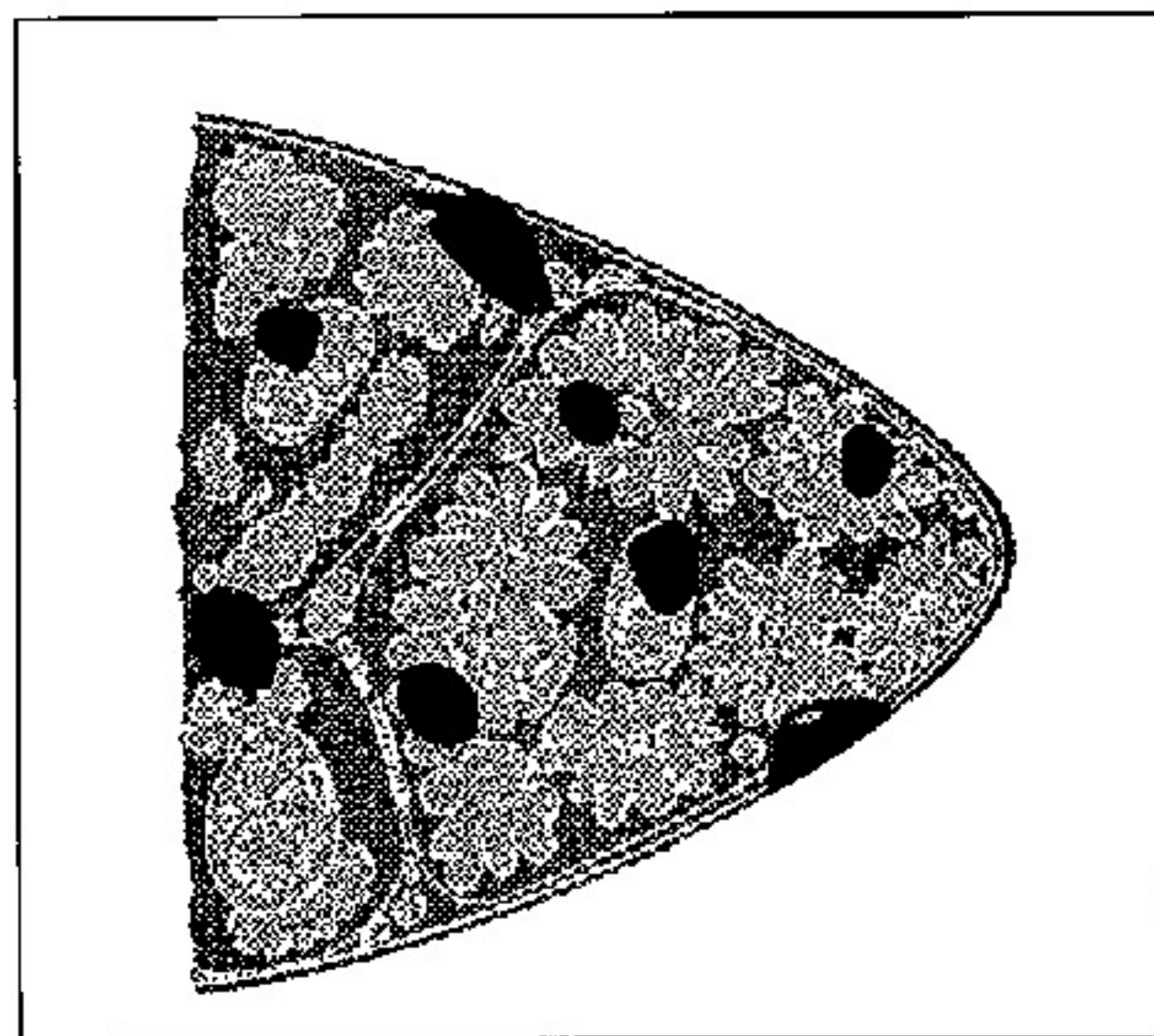


Figura 10. Distribuição randômica. Exemplo clássico: granulomas tuberculóides.

bronquiolite do fumante a pigmentação característica do fumante é proeminente. Nas reações à amiodarona, pneumonias obstrutivas, pneumonia lipofídica e doenças de depósitos, os macrófagos aparecem caracteristicamente xantomizados. Nas pneumoconioses por metais pesados, os macrófagos assumem formas gigantocelulares e multinucleadas.

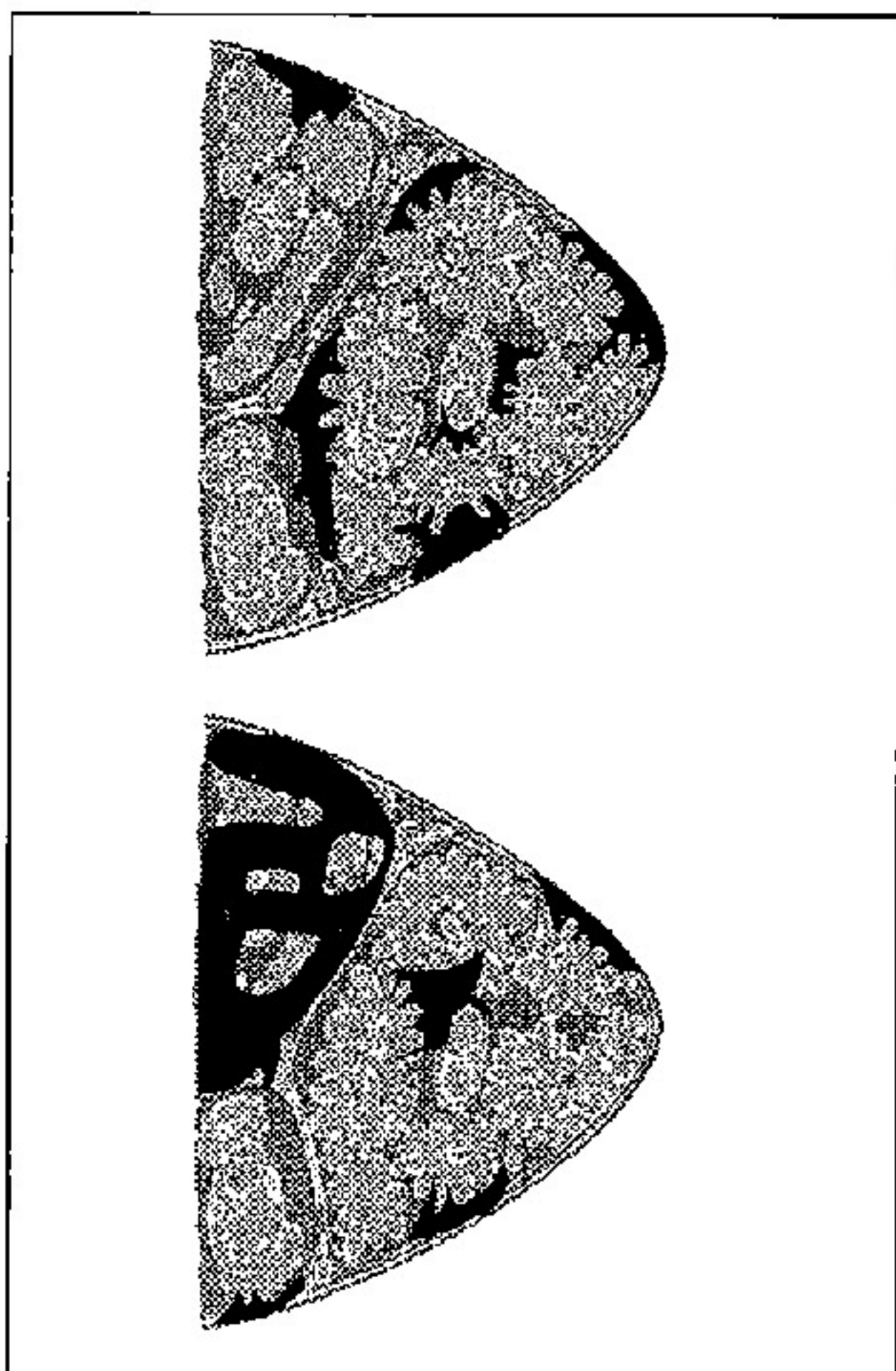


Figura 11. Distribuição acinar periférica - A periferia do ácino inclui as regiões: paraseptal, subpleural, peribrônquica. Alterações acinares periféricas são freqüentemente observadas na pneumonia intersticial usual (UIP), uma das formas de apresentação das pneumonias intersticiais crônicas. Este padrão correlaciona-se com as opacidades periféricas visíveis à tomografia.

Infiltrados Celulares Peribrônquicos e Intersticiais: linfócitos e plasmócitos associados a discreto grau de fibrose e conservação da histoarquitetura pulmonar são muito comuns, porém, auxiliam pouco no diagnóstico diferencial.

Granulomatoses: poucas pneumonias intersticiais têm o quadro histopatológico dominado por granulomas sarcoídicos necrotizantes ou não-necrotizantes. Incluem: sarcoidose, alveolite alérgica extrínseca, reações a drogas, infecções granulomatosas, talcose intravenosa, pneumoconioses, síndrome de Sjogren, pneumonia aspirativa, linfomas, Wegener, granulomatose broncocêntrica, etc. Nestas situações, há algumas chaves diagnósticas com base na distribuição anatômica e nas características qualitativas das lesões. Grupos de células gigantes com material birrefringente na bainha vascular são característicos

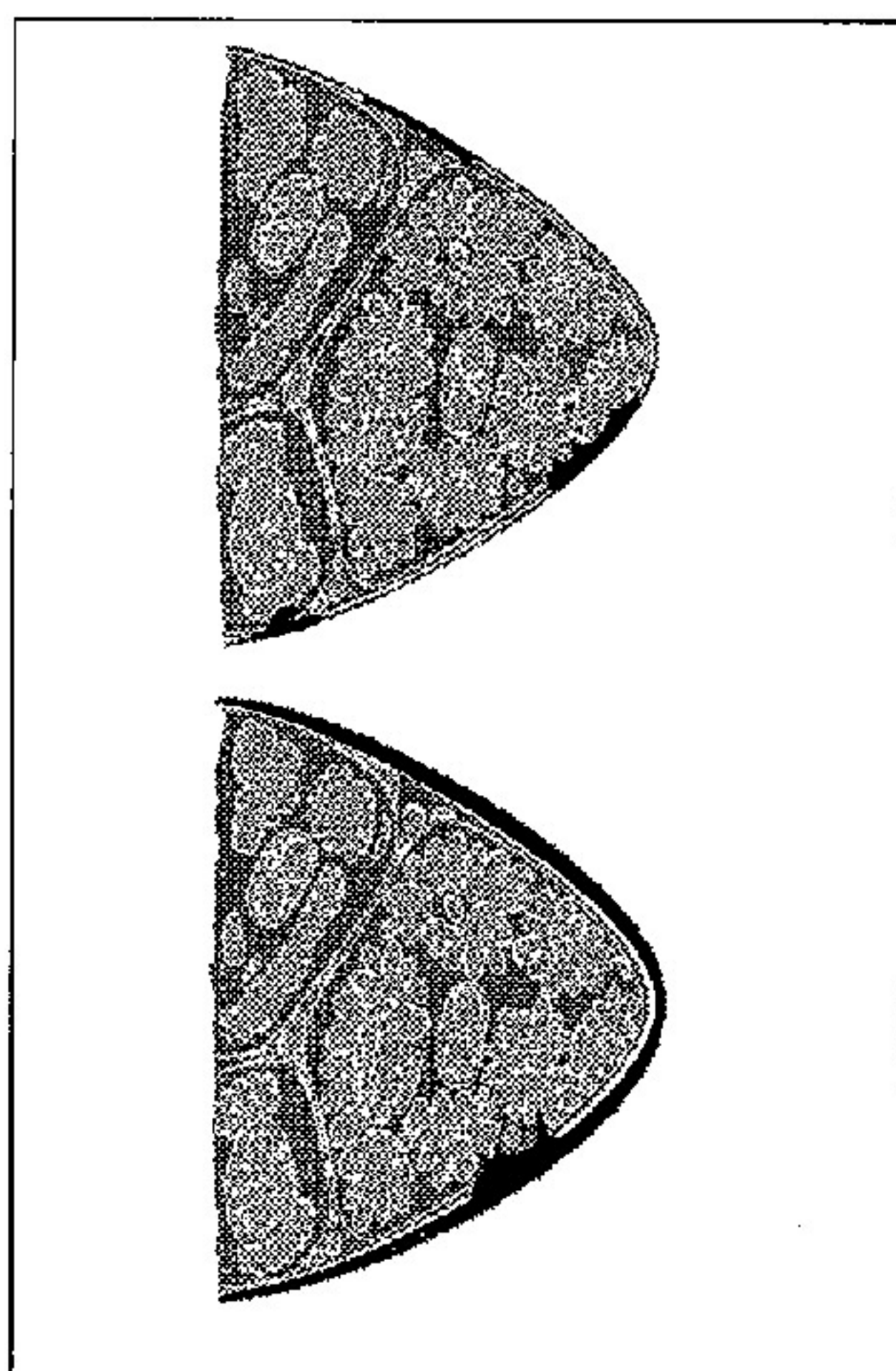


Figura 12. Envolvimento pleural/subpleural. Exemplos: Doenças Veno-Oclusiva, Linfomas/Leucemias, Linfangioleiomiomatoses.

da talcose intravenosa. Sarcoidose e beriliose exibem conglomerados de granulomas ao longo dos linfáticos, contendo colégeno denso, lamelar e birrefringente ao redor.

Correlação entre a Distribuição Anatômica e os Padrões Histológicos das Lesões com Tomografia de Alta Resolução (HRCT)

A instalação dos processos patológicos acima descritos e sua distribuição dentro dos compartimentos anatômicos resultam em uma série de imagens que pode ser captada pela TCAR das DPD (8) (tabela 2).

Biópsia Transbrônquica (BTB)

BTB tem acuracidade maior para atingir lesões nas porções médias dos pulmões (zona medular) e menor nas porções proximais (hilar) e periféricas (cortical). A representatividade histológica em

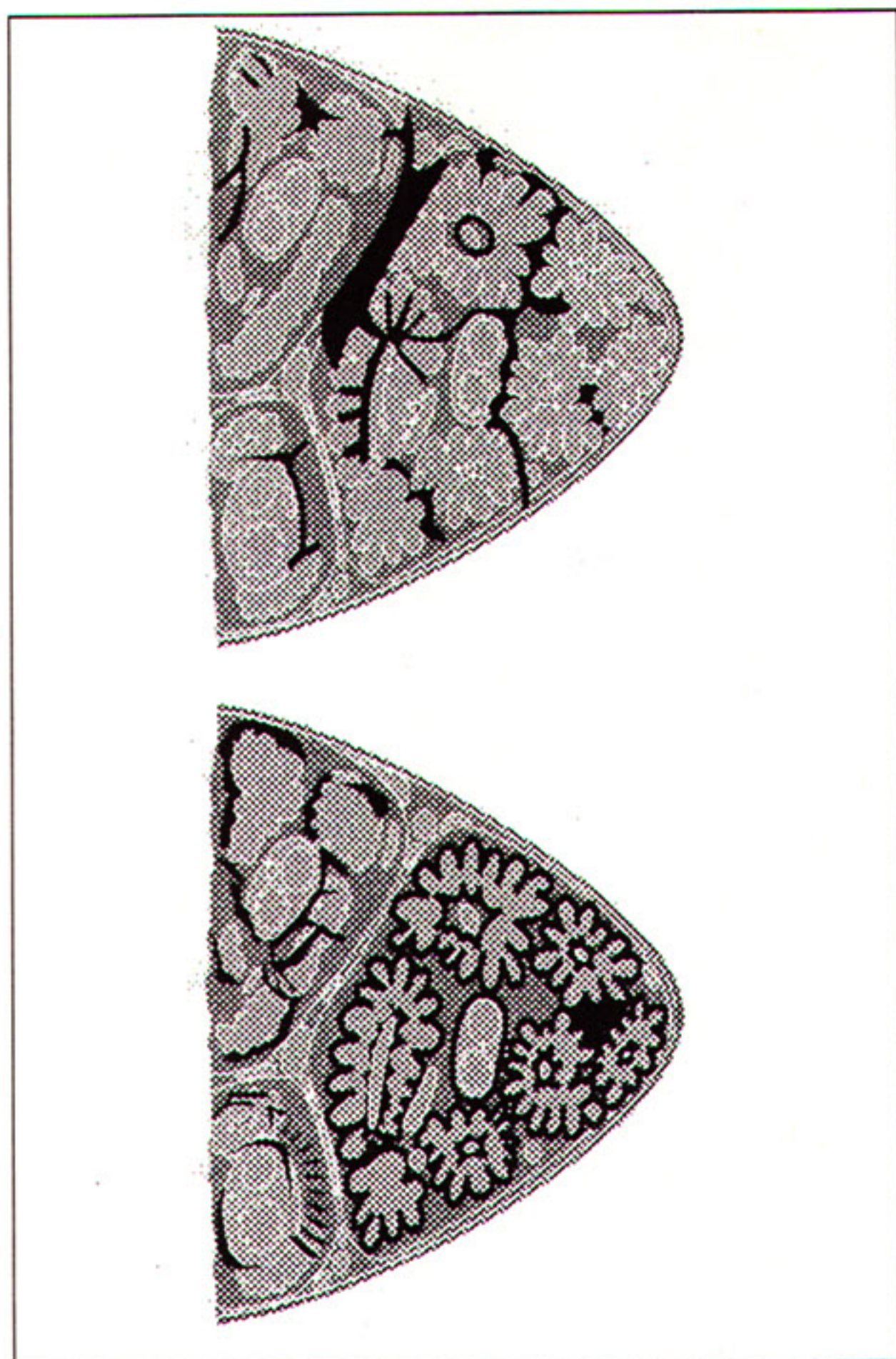


Figura 13. Infiltrado intersticial difuso. Exemplos: pneumonias intersticiais virais.



Figura 14. Padrão alveolar típico das pneumonias bacterianas.

uma BTB inclui: o eixo axial vsculo-brônquico, os linfáticos de drenagem peribrônquica e o parênquima acinar peribrônquico (cortical peribrônquica). De acordo com os compartimentos histoanatômicos, usualmente presentes em um espécimen de BTB, as lesões mais freqüentemente detectadas para diagnósticos são, de acordo com a localização (tabela 3):

Interpretação das Lesões: a tabela 4 mostra a interpretação histológica das lesões, cujo diagnóstico definitivo poderá ser estabelecido através da correlação com o lavado broncoalveolar (LBA) e/ou tomografia (tabela 5).

Biópsia a Céu Aberto

A patologia pulmonar, assim como a patologia óssea, é uma entidade de correlação anatmo-clínica que, na rotina do dia-a-dia, é encaminhada ao patologista para análise, desprovida das informações clínicas. Nesta eventualidade, diversos cuidados

devem ser tomados na avaliação do processo em questão. Citamos alguns exemplos:

- Periferia de lesão cicatricial no ápice pulmonar pode confundir com FIPI.
- Traço de brônquios pode ser um achado comum em bronquiectasias ou FIPI.
- Hiperplasia atpica ou adenomatosa de pneumócitos pode ser comum  FIPI e Carcinoma Bronquíolo-Alveolar.
- Hiperplasia muscular lisa pode acompanhar FIPI, hamartomas leiomiomatosos, leiomiomas metastáticos e LAM.

A tabela 6 apresenta alguns exemplos de abordagem de biópsia a céu aberto.

Uma das principais vantagens da biópsia a céu aberto em relação  biópsia transbrônquica é a possibilidade de classificar as Doenças Pulmonares Difusas (Doenças Pulmonares Intersticiais). O termo Doença Pulmonar Difusa (DPD)  um termo genérico que, como dissemos na introdução, abarca um

Tabela 2 - Correlação Anátomo-Radiológica nas DPDs⁽⁸⁾

Anatômica	Histológica	Radiológica (HRCT)
Broncocêntrica	Granulomas, infiltrados peribrônquicos	Opacificações lineares (broncovasc.), (centrilobular nódulos)
Angicêntrica	Infiltrados perivasculares, granulomas	Opacificações lineares (broncovasc.), nódulos
Pleural/Subpleural	Infiltrados intersticiais, nódulos	Opacificações lineares (pleurais/subpleurais), Nódulos
Linfática	Granulomas infiltrados intersticiais, nódulos	Opacificações lineares (broncovasc.), opacificações lineares (septais subpl.), Nódulos
Acinar periférica	Fibrose intersticial, cistos, pneumonia descamativa	Opacificações lineares (septais subpl.), cistos, opacificações alveolares
Septal	Infiltrados intersticiais	Opacificações lineares
Nodular randômica	Granulomas	Nódulos
Consolidação	Infiltrados alveolares, pneumonia descamativa	Opacificação alveolar
Intersticial difusa	Infiltrados intersticiais	Opacificações alveolares, lineares

Tabela 3 - Acessibilidade da BTB

Localização	Diagnósticos
Linfática	Granulomatoses pulmonares Pneumoconioses "Linfangites carcinomatosas" Linfangiomiomatose
Alveolar	Pneumopatias infecciosas

grupo heterogêneo de doenças que têm como substrato anatômico comum o comprometimento inflamatório, proliferativo e reparativo, predominante do interstício pulmonar, caracterizando-se por um quadro clínico, radiológico e funcional semelhante. As DPD comumente constituem um transtorno para o patologista, principalmente não especialista, que na maioria das vezes não visualiza a patologia pulmonar como um diagnóstico de correlação anátomo-clínico. Tais problemas poderão ser amortizados inicialmente pela sistemática de análise da biópsia (anteriormente discutida), tais como: localização anatômica do processo, definição dos padrões histológicos básicos, etc. Pode ainda facilitar a compreensão deste grupo de doenças, o conhecimento da nomenclatura ou classificação das DPD. As DPD representam um amplo espectro de doenças pulmonares, com etiologias e substratos

anátomo-patológicos diferentes. Citamos algumas mais conhecidas para ilustrar: pneumoconioses, drogas, radiação, colagenoses, sarcoidose, pneumonias intersticiais crônicas, vasculites, LAM, histiocitose X, etc.

Entre todas as DPD, o grupo mais problemático para nomenclatura e diagnóstico é o grupo das Pneumonias Intersticiais Crônicas Idiopáticas, que passaremos a abordar.

Pneumonias Intersticiais Crônicas Idiopáticas

Classificação Anátomo-Patológica

Nos últimos dez anos, uma explosão de novas técnicas (3,8,14), como a tomografia computadorizada, histoquímica e biologia molecular, tem permitido aprofundar o conhecimento da patogênese das pneumonias intersticiais crônicas, permitindo agrupá-las de maneira a facilitar seu reconhecimento pelo patologista, bem como estabelecer protocolos de tratamento e prognóstico para os pacientes. A classificação atualmente aceita é uma modificação dos cinco tipos maiores, classicamente introduzidos por Liebow, e tem por base os padrões anátomo-patológicos de reação pulmonar, descritos anteriormente na tabela 1 (3,4,6,7). A comparação entre as duas classificações pode ser apreciada na tabela 7.

Tabela 4 - Interpretação Histológica das Lesões Obtidas à BTB

Interpretação da lesão	Diagnóstico	Definitivo
Biópsia não atingiu lesão		
Periferia da lesão: .BOOP .FIPI	Correlação tomográfica . espessam. broncovascular . espessam. septal	Correlação LBA linfocitose + plasmocitose linfocitose + eosinofilia
Panbronquiolite	. bronquiectasias	linfocitose
Bronquiolite do fumante	Opacificação alveolar	macrófagos pigmentados

Tabela 5 - Exemplos de DPD Diagnosticadas Através da Correlação BTB/HRCT/LBA

Localização anatômica	Padrão histológico	HRCT	LBA	Diagnóstico
Broncocêntrica + alveolar	"plugs" de granulação	Opacidade micronodular, broncovascular; comprometimento bilateral e periférico	Linfocitose, plasmocitose	Periferia de BOOP
Septal	Fibrose intersticial, infiltrados intersticiais	Infiltrado retículo nodular periférico e basilar; opacidade linear, cistos	Linfocitose, eosinofilia	Periferia de FIPI em atividade atual
Broncocêntrica	Padrão DIP (pneumonia intersticial descamativa)	Opacidades alveolares ("vidro fosco"), opacidades lineares e reticulares, centrilobulares	Macrófagos pigmentados	Periferia de Bronquite Respiratória do Fumante
Linfática	Proliferação de músculo liso ao longo dos septos alveolares	Cistos muito finos		Periferia de Linfangioleiomiomatose (LAM)

Tabela 6 - Exemplos de DPD Diagnosticadas Através da Correlação BCA/HRCT/Complementares

Localização anatômica	Padrão histológico	HRCT	Técnicas	Diagnóstico final complementares
Broncocêntrica	Nódulos histiocitários, fibróticos, DIP, cistos	Lobos super: cistos, nódulos cavitários	Imunohistoquím. para S100 e Lisozima	Histiocitose X
Angiocêntrica	Focos de fibrose no trajeto de veias	infiltrado retículo-nodular fino	Verhoeff: veias ocluídas	Doença Venó-Oclusiva
Broncocêntrica + intersticial difusa	Granulomas + BOOP + infiltrado intersticial	Opacidade em vidro fosco "patchy"	Imunohistoquí.: panT e panB positivos	Alveolite alérgica extrínseca

Tabela 7 - Pneumonias Intersticiais Crônicas

Original (Liebow,1975)	Vigente (Colby,1997)
Pneumonia Intersticial Usual (UIP)	Fibrose Pulmonar Idiopática (FIPI)/ Pneumonia Intersticial Usual (UIP)
Pneumonia Intersticial Descamativa (DIP)	
Pneumonia Intersticial Linfocítica (LIP)	Pneumonia Intersticial Linfocítica (LIP) (excluindo Doenças Linfoproliferativas)
Pneumonia Intersticial de Células Gigantes (GIP)	Doença Pulmonar por Metais Pesados (Sensibilidade ao Cobalto)
Bronquiolite Obliterante com Pneumonia Intersticial (BIP)	Bronquiolite Obliterante com Pneumonia Organizante Idiopática (BOOP) (sinônimo: Pneumonia Organizante Criptogênica /COP)
Não inclusas na classificação original	Pneumonia Intersticial Aguda (AIP) Exacerbação Aguda da FIPI
	Pneumonia Intersticial Descamativa (DIP)
	Pneumonias Intersticiais Não Classificáveis

**Tabela 8 - Classificação Anátomo-Patológica para Fibrose Pulmonar Idiopática:
Comparação com as Classificações Anteriores (Liebow, Colby)**

Liebow,1975	Colby,1997	Katzenstein,1998
Pneumonia Intersticial Usual (UIP)	UIP/FIP	<ul style="list-style-type: none"> • UIP • Pneumonia Intersticial Descamativa (DIP) / Doença Pulmonar Intersticial com Bronquiolite Respiratória (RBILD) • Pneumonia Intersticial Aguda (AIP, Hamman-Rich) • Pneumonia Intersticial Não-Específica
Pneumonia Intersticial Descamativa (DIP)		
Bronquiolite Obliterante com Pneumonia Intersticial (BIP)	BOOP (COP)	
Pneumonia Intersticial Linfóide (LIP)	LIP	
Pneumonia Intersticial de Células Gigantes (GIP)	GIP	
	Pneumonia Intersticial Aguda (AIP) Exacerbação Aguda da FIP	

Recentemente, Katzenstein e Myers (18) propuseram uma classificação para a Fibrose Pulmonar Idiopática (uma das formas de apresentação das Pneumonias Intersticiais Crônicas). A tabela 8 compara as classificações de Katzenstein, Liebow e Colby. Katzenstein inclui quatro formas histologicamente distintas para a FIP. Ela mantém as formas UIP e DIP da classificação original de Liebow, incluindo duas outras entidades, a pneumonia intersticial aguda (AIP ou Doença de Hamman-Rich) e a recentemente descrita pneumonia intersticial inespecífica (ou não classificável) (16). Pneumonia intersticial linfóide (LIP) e a GIP, embora sendo importantes formas de pneumonia intersticial, em geral não são incluídas na categoria FIP porque usualmente não são idiopáticas; LIP é uma doença linfoproliferativa, frequentemente associada com imunodeficiências, e GIP é uma das manifestações de pneumoconioses. BIP ou BOOP também não estão incluídas nesta classificação porque, morfológicamente, são doenças mais obstrutivas do que intersticiais. Dentro das FIP, estas subcategorias morfológicas não têm sido largamente aceitas, razão pela qual a FIP é frequentemente diagnosticada em bases clínicas, descartando os benefícios da biópsia a céu aberto.

Fibrose Pulmonar Idiopática (FIPI)/ Pneumonia Intersticial Usual (UIP)

Na classificação vigente, proposta pela ATS (1997), FIPI e UIP são sinônimos: FIPI (ou alveolite criptogênica, como preferem os britânicos) é a designação que os clínicos dão para os casos em que o substrato morfológico é uma UIP, após exclusão de outras condições associadas à UIP (pneumoconioses, sarcoidose, histiocitose X, etc). Histologicamente, a UIP tem substrato morfológico bem definido (tabela 1) (3,4,6,7) que permite ao patologista reconhecê-la pelo aspecto variegado de apresentação, que inclui zonas de tecido pulmonar normal, ao lado de zonas de faveolamento e zonas de fibrose ativa. Outra característica morfológica importante, que ajuda o patologista em seu reconhecimento, é a distribuição subpleural e paraseptal.

Pneumonia Intersticial Descamativa (DIP) Entidade Primária

Apresenta, do ponto de vista morfológico, um substrato bem definido pela presença de numerosos macrófagos no interior dos alvéolos, que conferem um envolvimento uniforme do parênquima pulmonar. O alargamento dos septos alveolares

por infiltrado inflamatório e fibrose é extremamente discreto, de forma que não há distorção da histoarquitetura pulmonar e substituição por cistos. Esta morfologia de apresentação justifica o quadro radiológico de ténue enchimento alveolar difuso, o melhor curso clínico e a boa responsividade aos esteróides. Esta forma de apresentação, embora rara, indica que a DIP representa uma entidade diferente da UIP, devendo ser incluída como outro tipo de pneumonia intersticial crônica, diferente daquele originariamente proposto na classificação de Liebow e após exclusão de todas outras entidades com apresentação histológica do padrão DIP (tabela 1).

Padrão DIP Associado a UIP/FIPI e Outras Entidades

Ao contrário, a forma descrita por Liebow tem critérios que a incluem como UIP/FIPI, revogando-se pela evolução clínica a idéia de que representaria a fase celular ou precoce da UIP. DIP representa uma entidade clínico-patológica distinta, que tende a comprometer indivíduos mais jovens, esteróide responsivos. Histologicamente, o componente descamativo usualmente encontrado na UIP deve ser interpretado como mais um dos padrões histológicos de resposta pulmonar à agressão, da mesma forma vista em outras entidades (pneumonia obstrutiva, reações a drogas, histiocitose X, bronquiolite respiratória do fumante associada a doença intersticial), devendo o diagnóstico de DIP ser efetuado após exclusão de todas as outras causas (tabela 1).

Padrão DIP Associado à Bronquiolite Respiratória do Fumante (RBILD)

Outro ponto polêmico envolvendo a DIP e a Bronquiolite Respiratória do Fumante Associada a Doença Intersticial Pulmonar (RBILD) (9,10). A RBILD não é considerada uma forma anátomo-patológica de pneumonia intersticial crônica, mas sim como uma forma de doença bronquiolar exteriorizada sob forma de doença intersticial difusa. RBILD é determinada por uma exuberante reação histológica do parênquima pulmonar, ao redor dos bronquíolos respiratórios ao fumo. Esta reação envolve consideráveis proporções do parênquima pulmonar para exteriorizar-se com alterações clínicas, radiológicas e funcionais, próprias de uma doença intersticial leve. Compromete indivíduos fumantes entre 25 e 55 anos (7 a 75 maços de cigarro por ano).

Sintomas incluem tosse e expectoração, com estertores em 2/3 dos pacientes. O raio-X evidencia infiltrados retículo-nodulares, podendo ser normal em 20% dos pacientes. A Tomografia computadorizada exibe áreas em vidro fosco ou tênues densidades nodulares. Há boa resposta aos esteróides. Muitos dos casos originariamente classificados como DIP são, agora, reclassificados como RBILD (9,10).

Pneumonia Intersticial Linfocitária (LIP)

Muitos casos anteriormente classificados como LIP são, agora, correntemente classificados como Linfomas Associados à Mucosa (Linfomas tipo MALT). Como LIP incluem-se dois grandes grupos de lesões:

- 1) infiltrado policlonal denso de células linfóides;
- 2) hiperplasia linfóide ao longo da drenagem linfóide dos pulmões.

Morfologicamente, os dois grupos de lesões podem sobrepor-se, devendo a LIP ser considerada como um Padrão Básico de Reação a várias entidades, conforme mostrado na tabela 9.

Do ponto de vista prático, as doenças autoimunes (principalmente as colagenoses) e as síndromes de imunodeficiência são as principais lesões a serem investigadas em casos de LIP. Pneumonias por *Pneumocystis carinii* e alveolite alérgica extrínseca podem vir também acompanhadas de denso infiltrado linfóide.

Tabela 9 - Condições Associadas com Pneumonia Intersticial Linfóide (LIP)

Doenças Autoimunes

- Síndrome de Sjogren
- Cirrose Biliar Primária
- Tireoidite de Hashimoto
- Lupus Eritematoso Sistêmico
- Síndromes de Imunodeficiência
- Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS)
- Imunodeficiência da Infância

Condições Associadas a Vírus

- Infecção pelo Epstein-Barr
- Hepatite Crônica Ativa

Outras Infecções (tuberculose, *pneumocystis*)

- Drogas
- Rejeição Enxerto/Hospedeiro
- Alveolite Alérgica Extrínseca

Bronquiolite Obliterante com Pneumonia Organizante Idiopática (BOOP) ou Pneumonite Organizante Criptogênica (COP)

Representa uma das formas de pneumonia intersticial idiopática cujo substrato morfológico de base é uma reação de padrão BOOP (tabela 1) e cujo diagnóstico será estabelecido após exclusão de todas as outras causas com mesmo substrato morfológico (infecções, DAD, reações a drogas, colagenoses, alveolite alérgica extrínseca, pneumonia eosinofílica crônica, etc).

O termo BIP adotado na classificação original de Liebow não foi adequadamente caracterizado, de forma que muitos casos foram reclassificados como BOOP/COP (11,12) idiopática.

Pneumonia Intersticial Aguda (AIP)

Originariamente descrita por Hamman and Rich, a AIP é, agora, aceita como uma categoria "aguda" das pneumonias intersticiais crônicas idiopáticas (13). Clinicamente, a AIP surge como uma lesão rapidamente progressiva (dias ou semanas), evoluindo com Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (ARDS). Histologicamente (14), caracteriza-se por um DAD em organização (tabela 1). Apesar das severas alterações histopatológicas presentes, alguns casos que parecem não ter alvéolos residuais íntegros, mostram resolução clínica completa e recuperação das funções pulmonares se o paciente sobrevive. Convém ressaltar novamente, que o diagnóstico de AIP é de exclusão, uma vez que o substrato anatômico DAD é comum a várias outras entidades (infecções, drogas, colagenoses, etc). Esta forma "aguda" de pneumonia intersticial crônica não aparece na classificação original de Liebow.

Exacerbação Aguda na Fibrose Intersticial Idiopática (FIP)

Pacientes com FIPI podem ter exacerbações leves ou severas da atividade da doença (15). Nos casos mais graves apresentam febre, curso clínico fulminante e opacidades radiológicas. Histologicamente, as reações de base exteriorizam-se sob forma de DAD ou BOOP superajuntadas ao padrão histológico de base da doença original, que é a pneumonia intersticial usual. Esta forma "aguda" de pneumonia intersticial crônica não é unanimemente aceita, e não faz parte dos tipos maiores propostos originariamente por Liebow.

Tabela 10 - Pneumonias Intersticiais Idiopáticas: Rotina Diagnóstica

Padrão de Reação Histológica (tab.1)	Classificação Anátomo-Patológica (tab.7)	Tomografia Computadorizada (tab.6)	Curso Clínico
DAD UIP + BOOP UIP + DAD	AIP Exacerbação aguda da UIP/FIPI •BOOP •AIP	Enchimento alveolar difuso Infiltrado retículo-nodular + •opacificações nodulares •enchimento alveolar difuso	Agudo (dias a semanas) •História fulminante •Pacientes com ARDS
BOOP	BOOP/COP Idiopática	Opacificações nodulares	Agudo ou Subagudo •Início mais lento que AIP •Pacientes menos graves •Resp. esteróide •Remissão espontânea
UIP	FIPI	Infiltrado retículo-nodular	Crônico (meses a anos) •Progressiva e fatal
LIP	LIP Idiopática	Infiltrado ao longo dos linfáticos	Crônico •Exclusão de outras causas
DIP	DIP Idiopática	Enchimento alveolar	Crônico •Bom prognóstico •Esteróides responsivas
Infiltrados celulares não-classificável peribrônquicos e intersticiais	Pneumonia intersticial não-classificável	Infiltrado retículo-nodular	Variável • Importante verificar grau de fibrose irreversível X organização dos espaços aéreos X cistos

Pneumonias Intersticiais Não-Classificáveis

Quando o padrão anátomo-patológico de apresentação é representado por um quadro de infiltrado inflamatório e fibrose peribronquiolar e septal e estão ausentes os outros padrões morfológicos (BOOP/COP, UIP, FIPI), associados por um curso clínico melhor que a FIPI, tem sido incluída entre as pneumonias intersticiais crônicas uma categoria não-classificável chamada Pneumonia Intersticial Não Classificável/ NCIP ou Pneumonia Intersticial Não-Específica (16).

Rotina Diagnóstica para as Pneumonias Intersticiais Crônicas

Em nossa prática diagnóstica, utilizamos a classificação anátomo-patológica mais universalmente aceita em quatro grupos maiores: FIPI (ou UIP), LIP, COP, BOOP/COOP Idiopática, norteadas pelos achados temporais (tabela 10).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Kairalla RA. Estudo da tomografia computadorizada de alta resolução em fibrose Intersticial pulmonar idiopática e correlação com avaliação funcional. Tese (doutorado). São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1995:156.
- 2-Carvalho CRR, Capelozzi VLC. Correlation between physiological measurements and morphometry in lung biopsy of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1995;151 (part2): A693.
- 3-Saldiva PHN, Capelozzi VL. Histochemical evaluation of lung collagen content in acute and chronic interstitial diseases. Chest 1989; 95: 953-957.
- 4-Ferreira A. Estudo morfológico e morfométrico comparativo entre o lavado broncoalveolar, histopatologia e provas de função nas doenças intersticiais crônicas pulmonares. Tese (doutorado). São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1993:164.

- 5-Porto Nelson (comunicação em congressos).
- 6-Colby T, Lombardi C, Yousem S, Kitaichi M. Approach to lung biopsies. In: Atlas of Pulmonary Surgical Pathology. 1 ed. W.B. Saunders Company, 1991: 2-8.
- 7-Katzenstein A-L. Surgical pathology of non-neoplastic lung disease. In: Major Problems in Pathology, vol 13. 2ed. W.B. Saunders Company, 1990.
- 8-Muller NL, Miller RR. Computer tomography of chronic diffuse infiltrative lung disease (parts I and II). *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1206-1215,1440-1448.
- 9-Myers JL, et al. Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease: A clinicopathologic study of six cases. *Am Rev Respir Dis* 1987;135: 880-884.
- 10-Yousem SA, et al. respiratory bronchiolitis associated interstitial lung disease and its relationship to desquamative interstitial pneumonia. *Mayo Clin Proc* 1989; 64:1373-1380.
- 11-Davison AG, Heard BE, McAllister WAC, Turner Warwick MEH. Cryptogenic organizing pneumonitis. *Q J Med* 1983; 52: 383-394.
- 12-Epler G, Colby TV, McCloud TC, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med* 1985; 312:152-158.
- 13-Olson J, Colby TV, Elliott CG. Hamman-Rich syndrome revised. *Mayo Clin Proc* 1990; 65:1538-1548.
- 14-Katzenstein A, Myers JL, Mazur M. Acute interstitial pneumonia: A clinicopathologic, ultrastructural, and cell kinetic study. *Am J Surg Pathol* 1986;10: 256-267.
- 15-Kondoh Y. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1993;103:1808-1812.
- 16-Katzenstein A-L, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia fibrosis. *The Am J Surg Pathol* 1994;18(2):136-147.
- 17-Raghu G. Interstitial lung disease: a diagnostic approach. Are CT scan and lung biopsy indicated in every patient? *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151: 909-914.
- 18-Katzenstein A-L, Jeffrey L. Myers. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Clinical Relevance of Pathologic Classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1301-1315.

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), esclerose

rose 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).

Elektroforese 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 permcio, 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.

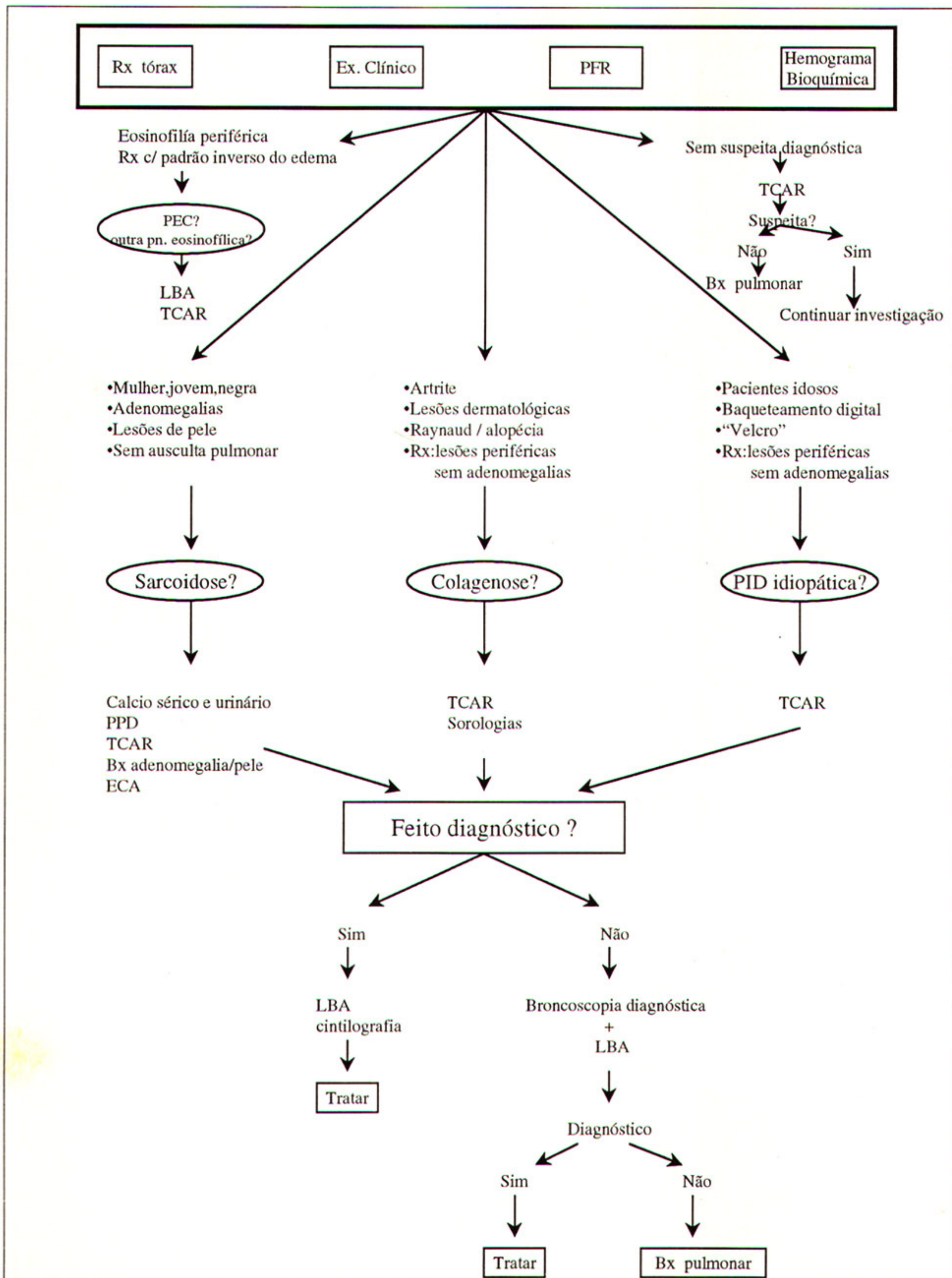
Quarto Passo: Broncoscopia Recurso Diagnóstico e Estudo da Atividade Inflamatória

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, collagenoses 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.

Teste de Função Pulmonar nas Doenças Restritivas

Pulmonary Function Test in Restrictive Disease

Rogério Rufino (*)

Compreendendo a Fisiopatologia Pulmonar nos Restritivos

A partir da década de oitenta, após a incorporação dos conhecimentos biomoleculares nos estudos das doenças pulmonares, houve um acréscimo na compreensão das mudanças fisiológicas do pulmão. Sabe-se, através de estudos longitudinais, que a perda de volume pulmonar ocorre em relação direta com a idade, após os 45 anos. Porém, a função pulmonar somente alcança o seu apogeu depois do término da adolescência, por volta dos 25 anos, o que torna extremamente misteriosa a fisiologia pulmonar, sob todos os aspectos. Primeiro, pelo amadurecimento pleno tardio e, segundo, pelo envelhecimento precoce. Neste processo natural da vida pulmonar as doenças sistêmicas com manifestações pulmonares ou as doenças primárias do pulmão podem descompassar ainda mais o tempo de vida produtiva com a longevidade pulmonar, logo, haverá desenvolvimento de insuficiência respiratória. Como já se sabe, o pulmão plenamente insuflado possui cerca de 80% de volume de ar (mais de 300.000.000 de alvéolos), 10% de sangue e 10% de tecido (1). Assim, os pacientes com doença intersticial pulmonar terão alterações nesta proporcionalidade e para a melhor compreensão deste universo é que se faz necessário a existência do pneumologista com seu conhecimento fisiopatológico, porque, através dos exames complementares, especificamente os testes de função pulmonar (espirografia, capacidade de difusão ao monóxido de carbono, medidas das pressões inspiratória e expiratória, medidas do volume residu-

al e capacidade pulmonar total, medidas das pressões elástica pulmonar e da caixa torácica, medida da condutância e resistência pulmonar, teste ergométrico, teste da hiperóxia, gasometria arterial em repouso e ao exercício), pode desvendar mais cedo as múltiplas faces das doenças intersticiais pulmonares.

Mecânica pulmonar

Complacência

A complacência tem como expressão física a relação da variação do volume pulmonar pela variação de pressão transpulmonar. Representa, na prática, a facilidade com que o pulmão alcança a capacidade pulmonar total (CPT). Quando existir dificuldade de insuflação pulmonar até a CPT, haverá grande variação de pressão transpulmonar (pressão alveolar subtraída pela pressão pleural). Logo, a complacência será menor. A propriedade que se contrapõe a ela é a elastância, isto é, o inverso da complacência (2).

Os principais determinantes da complacência pulmonar são, primeiro, as forças de superfície da interface ar-líquido alveolar e, segundo, as propriedades físicas do tecido pulmonar e torácico.

1- As Forças de Superfície permitem a manutenção da abertura alveolar, através de uma pequena película de substância surfactante (contém vários fosfolípidios, principalmente dipalmitoil-lectina) produzida pelo pneumócito tipo II (células cubóides), que age sustentando a interface água-ar no alvéolo. Desta forma, impede o colapamento pulmonar. Isto acontece porque as forças de atração das moléculas

* Professor Assistente de Pneumologia e Tisiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Responsável pelo Setor de Provas de Função Respiratória do Hospital Universitário Pedro Ernesto - UERJ.

deste líquido são maiores que as forças de atração água-ar (3).

O alvéolo pode, para fins de aprendizado físico, ser considerado como uma esfera perfeita. Assim sendo, a pressão alveolar (vetores de força vertendo centriptamente) se relaciona diretamente com a tensão superficial (TS) e inversamente com o raio (r). Esta é a conhecida lei de Laplace: $P = 2T / r$. Então, isto significa que quanto menor for o raio ou maior a tensão superficial, maior também será a pressão alveolar. Assim, a TS tende a colabar o alvéolo, porém, a existência do surfactante irá impedir este fechamento completo. Desta forma, com volumes pulmonares baixos (doenças restritivas parenquimatosas) há maior pressão alveolar, dificultando a expansão pulmonar.

2- As Propriedades Físicas do pulmão dependem dos componentes do tecido pulmonar. O Interstício pulmonar é definido como sendo o espaço compreendido entre as membranas basais endotelial e epitelial. Normalmente ocupa, aproximadamente, 50% do volume do septo intra-alveolar. O revestimento da estrutura alveolar normal contém dois tipos de células epiteliais, denominadas pneumócitos tipo I (escamosa) e pneumócitos tipo II (secretora). A primeira reveste cerca de 95% da superfície epitelial, possuindo formato achatado. Logo, o ar alveolar precisará ultrapassar todo o pneumócito tipo I e o II, lâmina basal, componentes celulares e não celulares do interstício pulmonar até alcançar o endotélio. Isto representa décimos de micrômetros, o que facilita o transporte de oxigênio à célula (4).

Os pneumócitos tipo II são células que possuem volume maior, com função de secreção de substâncias necessárias à homeostase fisiológica.

O conteúdo do interstício é composto por células que representam 75% do volume intersticial. Estas podem ser mesenquimais (fibroblastóides, musculares lisas e pericitos) e inflamatórias (macrófagos, linfócitos e, em menor número, os eosinófilos e neutrófilos). A outra parte do conteúdo intersticial é composto pela matriz extracelular: membrana basal e tecido conjuntivo (colágeno, elastina, proteoglicanos, glicoproteínas). O colágeno tipo I, de maior prevalência (60% do total de colágenos), é o maior responsável pela sustentação da arquitetura pulmonar e, o tipo III, pela mobilidade da matriz. Há mais de 17 tipos de colágenos, mas, até o momento, os mais importantes para as doenças intersticiais são os do tipo I e III. Assim, em pacientes com doença intersticial ocorre desequilíbrio da matriz extracelular, já que além de haver proliferação destes dois tipos de colágeno, observa-se também modificação da proporcionalidade entre os colágenos (mais colágeno tipo I), da quantidade de elastina e da concentração de células inflamatórias (linfócitos, neutrófilos, macrófagos e eosinófilos), tornando os pulmões menores (volumes pulmonares menores) e "mais rígidos" (pesados) (4).

Outro fator diretamente relacionado às mudanças da mecânica pulmonar é o fluxo de ar das vias aéreas. Este comprometimento canalicular (brônquico) que pode acontecer em determinadas doenças intersticiais através da inflamação e/ou fibrose peribronquiolar nas pequenas vias aéreas, chega a alterar a mecânica dinâmica do sistema respiratório. Há duas teorias que tentam justificar a limitação do fluxo de ar. A primeira e mais aceita é a da compressão dinâmica das vias aéreas, também conhecida como ponto de igual pressão. Nela, a justificativa é

Quadro 1. Fatores que Afetam a Complacência Pulmonar

Aspectos	Baixa Complacência	Alta Complacência
Volume alveolar	Baixa estatura	Pessoas altas, atletas e asma
Surfactante pulmonar	Síndrome da angústia respiratória aguda	
Pleural visceral	Paquipleuriz, asbestose	
Volume pulmonar	Estenose mitral, Insuficiência ventricular esquerda	Estenose pulmonar e hipóxia isocápica
Interstício pulmonar	Doenças fibrosantes	Asma, enfisema e idade

* Adaptado de Cotes JE, *Assessment and Application in Medicine, 5th, Blackwell Scientific, 1993.*

pelo conhecimento das variações de pressões intracaniculares durante o ato de respirar. Quando o pulmão está desinsuflado a pressão alveolar é sub-atmosférica e quando alcança a inspiração plena é igual à pressão atmosférica. Portanto, o fluxo de ar (propriedade física expressa em volume por unidade de tempo - L/s) é direcionado ao alvéolo. Durante a expiração haverá decréscimo pressórico gradual até novamente chegar à pressão alveolar anterior, quando, logicamente, o fluxo de ar será zero. Todavia, este modelo possui lógica perfeita para tubos rígidos, só que nos brônquios há variações de calibre dependentes da contratilidade muscular, espessamento bronquiolar e retenção de secreções. Assim, esta teoria acrescenta ao raciocínio físico a idéia de que o fluxo de ar depende da diferença entre a pressão alveolar (PA) e pressões pleurais (Ppl) por todo o sistema canalicular. Isto é, no início da expiração a PA é maior que a Ppl e, conforme haja progressão da expiração, a Ppl torna-se progressivamente maior, enquanto a PA diminui. Esta balança pressórica ocorre de forma independente em todo sistema canalicular. Há de se destacar que esta diferença da PA pela Ppl é a pressão transpulmonar, logo, quanto maior a pressão transpulmonar, maior será o fluxo de ar (5,6). Outro ponto relevante desta teoria é que o fluxo máximo de ar (V) se relaciona inversamente com a resistência das vias aéreas (R) acima do ponto de igual pressão (ajusante), $V = PA - Ppl / R$. Assim, por esta teoria sobre alternância de pressões no sistema brônquico, ocorre a cessação do fluxo de ar. Nas doenças que afetam o brônquio, haverá aumento da resistência das vias aéreas e diminuição da condutância, com limitação do fluxo de ar mais próxima da periférica do pulmão.

A outra teoria é baseada na limitação da propagação da velocidade das ondas pressóricas ao longo do brônquio. Isto é, a velocidade de propagação é proporcional à área seccional, que chega a 2000cm² na periferia pulmonar bem superior à observada nas áreas mais centrais, como na traquéia que tem área de 2,5cm², e com a elasticidade do brônquio. Portanto, quando a velocidade "linear" das moléculas de gás (do ar) igualar a velocidade de propagação da onda pressórica, ocorrerá cessação do fluxo de ar. Em ambas as teorias, a parada do fluxo de ar ocorrerá mais centralmente (próximo dos grandes brônquios) em grandes volumes pulmonares, e mais distalmente em pequenos volumes, este é o caso das doenças intersticiais (8).

Propriedades Elásticas do Tórax e de Todo o Sistema Respiratório

Nos pacientes com doença intersticial fibrosante há modificação da posição de equilíbrio da caixa torácica. Normalmente, a pressão de recolhimento terá a mesma magnitude, porém em direção oposta à pressão de recolhimento do parênquima pulmonar, aproximadamente 70% da CPT. Esta posição de equilíbrio corresponde à Capacidade Residual Funcional (CRF). Com as doenças intersticiais, há maior pressão de recolhimento pulmonar, a pressão elástica pulmonar fica maior, modificando a posição da CRF, diminuindo-a (9) (quadro 2).

A principal função do pulmão é a troca gasosa e, para tanto, o oxigênio deve transpor vários obstáculos até alcançar a hemoglobina. Inicialmente, pela diminuição dos volumes pulmonares (CPT e capacidade vital - CV) há mudanças na amplitude (volumes correntes - VC - menores) e na frequência respiratória (taquipnéia). Esta ingerência no ato de respirar se deve inicialmente às alterações da mecânica pulmonar. Este é, portanto, o fato gerador da doença restritiva e das posteriores alterações das concentrações dos gases sanguíneos.

Nas fases iniciais das doenças fibrosantes, a hipoxemia ocorre somente ao exercício (dessaturação ao exercício). Com a evolução da doença surgem, gradativamente, hipoxemia persistente e, em fases terminais, hipoventilação alveolar (hipercapnia). Portanto, a primeira manifestação na hemogasometria arterial é a hipocapnia que irá acompanhar a evolução clínica dos doentes com fibrose intersticial até a normalização da pressão parcial de dióxido de carbono e, finalmente a hipercapnia. A segunda alteração hemogasométrica é a hipoxemia, somente aos

Quadro 2. Principais Determinantes das Alterações da Mecânica Pulmonar nas Doenças Intersticiais

Pressão Elástica Pulmonar	Aumentada
Complacência Pulmonar	Diminuída
Elastância	Aumentada
Colágenos tipo I e III	Aumentados
Celularidade alveolar e intersticial	Aumentadas
Resistência das vias aéreas	Normal ou aumentada
Condutância das vias aéreas	Normal ou diminuída

* Ventilação, Perfusão e Transporte de Gases

esforços (aumento do fluxo sanguíneo capilar e recrutamento de novas áreas de perfusão, associadas ao menor tempo de contato da hemoglobina com o alvéolo) e, depois, perene (8). A diferença das pressões parciais dos gases é percebida nos quimiorreceptores periféricos, situados nos corpos carotídeos (principalmente) e aórticos, que respondem inicialmente às alterações de hipoxemia e, posteriormente, com mais intensidade, à hipercapnia. Os quimiorreceptores centrais situados no tronco cerebral são estimulados pelas alterações metabólicas (oscilações do pH no líquor).

Os receptores J (justa-capilar) que são não-mielinizados se situam no interstício pulmonar, promovendo aumento da ventilação pulmonar por estímulos aferentes provocados pela presença de composições diversas no interstício. Estas mudanças levam a modificações do modelo respiratório (9).

Com o espessamento intersticial, ou melhor, com a mudança dos componentes do interstício pulmonar, promovendo subversão da estrutura pulmonar, há a alteração da complacência pulmonar como um todo e, especialmente, nas unidades alvéolo-capilar. Isto promoverá diferentes ventilações pulmonares por região pulmonar, alterando a relação ventilação/perfusão (V/Q), que já não é uniforme. Algumas áreas se tornam mais rígidas e menos expandidas e outras, inicialmente, mais ventiladas. Assim, ocorre a intensificação da desigualdade da relação V/Q e, como consequência, levando a alterações hemogasométricas.

A desigualdade da relação V/Q é a principal justificativa da hipoxemia, mas o espessamento septal, levando ao "bloqueio" alvéolo-capilar, também pode ocorrer, bem como o *shunt* intrapulmonar e, em fases mais terminais da doença parenquimatosa, a hipoventilação alveolar. Portanto, há inserção de quase todos os fatores que diminuem a pressão parcial de oxigênio (8).

A capacidade de difusão passiva do gás é feita de uma região de alta concentração para outra de baixa concentração sempre que existir diferença na concentração. A difusão do gás através da barreira alvéolo-capilar pulmonar é diretamente proporcional à superfície de troca gasosa, coeficiente de difusão do gás, solubilidade do gás e às diferenças de pressões parciais do gás no alvéolo e no capilar, porém é inversamente relacionada à espessura da membrana alvéolo-capilar pulmonar. Esta última é que justifica a menor difusão de gases em pacientes com doença intersticial pulmonar (10).

Síndromes Restritivas

A definição de restrição é baseada na diminuição da CPT, valores inferiores a 80% do teórico. Isto acontece devido, principalmente, a diminuição do volume de ar mobilizável (CV). O volume de ar remanescente no parênquima pulmonar, o volume residual, permanece dentro da normalidade ou levemente diminuído. Assim, a CV é o dado espirométrico de maior relevância para o diagnóstico da síndrome restritiva (11).

Quadro 3. Universo das Síndromes Ventilatórias Restritivas

Órgãos e Sistemas	Doenças
Sistema Nervoso Central e Periférico	Tumores centrais, acidente vascular cerebral, hemorragia cerebral, síringomielia, malformação de Arnold-Chiari, polineurites (S. Guillain-Barré), Doença de Charcot-Marie-Tooth
Doenças Musculares	<i>Miastenia gravis</i> , poliomiosite, distrofia muscular, poliomielite, paralisia diafragmática uni ou bilateral, ataxia cerebelar, doenças do neurônio motor, desnutrição grave
Doenças da Caixa Torácica	Escoliose, toracoplastia, espondilite anquilosante, síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Morequio, <i>Pectus excavatum</i>
	Doenças Pleurais Derrame pleural, mesotelioma, empiema, paquipleuriz
Doenças do Parênquima Pulmonar	Fibrose pulmonar, tumores, pneumonias, pneumonectomia, sarcoidose, alveolite alérgica extrínseca, pneumoconioses, SARA, doenças do colágeno
Outras Situações	Gravidez, ascite, grandes tumores abdominais

A CPT irá sempre variar conforme a pressão elástica do pulmão, da parede torácica e da força muscular inspiratória. Desta forma, várias são as doenças que podem determinar a síndrome ventilatória restritiva (quadro 3). Outra característica das síndromes restritivas pulmonares é a proporcionalidade dos fluxos pulmonares. Assim, a doença pulmonar se apresenta com diminuição dos volumes (especialmente da CV) com fluxos pulmonares diminuídos ou normais, porém, se relacionados ao volume pulmonar, estarão aumentados.

As doenças restritivas originadas do parênquima pulmonar possuem diminuição das unidades alveolares e modificações do conteúdo intersticial (fibrose e inflamação). Neste contexto, o pulmão aumenta a sua pressão de recolhimento elástico, alterando o equilíbrio de forças do sistema respiratório, diminuindo a capacidade residual funcional. Todas estas alterações deslocam a curva pressão-volume para baixo e para a direita (8).

Nas doenças extrapulmonares restritivas não há, teoricamente, o aumento da pressão de recolhimento pulmonar e, desta forma, as alterações que comprometem o conteúdo do interstício pulmonar. Logo, a pressão de recolhimento pulmonar não se modifica, contudo, pode existir fraqueza muscular respiratória (doenças musculares) ou aumento da pressão de recolhimento da caixa torácica (doenças osteoarticulares). Então, nestes casos, as medidas das pressões inspiratórias (PI máx.) e expiratórias máximas (PE máx.) serão importantes (12).

A medida do ângulo de Cobb (AC), que é a medida do ângulo externo formado pelas linhas imaginárias traçadas sob a coluna na sua porção superior e inferior, quando existir a deformidade da coluna torácica, pode justificar o distúrbio ventilatório restritivo, se a angulação for maior que 60° (figura 1 e quadro 4) (13).

Figura 1. Fórmula que correlaciona o AC com a redução da CV.

$$CV (\%) = 87,6 - 0,338 \times AC$$

Doenças Intersticiais com Obstrução

Algumas doenças intersticiais possuem como característica o distúrbio ventilatório obstrutivo, o que parece um contra-senso. A gênese é a presença de doença no sistema brônquico devido ao espessamento da parede pela doença granulomatosa e/ou a retenção de ar nos cistos pulmonares, modificando o local primário do ponto de igual pressão e aumentando o volume de fechamento. A linfangioleiomiomatose possui um aspecto peculiar porque além dos cistos pulmonares há o estímulo proliferador e hiperplásico do músculo liso brônquico, causando verdadeiras estenoses brônquicas, limitando com precocidade o fluxo aéreo (14) (quadro 5).

Nos pacientes que se caracterizam pelo acometimento exclusivo do interstício (ex. induzida por drogas e sílica) que começam a apresentar distúrbios ventilatórios mistos, deve-se investigar a presença de doença bronquiolar (a bronquiolite obliterante) e/ou desenvolvimento de bronquiectasias (Síndrome de Sjogren, retocolite ulcerativa e Chron). A artrite reumatóide pode apresentar distúrbio ventilatório obstrutivo pela fibrose peribrônquica, inflamação da parede brônquica, infecções de repetição ou alterações das concentrações da enzima alfa 1 antitripsina. A esclerose sistêmica pode também apresentar síndrome obstrutiva pela atrofia da musculatura lisa brônquica, associada à fibrose peribrônquica, ou da parede brônquica (8).

Nos pacientes que apresentam distúrbios mistos, haverá a diminuição da CV, com aumento da CRF e

Quadro 4. Diferenciação das Síndromes Ventilatórias Restritivas

Doenças	CPT	VR	VR/CPT	Força muscular	DLCO
Parede torácica	diminuída aumentada ou discretamente diminuída	normal	normal	aumentada	normal
Parenquimatosa	diminuída	diminuída	diminuída	normal	diminuída
Pleural	diminuída	diminuída	diminuída	normal	normal
Neuromuscular	diminuída	diminuída	diminuída	diminuída	normal

do VR. Para se concluir com exatidão este distúrbio, deve-se realizar a aferição de todos os volumes.

Identificação Precoce da Doença Restritiva e a Gradação da Gravidade

Uma das primeiras alterações existentes é a da troca gasosa. Desta forma, os exames funcionais que permitem diagnosticar precocemente as mudanças gasométricas devem ser logo realizados, que são o teste de esforço padronizado em bicicleta ou esteira, com medida da oximetria de pulso e /ou da gasometria arterial em repouso e ao final do esforço muscular. Considera-se como variação significativa da saturação de O₂ quando houver dessaturação maior que 5% (15).

Deve-se também aferir o aumento do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio - P(A-a)O₂ - nas doenças restritivas. Como a pressão arterial de oxigênio (PaO₂) é obtida pela gasometria arterial, só falta a determinação da pressão alveolar de oxigênio (PAO₂). Através de fórmula matemática (figura 2) consegue-se determinar a PAO₂, sendo considerado valores normais até 10mmHg, em adultos, e até 35 mmHg, em idosos. Este método é considerado, por alguns autores, mais fidedigno. O P(A-a)O₂ medido no repouso e no exercício deve ser até 5mmHg, quando a diferença for maior que 15mmHg é extremamente provável a existência da doença intersticial(15).

Figura 2. Fórmula para determinação da PAO₂

$$PAO_2 = (PB - PH_2O) \times FiO_2 - PaCO_2 / R$$

PB= Pressão barométrica (760mmHg no nível do mar)

PH₂O= Pressão de vapor de água (igual a 47mmHg)

FiO₂ = Fração inspirada de oxigênio

R= coeficiente respiratório (normalmente de 0,8)

Outra medida útil é a aferição do espaço morto (VD/VT) que está aumentado nas doenças que aumentam ou interferem com a relação ventilação-perfusão (15). A espirometria possui a capacidade de diagnosticar a síndrome restritiva e serve como parâmetro de acompanhamento da evolução da doença pela medida da CV. Outros exames podem ser feitos precocemente como a medida da pressão de recolhimento elástico pulmonar e a CPT.

A capacidade de transferência (ou difusão) ao monóxido de carbono deve ser realizada em todas as doenças restritivas (figura 3).

A gravidade dos distúrbios restritivos pode ser relacionada pela CV, DLCO e pelo VO₂ no teste de esforço. No entanto, se preconiza primeiro a utilização da CV, por ser mais amplamente difundida e

possível definidora da síndrome restritiva quando os índices de obstrução estiverem dentro da normalidade (Índice de Tiffeneau e os fluxos), enquanto outros exames informam sobre a gravidade da doença com mais precocidade sem, contudo, definir a síndrome restritiva. A VO₂ é o parâmetro funcional que melhor se relaciona com a incapacidade física do paciente (15). Porém, nos trabalhos de Kelley e colaboradores e de Risk e colaboradores, a VO₂ somente estaria alterada quando a DLCO for menor que 60 ou 70%, respectivamente (17,18). Outro aspecto de relevância é que a gravidade da DLCO não se correlaciona bem com o estágio da doença (quadro 6). Em algumas doenças intersticiais, especialmente a sarcoidose, o paciente pode possuir redução acentuada dos volumes pulmonares com ou sem hipoxemia severa, mas com a DLCO reduzida discretamente. A presença de DLCO de moderada a acentuadamente reduzida com volumes pulmonares normais, pode sugerir doença intersticial associada a enfisema ou doença vascular (19) (quadro 7).

Sarcoidose

Na sarcoidose as alterações que são encontradas nos testes de função pulmonar estão relacionadas ao grau de acometimento do parênquima pulmonar visto pela radiografia de tórax, isto é, estágio 1 com 20% e o estágio 2 e 3 de 40 a 70%(20, 21). Porém, no trabalho de Carrington e colaboradores, a correlação das alterações das provas de função pulmonar é pequena quando somente há lesões granulomatosas (22). No entanto, o aumento da severidade e extensão da inflamação nas paredes alveolares, o espessamento da membrana alvéolo-capilar e a obliteração da arquitetura alveolar (23) levam a evidente piora da função pulmonar.

Os achados funcionais da sarcoidose possuem fraca correlação com achados patológicos (23) e melhor com a radiologia e os sintomas.

Quadro 5. Doenças intersticiais que Podem Cursar com Obstrução

Doenças granulomatosas: Sarcoidose, tuberculose, pneumonite de hipersensibilidade, beriliose

Doenças císticas: Linfangioleiomiomatose, granuloma eosinofílico, esclerose tuberosa, Pneumonia pelo *Pneumocystis carinii*

Doenças do colágeno: Artrite reumatóide e esclerose sistêmica

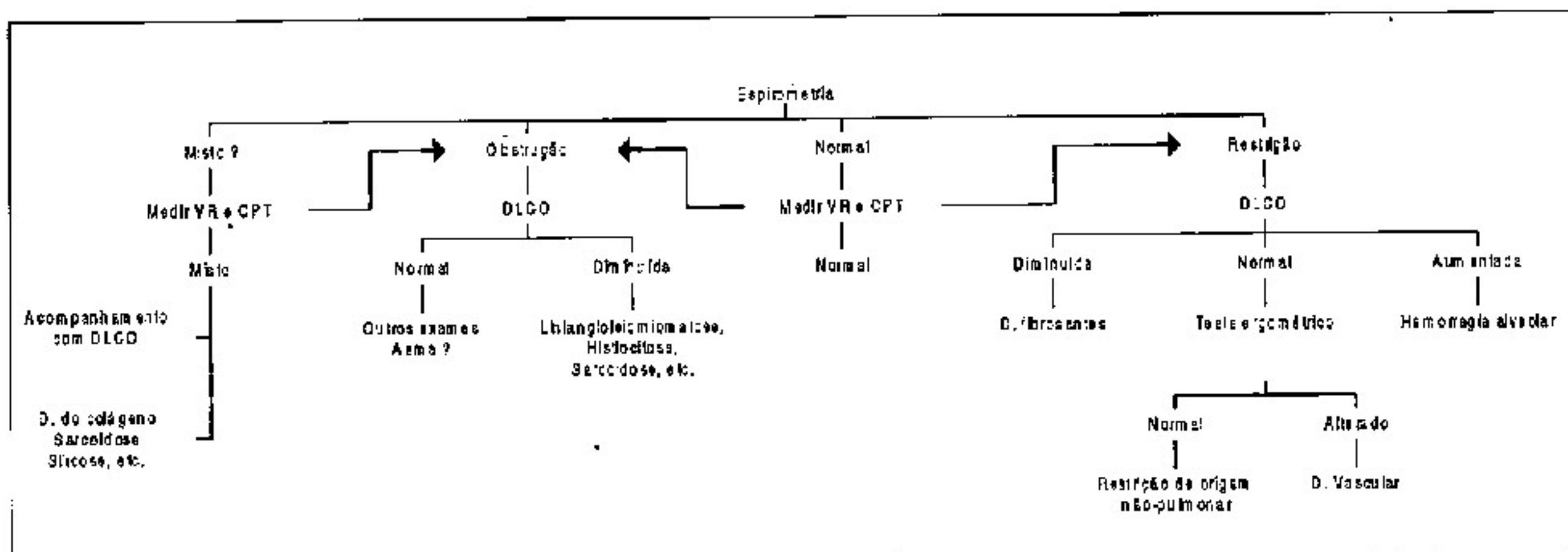


Figura 3. Algoritmo de diagnóstico das Doenças Intersticiais Pulmonares.

A espirometria é utilizada como primeiro método funcional para diagnosticar o distúrbio ventilatório, que pode ser restritivo, obstrutivo ou misto.

Com a tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR), utilizada no diagnóstico das doenças intersticiais, pode-se dizer que a visualização do infiltrado pulmonar pela TCAR denotará, em até 88%, alteração em um dos seguintes parâmetros: CV, DLCO e troca de gás (24).

A doença ventilatória restritiva é a mais comum nos pacientes com infiltrado pulmonar difuso, grau 2 e 3 radiológicos. A doença obstrutiva também parece ser extremamente freqüente. No trabalho de Harrison e colaboradores, realizado em 107 pacientes com sarcoidose, o distúrbio ventilatório obstrutivo foi o mais comum, mesmo na apresentação inicial da doença (25). Entretanto, este trabalho não foi validado por outros, possivelmente por utilizar critérios mais abrangentes no diagnóstico da obstrução, como o fluxo instantâneo. Um trabalho se contrapõe a este, é o multicêntrico de Gibson e colaboradores, no qual foram acompanhados 149 pacientes em tratamento com corticosteróides (26). A obstrução era mais comum nas fases precoces da sarcoidose do que nas fases destrutivas fibrosantes. Outros importantes da-

dos neste trabalho são: a DLCO foi o primeiro exame funcional a ser alterado; o tratamento com corticosteróides aumentou a CV, na média de 9%; e os pacientes da raça negra apresentavam mais obstrução que os da raça branca.

No trabalho de Dujic e colaboradores, a DLCO foi realizada em 41 pacientes não fumantes, antes e após o tratamento com esteróides (27). Os doentes que apresentavam o estágio 1 radiográfico possuíam aumento de 21% da DLCO e os com estágio 2 e 3 apresentavam diminuição de 11 a 27%. Este aumento foi justificado pela maior capacidade de difusão pela membrana (33%) e do volume do leito capilar (maior em aproximadamente 19%).

A capacidade ao exercício está alterada com freqüência no exercício. Em pacientes com doença severa, pode, se o espelho da limitação da mecânica ventilatória, porém, em pacientes com grau leve de doença a capacidade ao exercício máxima é reduzida, como também há ineficiente troca gasosa e reduzida VO_2 . Em alguns trabalhos como o de Sietsema e colaboradores, realizado em 23 pacientes, parte da anormalidade (30%) ocorrida no metabolismo do oxigênio é relacionada à disfunção cardíaca do ventrículo direito com diminuição do débito cardíaco, redução do conteúdo arterial e posterior déficit de extração (28).

Há ainda um grande ceticismo quanto à ajuda dos testes de função pulmonar na sarcoidose, devido à falta de sensibilidade dos exames funcionais em refletir as alterações patológicas na evolução da doença.

Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI)

Na FPI a mecânica pulmonar encontra-se alterada com redução da complacência e aumento da

Quadro 6. Gradação da DLCO

Gradação	DLCO (% do previsto)
Redução leve	80 - 61%
Redução moderada	60 - 41%
Redução acentuada	< 41%

Fonte: Morris AH, et al. *Clinical pulmonary function testing: A manual of uniform laboratory procedures*. 2ª ed. Salt Lake City, Intermountain Thoracic Society, 1975.

pressão de recolhimento elástico pulmonar. A menor complacência era inicialmente relacionada a uniforme rigidez de todos os alvéolos, contudo, a teoria mais atual é a relacionada à redução do número total de alvéolos funcionantes, provocados pelo seu preenchimento por células inflamatórias e/ou substituição por tecido fibroso. Desta forma, o distúrbio restritivo é, sem dúvida, o mais comum. Alguns estudos recentes têm demonstrado o comprometimento das pequenas vias aéreas bronquiolares por processos inflamatórios, no entanto não há evidência clara de distúrbios obstrutivos, podendo, isto sim, contribuir para piorar ainda mais a desigualdade da ventilação-perfusão.

A condutância específica das vias aéreas e o índice de Tiffenau encontram-se acima dos valores da normalidade. Isto ocorre devido ao calibre brônquico que está aumentado em relação ao volume pulmonar e à força de recolhimento elástico pulmonar. Desta forma, é bem visualizado na curva fluxo-volume o aspecto em forma de "bala de arma de fogo", no qual os fluxos instantâneos e o pico de fluxo são maiores do que o esperado, modificando o seu formato.

A CV é o parâmetro espirométrico utilizado como guia no tratamento e no prognóstico da doença. Alguns trabalhos inferem mau prognóstico e insucesso terapêutico quando a CV está menor que 60%. Outros trabalhos não conseguiram reproduzir estes achados. No trabalho de Robertson (29), a CPT não se correlacionou com o prognóstico, sobrevida ou histologia. A dificuldade de se espelhar na CPT ou CV, como critério de tratamento, justifica-se porque não há correlação com o processo inflamatório. Somente será conseguida esta relação quando existir praticamente apenas fibrose em toda a extensão pulmonar.

A gravidade da FPI possui maior correlação com a diferença alvéolo-arterial de oxigênio e com a DLCO. Em alguns estudos, a $P(A-a)O_2$ induzida pelo exercício consegue ter melhor correlação com as anormalidades histológicas do que a DLCO (29).

O teste de difusão ao monóxido de carbono é fundamental na FPI. Está quase sempre diminuído e quando estiver normal praticamente exclui o diagnóstico. Pode-se utilizar como índice de prognóstico, isto é, valores inferiores a 45% do esperado indicam taxa de mortalidade de 50% em 3 anos (30).

Na ergoespirometria, a gasometria pré-teste apresentará alcalose respiratória e o exame demonstrará diminuição do VO_2 , aumento do espaço morto (VD/VT), diminuição do pulso de O_2 e redução da VO_2 .

A severidade da gravidade da doença pulmonar se relaciona diretamente com a dessaturação de O_2 e inversamente com a CV e a DLCO (31).

Pneumonite por Hipersensibilidade

Na pneumonite por hipersensibilidade (PH) diagnosticada tardiamente ou cronicada, os aspectos funcionais são semelhantes à FPI. Assim, predomina o distúrbio ventilatório restritivo e alta pressão de recolhimento pulmonar. Existem trabalhos demonstrando que a redução dos fluxos é maior que a redução dos volumes, caracterizando a concomitância de doença obstrutiva (32), mas quando são realizados testes para verificar a doença nas pequenas vias aéreas, como o volume de fechamento e a condutância a montante, estes exames estarão dentro da normalidade (33).

A DLCO apresenta-se diminuída e está inversamente relacionada com o grau da efusão radiográfica. Os seus valores encontrados na DLCO são proporcionalmente maiores que os da FPI.

Bourke e colaboradores demonstraram em doentes com PH, não fumantes, que o distúrbio ventilatório predominante no contato inicial com fezes de pombos é a doença obstrutiva. Em alguns casos, a pressão de recolhimento pulmonar foi menor do que o esperado, indicando evolução para doença enfisematosa (33).

A mimetização da doença aguda com agentes inaláveis (os testes de hiper-reatividade brônquica

Quadro 7. Graduação da Gravidade da Síndrome Restritiva

Gravidade	CV(% do previsto)	CPT(% do previsto)
Leve	80-66%	80-66%
Moderada	65-51%	65-51%
Acentuada	<51%	<51%

Fonte: Morris AH, et al. *Clinical pulmonary function testing: A manual of uniform laboratory procedures*. 2ª ed. Salt Lake City, Intermountain Thoracic Society, 1975.

com agentes específicos) demonstram broncoconstrição, caracterizando doença obstrutiva (34).

Os pacientes com contato repetido ou doença destrutiva pulmonar possuem evolução pulmonar desfavorável, mesmo quando retirados do estímulo antigênico. Felizmente, quando diagnosticado precocemente e afastado do agente precipitador, grande parte dos pacientes apresenta recuperação da função pulmonar, porém este retorno pode demorar anos. A DLCO é o último exame a normalizar e o primeiro é o $P(A-a)O_2$ (35).

Pneumoconioses

Asbestose

Na asbestose, o comprometimento pulmonar e intersticial torna esta doença mais complexa. Normalmente, o distúrbio é restritivo, com dificuldades na troca gasosa. Há uma grande diferença da doença para a FPI: exames como a medida da CV e da DLCO possuem melhor relação com a doença vista na radiografia de tórax, e esta com a incapacidade física (36). A TCAR ajudou a justificar com mais antecedência a piora da difusão e da CV (37), e colaborou para demonstrar a importância destes exames, já que antes da era da TC havia, em alguns casos, incompatibilidade radiográfica (RX normal) e funcional (teste de função alterados). Vários estudos têm identificado com clareza a correlação de doença pulmonar (intersticial e alveolar) pelo RX e TC com o deterioramento da troca gasosa e dos volumes pulmonares (38). Alguns achados ainda devem ser melhor esclarecidos, como por que os pacientes com placas pleurais ou espessamento pleural têm associado doença canalicular ou brônquica? Kilburn e Warsan demonstraram, em seu estudo, maior queda da relação VEF1/CVF quando havia maior exposição ao asbesto. Logo, quanto mais grave for o aspecto radiográfico, maior será a possibilidade de existir doença obstrutiva associada à doença restritiva (39).

Silicose

Na sílica, por ser extremamente fibrogênica, o distúrbio ventilatório restritivo é demonstrado em estágios mais precoces da doença e as anormalidades da troca gasosa (aumento do espaço morto, dessaturação ao exercício) são logo encontradas no início da doença (40). A DLCO também se relacionou com a gravidade da doença radiográfica.

Na silicose complicada, o distúrbio restritivo é precocemente encontrado, com comprometimento funcional claramente mais grave. Há, nestes

pacientes, existência de obstrução brônquica funcional e áreas de enfisema pela TCAR (40).

Doença do Colágeno

Lupus Eritematoso Sistêmico (LES)

No LES a primeira alteração existente é a diminuição ou aumento da DLCO, ocorrendo em até 80%. A doença restritiva é infreqüente, mas justifica-se pelo derrame pleural ou espessamento, atelectasias, fraqueza muscular ou pela pneumonite lúpica. O aumento da DLCO irá ocorrer quando existir sangramento na árvore pulmonar (hemorragias alveolares) (41).

Gibson e colaboradores estudaram 30 pacientes com lupus, identificando relação inversa entre o coeficiente de difusão e o volume pulmonar. Quanto menor o volume pulmonar, reduzido por processos extrapulmonar, maior seria o coeficiente de difusão pulmonar. Desta forma, sempre é necessário o estudo das pressões respiratórias máximas. A miopatia generalizada ou a miosite diafragmática, sem ou com o uso de corticosteróides, a fibrose frênica e a atelectasia laminar, levando a mudanças da força frênica, podem justificar estes achados (42).

Artrite Reumatóide (AR)

A alteração dos testes de função pulmonar na artrite reumatóide ocorre em aproximadamente 40 a 50% dos pacientes. Em alguns trabalhos, demonstra-se a precocidade da função pulmonar em diagnosticar com antecedência as anormalidades da função pulmonar antes que imagens radiográficas apareçam. Quando existir doença intersticial periférica, derrame pleural, hipertensão pulmonar ou nódulos, notadamente, costuma ocorrer alteração da função pulmonar. O comprometimento funcional pode ser tanto obstrutivo quanto restritivo (43). A espirometria pode apresentar diminuição dos fluxos expiratórios e diminuição da CV. DLCO pode estar diminuída. Quando o aspecto tomográfico sugerir doença semelhante à FPI, a DLCO será o primeiro exame a estar alterado. Com o seguimento do paciente, outras anormalidades da espirometria compatíveis à síndrome restritiva aparecerão. Há casos de doença restritiva com radiologia normal. Nestes casos, atribui-se à doença músculo-esquelética ou ao espessamento pleural a alteração funcional. Gorini e colaboradores estudaram a força muscular (PI máx) em 15 pacientes com AR, encontrando diminuição em nove destes (44). Neste trabalho, os pacientes que usavam

corticóide por longo tempo tinham menores valores de PI máx. Contudo, não se pode atribuir ao uso prolongado de corticosteróides a queda da PI máx, porque a doença naqueles pacientes era considerada grave. A bronquiolite obliterante, que pode ocorrer nos pacientes com AR, mostra-se pela espirometria com diminuição dos fluxos expiratórios, obstrução intratorácica generalizada e sem resposta broncodilatadora. A CPT está aumentada, com diminuição da DLCO e coeficiente de difusão normal. Nestes casos, está associada ao tratamento com penicilamina e, mesmo em raros casos, à AR sem a utilização de medicamentos.

Esclerose Sistêmica Progressiva (ESP)

O padrão da espirometria é da doença restritiva. Em estudos de autópsia de pacientes que tinham ESP, quase todos apresentavam fibrose pulmonar, mesmo os que apresentavam radiografia torácica normal. Este estudo data de 1968, antes do advento da TC, assim, novas correlações devem ser realizadas (40). O aspecto funcional é semelhante à FPI, porém Wells e colaboradores verificaram que o prognóstico da doença é melhor do que o da FPI.

A síndrome restritiva com DLCO e KCO diminuídas se constitui nos parâmetros funcionais mais comuns da ESP. O espessamento da parede alveolar e dos vasos sanguíneos, a fibrose intersticial e do sistema vascular, além da vasoconstrição hipóxica, são justificativas para a diminuição da difusão. A DLCO menor que 50% do esperado também parece estar relacionada à menor sobrevida (45). A indução do fenômeno de Raynaud tem mostrado a concomitância da redução transitória da DLCO.

A doença obstrutiva caracterizada pelo IT baixo também foi encontrada por Colp e colaboradores, mas a relação de obstrutivos era demonstrada com significância maior entre os fumantes do que nos não fumantes (46).

A grave doença cutânea no tórax e no abdômen está associada com a doença restritiva, mas mesmo nestes pacientes é evidenciado aumento da pressão de recolhimento pulmonar.

Outras Doenças do Colágeno

A Síndrome de Sjögren pode estar associada à AR e ESP com manifestações funcionais da síndrome restritiva e diminuição da DLCO. A evolução da doença com bronquiectasias pode significar a existência da limitação dos fluxos expiratórios.

A dermatopolimiosite apresenta, com frequência, distúrbio ventilatório restritivo com déficit da difusão. Em alguns casos, a doença é proveniente da diminuição da força muscular ou mesmo da doença parenquimatosa semelhante à FPI.

Conclusão

Os testes de função pulmonar são úteis no diagnóstico, tratamento e prognóstico das doenças intersticiais. A quase totalidade apresenta síndrome restritiva como principal achado funcional mas, com frequência, encontramos doença obstrutiva isolada ou associada à restrição. Em alguns casos, a prova de função pulmonar serve como estaca para o diagnóstico, como na linfangioleiomiomatose, na qual a obstrução dos fluxos, a presença de cistos pulmonares difusos e hidroquilotórax limitam a procura de outros diagnósticos diferenciais. Vários trabalhos estão aparecendo com a ergoespirometria, e nos permitirão compreender melhor o metabolismo aeróbico e anaeróbico das doenças intersticiais. Todavia, a espirometria, DLCO e hemogasometria são, ainda, os principais exames que permitem justificar os achados clínicos encontrados. Logo, devem ser realizados de forma seriada, dependendo da gravidade clínica, para ajudar na modulação ao tratamento abrangente e específico da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Crapo JD, Barry BE, Gerh P, Bachofen M. Cell numbers and cell characteristics of the normal lung. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 332-337.
- 2-Gibson GJ, Pride NB. Lung distensibility: The static pressure-volume curve of the lungs and its use in clinical assessment. *Br J Dis Chest* 1976; 70: 143-184.
- 3-Van Golde IMG, Tatenberg JJ, Robertson B. The pulmonary surfactant system: Biochemical aspects and functional significance. *Physiol Rev* 1988; 68: 374-455.
- 4-Costa CH. A matrix extracelular nas pneumopatias intersticiais difusas: Uma análise histoquímica. Tese. Universidade Federal Fluminense, 1995.
- 5-Mead J, Turner JM, Macklem PT, Little JB. Significance of the relationship between lung recoil and maximum expiratory flow. *J Appl Physiol* 1967; 22: 95-108.
- 6-Mead J. Respiratory flow limitation: A physiologist's point of view. *Fed Proc* 1980; 39: 325-336.
- 7-Dawson SV, Elliot EA. Wave-speed limitation on expiratory flow - A unifying concept. *J Appl Physiol* 1997; 43: 498-515.

- 8-Tavares JL, Jansen JM. *Pneumopatias Intersticiais Difusas*. 1ed. Rio de Janeiro: Livraria Atheneu, 1990.
- 9-Cherniack NS, Pack AP. Control of ventilation. In: Fishman AP. *Pulmonary Diseases and Disorders*. 3rd ed. Mc Graw-Hill, 1998:163-176.
- 10-Crapo RO, Morris AH. Standardized single breath normal values for carbon monoxide diffusing capacity. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123:185-189.
- 11-Morris AH, Kanner RE, Crapo RO, Gardener RM. *Clinical pulmonary function testing: A manual of uniform laboratory procedures*. 2d ed. Salt Lake City: Intermountain Thoracic Society, 1984.
- 12-Black LF, Hyatt RE. maximal static respiratory pressures in generalized neuromuscular disease. *Am Rev Respir Dis* 1971; 103:641-650.
- 13-Johnson BE, Westgate Hd. Methods of predicting vital capacity in patients with thoracic scoliosis. *J Bone Joint Surgery* 1970; 52: 7.
- 14-Kitachi M, Nishimura K, Itoh H, Izumi T. Pulmonary lymphangiomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:527-533.
- 15-Marcinuk DD, Gallagher CG. Clinical exercise testing in interstitial lung disease. In: Weisman IM, Zeballos RJ. *Clinical in Chest Medicine. Clinical Exercise Testing*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1994; 15 (2):287-301.
- 16-Stover DE, Greene RA, Gargliardi AJ. The use of simple exercise test for the diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1343-1346.
- 17-Kelley MA, Panettieri RA, Krupinsky AV. Resting single-breath diffusing capacity as a screening test for exercise-induced hypoxemia. *Am J Med* 1986; 80: 807-812.
- 18-Risk C, Epler Gr, Gaensler EA. Exercise alveolar-arterial oxygen pressure difference in interstitial lung disease. *Chest* 1984; 85: 69-74.
- 19-Bradvick I, Wollmer P, Blom-Bulow B. Lung mechanics and gas exchange during exercise in pulmonary sarcoidosis. *Chest* 1991; 99: 572-578.
- 20-Hillerdal G, Nou E, Osterman K. Sarcoidosis: Epidemiology and prognosis. A 15-year European study. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:29-32.
- 21-Neville E, Walker NA, James DG. Prognostic factors predicting the outcome of sarcoidosis: An analysis of 818 patients. *Q J Med* 1983; 208:525-533.
- 22-Carrington CB, Gaensler EA, Mikus Jp. Structure and function in sarcoidosis. *Ann NY Acad Sci* 1976; 278: 265-282.
- 23-Lynch III JP, Kazerooni EA, Gay SE. Pulmonary sarcoidosis. In: Sharma OP. *Clinics in Chest Medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1997; 18 (4):755-786.
- 24-Moller DR. Systemic Sarcoidosis In: Fishman AP. *Pulmonary Diseases and Disorders*. 3rd ed. Mc Graw-Hill, 1998: 1055-1068.
- 25-Harrison BDW, Shaylor JM, Stokes TC, Wilkes AR. Airflow limitation in sarcoidosis- a study of pulmonary function in 107 patients with newly diagnosed disease. *Respir Med* 1991; 85: 59-64.
- 26-Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF, et al. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment. *Thorax* 1996; 51: 238-247.
- 27-Dujic Z, Tocilin J, Eterovic D. Increased of lung transfer factor in early sarcoidosis. *Respiratory Medicine* 1995; 89:9-14.
- 28-Sietsema KE; Kraft M, Ginzton L, Sharma OP. Abnormal oxygen uptake responses to exercise in patients with mild pulmonary sarcoidosis. *Chest*; 102: 838-845.
- 29-Robertson HT. Clinical application of pulmonary function and exercise tests in the management of patients with interstitial lung disease. *Semin Respir Crit Care Med* 1994;15:1-9.
- 30-Chinet T, Jaubert F, Dusser D. Effects of inflammation and fibrosis on pulmonary function in diffuse lung fibrosis. *Thorax* 1990; 45:675-678.
- 31-Epler GR, Saber FA, Gaensler EA. Determination of severe impairment in interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121:647-659.
- 32-Sansores R, Perezpadilha R, Paré PD, Selma M. Exponential analysis of lung pressure-volume curve in patients with chronic pigeon breeders lung. *Chest* 1992; 101:1352-1356.
- 33-Bourke SJ, Cater R, Anderson K. Obstrutive airways disease in non-smoking patients with pigeon fancier's lung. *Clin Exp Allergy* 1989;19:629-632.
- 34-Hargreave FE, Pepys J. Allergic respiratory reactions in birdfanciers provoked by allergen inhalation provocation tests. *J Allergy Clin Immunol* 1972; 50:157-173.
- 35-Kokkarinen JJ, Tuklainen HO, Terho EO. Recovery of pulmonary function in farmer's lung: a five year follow up study. *Am Ver Respir Dis* 1993; 147:793-796.
- 36-Bader ME, Bader RA, Teristein AS, Selikoff IJ. Pulmonary function in asbestosis: serial tests in a long-term prospective study. *Ann NY Acad Sci* 1965; 132: 291-405.

- 37-Staples CA, Gamsu G, Ray CS, Webb WR. High resolution computed tomography and lung function in asbestos-exposed workers with normal chest radiographs. *Am Ver Respir Dis* 1989;139:1502-1508.
- 38-Miller A, Lillis R, Godbald J, et al. Relationship of pulmonary function to radiographic interstitial fibrosis in 2611 long-term asbestos insulators: an assessment of International Labour Office profusion score. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:263-270.
- 39-Kilburn KH, Warsaw RH. Abnormal lung function associated with asbestos disease of the pleura, the lung and both: a comparative analysis. *Thorax* 1991; 46: 33-38.
- 40-Gibson GJ. *Clinical tests of respiratory function*. 2nd. London: Chapman & Hall Medical 1996, 223-247.
- 41-Andonopoulos AP, Constantopoulos SH, Galanopolou, et al. Pulmonary function of non smoking patients with systemic lupus erythematosus. *Chest* 1984;94: 312-315.
- 42-Gibson GJ, Edmunds JP, Hughes GRV. Diaphragm function and lung involvement in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1977;63:926-932.
- 43-Banks J, Banks C, Cheong B. An epidemiological and clinical investigation of pulmonary function and respiratory symptoms in patients with rheumatoid arthritis. *Q J Med* 1992; 85:795-806.
- 44-Gorini M, Ginanni R, Spinelli A, et al. Inspiratory muscle strength and respiratory drive in patients with rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:289-294.
- 45-Wells AU, Cullinan P, Hansel DM, et al. Fibrosis alveolitis associated with systemic sclerosis has a better prognosis than lone cryptogenic fibrosis alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:1583-1590.
- 46-Colp C, Riker J, Williams MH. Serial changes in lung function in scleroderma and idiopathic interstitial lung disease. *Arch Intern Med* 1973;132:506-515.

Cintilografia Pulmonar nas Doenças Intersticiais Difusas

Scintigraphy in Interstitial Lung Disease

Léa Mirian Barbosa da Fonseca (*), Carmelindo Maliska (**)

Introdução

Por suas características morfológicas e funcionais, o interstício pulmonar é sede de importantes processos vitais e, ao mesmo tempo, encontra-se exposto a agressões as mais variadas, tanto por agentes veiculados pelo ar inspirado – através do epitélio alveolar – como por doenças sistêmicas – através dos capilares que atravessam todo o interstício (1).

As doenças pulmonares intersticiais difusas (DID) fazem parte de um grupo diversificado de doenças do trato respiratório baixo, caracterizada por inflamação crônica do parênquima pulmonar, que envolve, primeiramente, as estruturas alveolares e, segundo todas as evidências disponíveis, a alveolite é a manifestação mais precoce das DID (1). Segundo Crystal e cols. (2), a patogênese das DID, independentemente da etiologia ser ou não conhecida, parece seguir o mesmo modelo, passando pelo estágio de alveolite, que causa a desorganização das unidades alvéolo-capilares e resulta num final comum: a destruição de estruturas tais como alvéolos, bronquíolos terminais e capilares pulmonares.

No adulto, dois terços das DID são de etiologia conhecida, enquanto que na criança a maioria delas não se conhece a causa, sendo inclusive incomuns. As DID mais freqüentes na infância são as infecções respiratórias virais, o refluxo gastroesofágico, a fibrose pulmonar idiopática, hemosiderose, pneumonia eosinofílica, pneumonites associadas a SIDA etc (3).

O processo inflamatório se caracteriza por infiltrado celular persistente no interstício e no es-

paço intra-alveolar, representado, predominantemente, por linfócitos, macrófagos e polimorfonucleares. Provavelmente, os oxidantes liberados pelos neutrófilos e macrófagos exercam um papel dominante na agressão parenquimatosa. O potencial de reparação tecidual das vias aéreas inferiores, no sentido de manter a arquitetura pulmonar, pode levar, ao invés de reparação, ao surgimento de lesão tecidual com fibrose (1).

Sendo as DID caracterizadas pelo binômio "inflamação - fibrose" é importante ressaltar que a fase inicial da atividade inflamatória - a alveolite - está diretamente relacionada com a possibilidade de reversão do processo, geralmente, às expensas da terapêutica instituída, enquanto que, na fase terminal de fibrose inativa, o processo inflamatório é irreversível (1). A Medicina Nuclear tem recursos extremamente importantes na avaliação do paciente com DID, destacando-se o estudo pulmonar com citrato de ⁶⁷Gálio (⁶⁷Ga), de grande valor como índice basal no estadiamento destas disfunções pulmonares intersticiais, junto com outros radiofármacos como o ^{99m}Tc-DTPA, para a avaliação da ventilação e determinação da taxa de depuração pulmonar, principalmente, na fibrose pulmonar idiopática, na alveolite alérgica extrínseca, na pneumoconiose, tuberculose e outras doenças granulomatosas e, também, as do colágeno.

Cintilografia Pulmonar com Citrato de ⁶⁷Gálio

O ⁶⁷Ga é empregado na pesquisa de processos inflamatórios em geral e representa uma ferramenta muito eficiente no diagnóstico de alveolite, servindo

* Prof. Titular de Medicina Nuclear do Departamento de Radiologia/FM-UFRJ

** Médico do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho/UFRJ.

como alternativa não invasiva ao lavado broncoalveolar.

O ^{67}Ga tem sido usado por vários autores (4,5) para detecção precoce de pneumonite intersticial, associada com certos medicamentos, tais como a bleomicina etc. Na sarcoidose é amplamente utilizado como um recurso adicional no diagnóstico e na avaliação da resposta ao tratamento, suplantando a radiografia do tórax e os testes de função pulmonar.

O ^{67}Ga , uma vez no compartimento vascular, liga-se, inicialmente, à transferrina e posteriormente, a lactoferrina que é absorvida pelos neutrófilos, sendo, desta forma, transportado ao foco inflamatório, neste caso, os alvéolos (5).

A captação do ^{67}Ga pelas glândulas salivares e lacrimais, principalmente na sarcoidose, fornece uma imagem na incidência anterior de crânio, denominada "panda" (fig. 1a) e, a intensa acumulação bilateral pelos linfonodos para e infra-hilares (estágio 1), na incidência anterior de tórax, simula a letra lambda, por isso é chamada de forma "lambda" (fig. 1b e 1c). Esta distribuição do ^{67}Ga é um sinal quase patognômico da sarcoidose (6).

A captação no pulmão deste radionuclídeo depende da extensão da inflamação granulomatosa frequentemente associada com infiltração do parênquima pulmonar (estágio 2, fig. 2). O mecanismo de captação parece estar relacionado a atividade dos macrófagos e dos linfócitos T e B em oposição as células epiteliais que produzem um excesso de enzima conversora de angiotensina (ECA). Esta enzima costuma estar em níveis elevados nos pacientes com sarcoidose ativa, não tratada, e por isso tem sido amplamente utilizada, juntamente com o lavado

broncoalveolar, no acompanhamento da atividade da doença.

Autores como Gupta e cols. (7), Klech e cols. (8) e Köhn e cols. (9) compararam as dosagens da ECA com a captação pulmonar do ^{67}Ga e demonstraram ser este último mais sensível para esse fim. Além disso, não encontraram nenhuma correlação entre os níveis de ECA e a resposta terapêutica da sarcoidose.

O estudo com ^{67}Ga , quando usado apropriadamente, tem valor na monitoração da terapia informando a melhora do quadro pulmonar, mostrando áreas acaptantes, que no estudo basal captavam o radionuclídeo, quando os achados radiográficos podem não manifestar mudanças em relação ao estudo inicial.

Foi também descrita uma boa correlação entre o número de linfócitos (<25%) no lavado broncoalveolar e a baixa captação do ^{67}Ga na avaliação de sarcoidose inativa. Além disso, a cintilografia com ^{67}Ga pode demonstrar a extensão do envolvimento nodal (10).

Alguns autores (11,12) enfatizaram o uso da quantificação da captação do ^{67}Ga nos pulmões para melhor avaliar a atividade da doença. No entanto, na sarcoidose, devido a distribuição heterogênea das lesões, torna-se difícil a distinção entre um nódulo ativo e uma captação difusa de igual intensidade (fig.2). Além disso, o fígado costuma ser o órgão de referência, assim como o ombro e região lombar mais recentemente (12) já foram usados, havendo uma variação significativa de um paciente para outro, dependendo dos níveis de transferrina e lactoferrina no sangue.

No granuloma eosinofílico ou histiocitose X, a captação do ^{67}Ga não é tão intensa nem tão peculiar como na sarcoidose. O estudo com este radionuclídeo geralmente mostra uma captação difusa em ambos os pulmões, sendo mais esparsas nas bases. O comprometimento ósseo da doença, principalmente em crianças, pode ser facilmente demonstrado no estudo com ^{67}Ga (13).

Na fase inflamatória aguda da fibrose idiopática, se há intensa captação do ^{67}Ga , pode-se esperar melhora significativa com a instituição terapêutica, enquanto a radiografia do tórax tem valor duvidoso no estadiamento da atividade da doença no curso da terapia. Vários autores encontraram boa correlação com o grau de celularidade alveolar e intersticial na biópsia, com a contagem de neutrófilos no lavado broncoalveolar na fase inflamatória da fibrose idiopática (14).

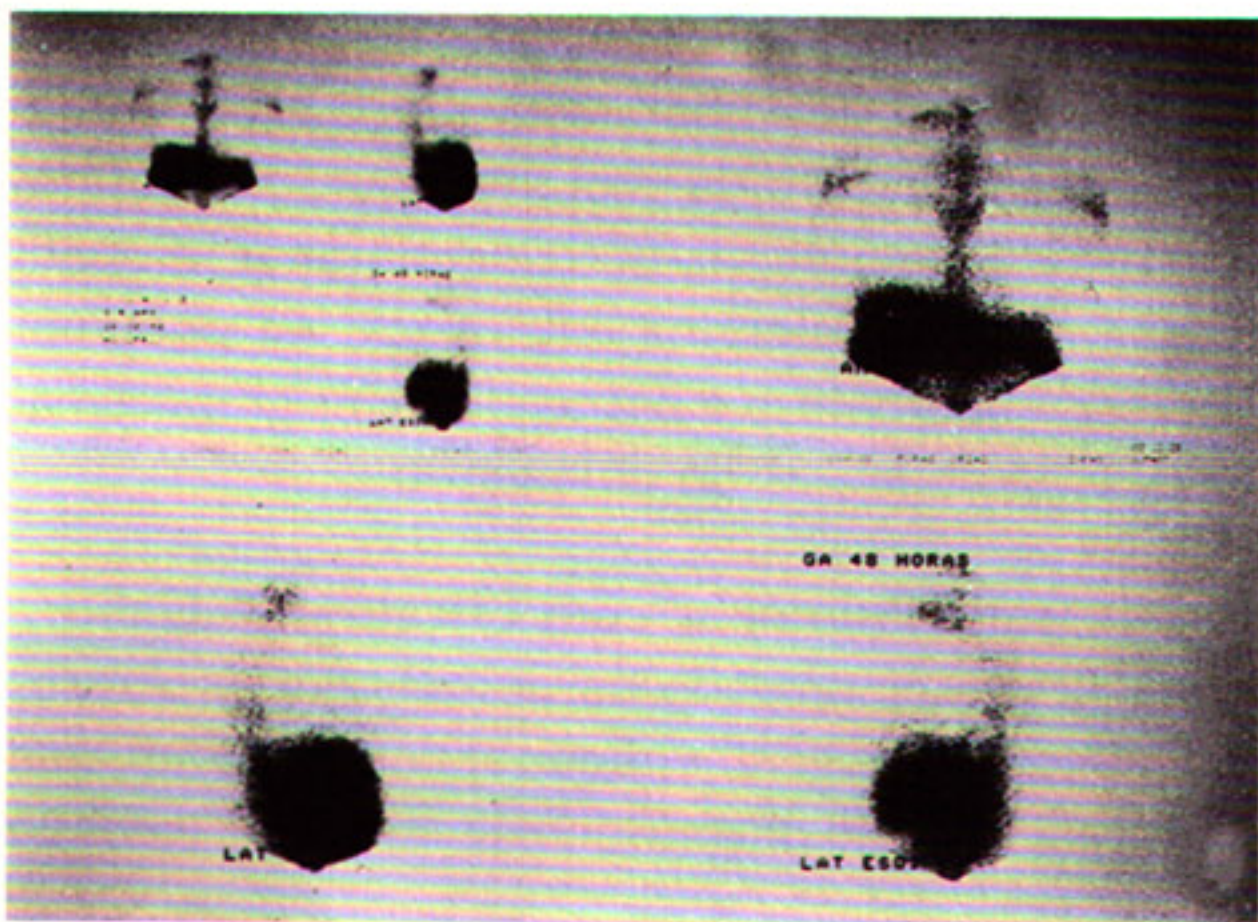


Fig. 1 - Imagens de ^{67}Ga na sarcoidose (estágio 1); 1a - aspecto "panda", 1b - aspecto "lambda" na incidência anterior, 1c - incidência posterior do tórax.

Segundo Witt e cols. (4), ao investigarem 105 pacientes com DID associadas às desordens do tecido conjuntivo, através dos testes de função respiratória, da radiografia de tórax, cintilografia com ^{67}Ga , tomografia computadorizada e lavado broncoalveolar, comprovaram que este último foi o melhor método para especificar o tipo de alveolite, assim como os aspectos prognósticos da doença. Geralmente, na tomografia computadorizada observam-se áreas de forma reticular misturadas com tecido normal, principalmente, subpleural e dorsal e no estágio final, após vários anos de repetidos episódios de alveolite aguda ou dano alveolar difuso, pode-se observar espaços císticos denominados "favos de mel". A cintilografia com ^{67}Ga , nesta mesma fase de alveolite fibrosa, evidencia a mesma distribuição periférica, inferior e dorsal das lesões inflamatórias ativas, traduzidas por intensa captação nestas regiões e deve ser usada com um sensível indicador de atividade da doença (fig.3).

Na esclerose sistêmica progressiva, o aspecto em favo de mel pode aparecer na área central do pulmão com uma forma triangular típica bem demonstrada na cintilografia com ^{67}Ga , em incidência posterior (14).

Importante salientar que, no lúpus eritematoso sistêmico, quando o comprometimento pulmonar não cursa com fibrose, o estudo com ^{67}Ga é quase sempre negativo. Intensa captação difusa do ^{67}Ga , provavelmente, é sugestiva de infecção ou linfoma. O estudo com ^{67}Ga também é negativo na broquiolite obliterante e em estágios finais da polimiosite, da síndrome de Sjögren (fig.4), quando instalada intensa fibrose pulmonar (13).

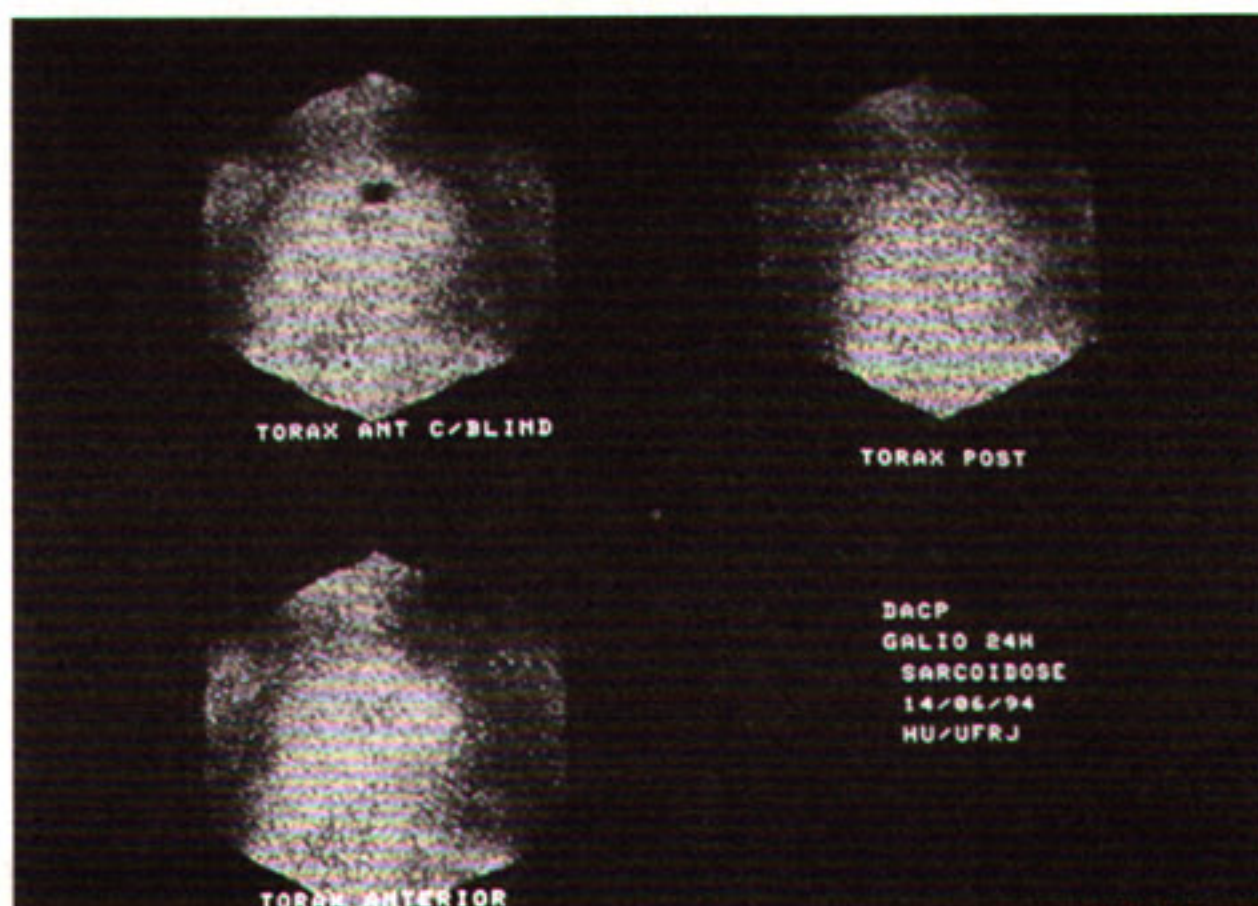


Fig. 2 - Imagens de ^{67}Ga na sarcoidose no estágio 2. Incidências anterior e posterior do tórax mostrando o envolvimento do parênquima pulmonar.

Nas pneumoconioses, o estudo com ^{67}Ga é importante na avaliação da atividade e da progressão destas doenças que ainda não têm um tratamento específico. Vale a pena ressaltar que a patogênese da beriliose é muito diferente de outras pneumoconioses, sendo sistêmica, e envolve uma resposta imune com formação do granuloma. Na fase aguda, a radiografia de tórax pode evidenciar opacidade bilateral difusa, refletindo o dano alveolar. A cintilografia com ^{67}Ga mostra todo o pulmão captando este radionuclídeo e pode-se observar a reação sistêmica ao berílio pela captação, também, pela medula óssea.

Apesar dos achados negativos, na radiografia de tórax, nos casos de alveolite alérgica extrínseca, a cintilografia com ^{67}Ga pode mostrar intensa e difusa captação na fase precoce da reação inflamatória (13).

Na paracoccidiodomicose o ^{67}Ga pode ser captado de forma difusa pelo processo inflamatório intersticial provocado pelo paracocco (fig. 5).

Captação pulmonar difusa do ^{67}Ga em pacientes sob tratamento imunossupressor, geralmente, deve-se pensar em infecção oportunista por *Pneumocystis carinii*. Este gérmen é responsável pela maioria das infecções pulmonares em pacientes com SIDA. Deve-se lembrar, também, já que estamos nos referindo à SIDA, que no Sarcoma de Kaposi não há captação de ^{67}Ga .

A cintilografia com citrato de ^{67}Ga também é muito útil para detecção de atividade da tuberculose. Lai e cols. (15) compararam ^{67}Ga e tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) em pacientes com cultura de escarro negativa.

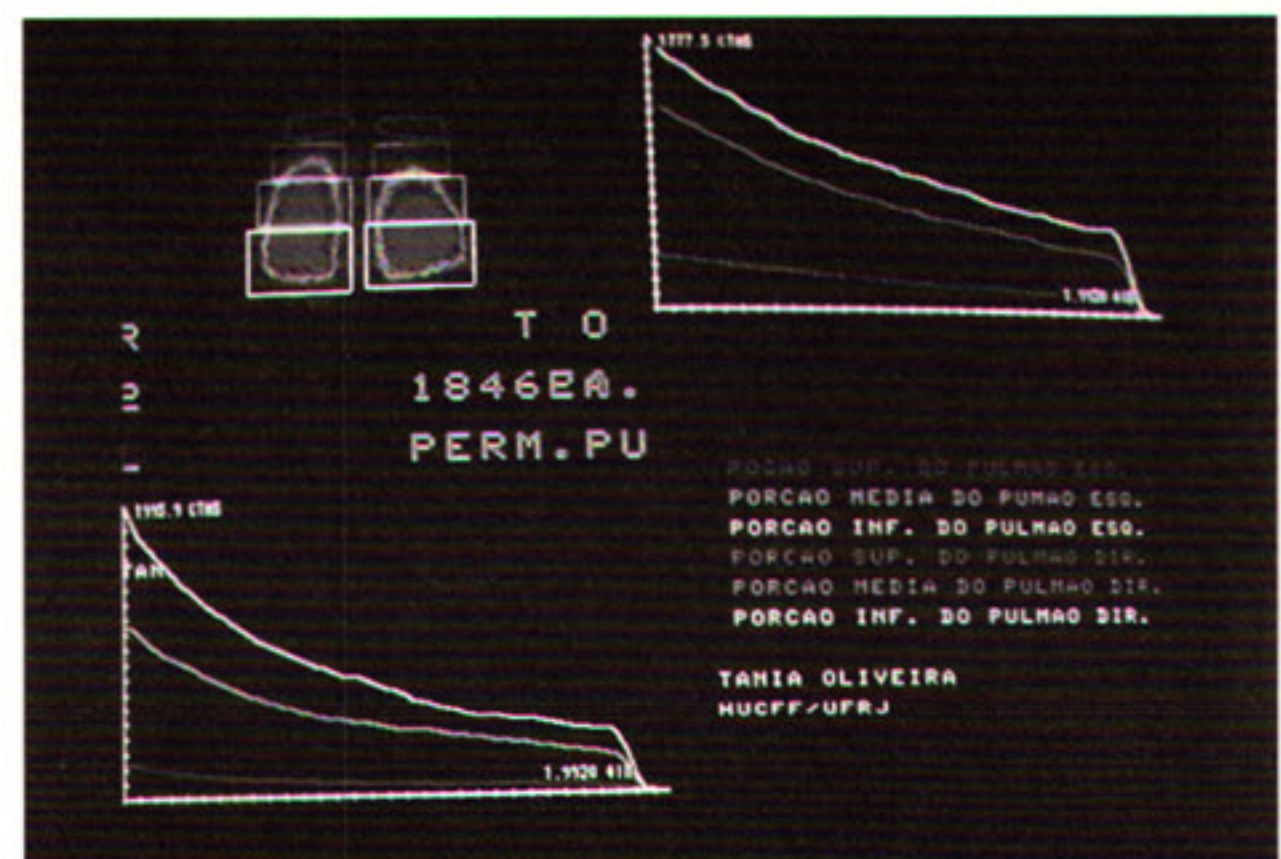


Fig. 3 - A cintilografia com ^{67}Ga na fase de alveolite fibrosa, de uma paciente com lupus eritematoso, evidencia distribuição periférica e inferior das lesões inflamatórias ativas, traduzidas por intensa captação na base do pulmão direito.

Encontraram para o estudo com ^{67}Ga 100% de sensibilidade e 83% de especificidade, enquanto que, na TCAR com lesões centrolobulares foi de 93% e 100%, respectivamente. Esses autores concluíram que ambos os métodos foram importantes para determinar atividade da doença.

Cintilografia com $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$

A partir de 1996, começaram a surgir publicações na literatura (16) demonstrando o uso do Sestamibi marcado com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$), radiofármaco utilizado na avaliação da perfusão miocárdica, para detecção e acompanhamento dos pacientes com tuberculose ativa, como complemento das técnicas de rotina. Em 24 pacientes, 22 (92%) mostraram captação do $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$, sendo dois destes com tuberculose miliar. Um número maior de pesquisas deve ser realizada, principalmente, nas DID, visando a estabelecer a utilidade deste radiofármaco.

Cintilografia com $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$

Por sua espessura extremamente delgada, a barreira alvéolo-capilar é excelente meio de separação entre ar alveolar e sangue, permitindo de forma rápida e eficiente a troca dos gases respiratórios e dificultando, em condições de higidez, a passagem das partículas hidrossolúveis em suspensão no ar alveolar (17). Porém, quando o epitélio pulmonar se encontra lesado, mesmo por alterações mínimas da membrana, pode ocorrer redução da permeabilidade da barreira alvéolo-capilar aos gases respiratórios, e au-

mento da permeabilidade às partículas em suspensão (17,18).

Na avaliação da permeabilidade alvéolo-capilar, emprega-se, sob a forma de aerossol, o complexo $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ (ácido dietileno triamino pentacético ligado ao $^{99\text{m}}\text{Tc}$); através da detecção da redução da quantidade de aerossol pulmonar em função do tempo. A taxa de depuração pulmonar do radioaerossol de DTPA, por passagem para o sangue através da barreira alvéolo-capilar, constitui um índice da permeabilidade epitelial pulmonar e, em indivíduos hígidos, é de aproximadamente 1% por minuto. Foi introduzida em 1977, por Rinderknecht e cols. (19), como método de avaliar alterações na permeabilidade epitelial pulmonar. Não há alteração da taxa de depuração pulmonar no edema pulmonar cardiogênico na DPOC em ex-fumantes e na asma brônquica, por outro lado, ela é baixa na leucemia linfocítica crônica, na discinesia ciliar primária (18). Os primeiros estudos foram realizados em pacientes com fibrose pulmonar idiopática que demonstraram aumento da depuração do $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$, seguido por vários estudos em colagenoses (fig. 6), sarcoidose e pneumoconiose, na síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA), chegando às seguintes conclusões (13):

- a) A depuração pulmonar com $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ é muito sensível na detecção de lesões intersticiais pulmonares. A sensibilidade diagnóstica é maior que a radiografia do tórax, os testes de difusão e as medidas de gasometria arterial.

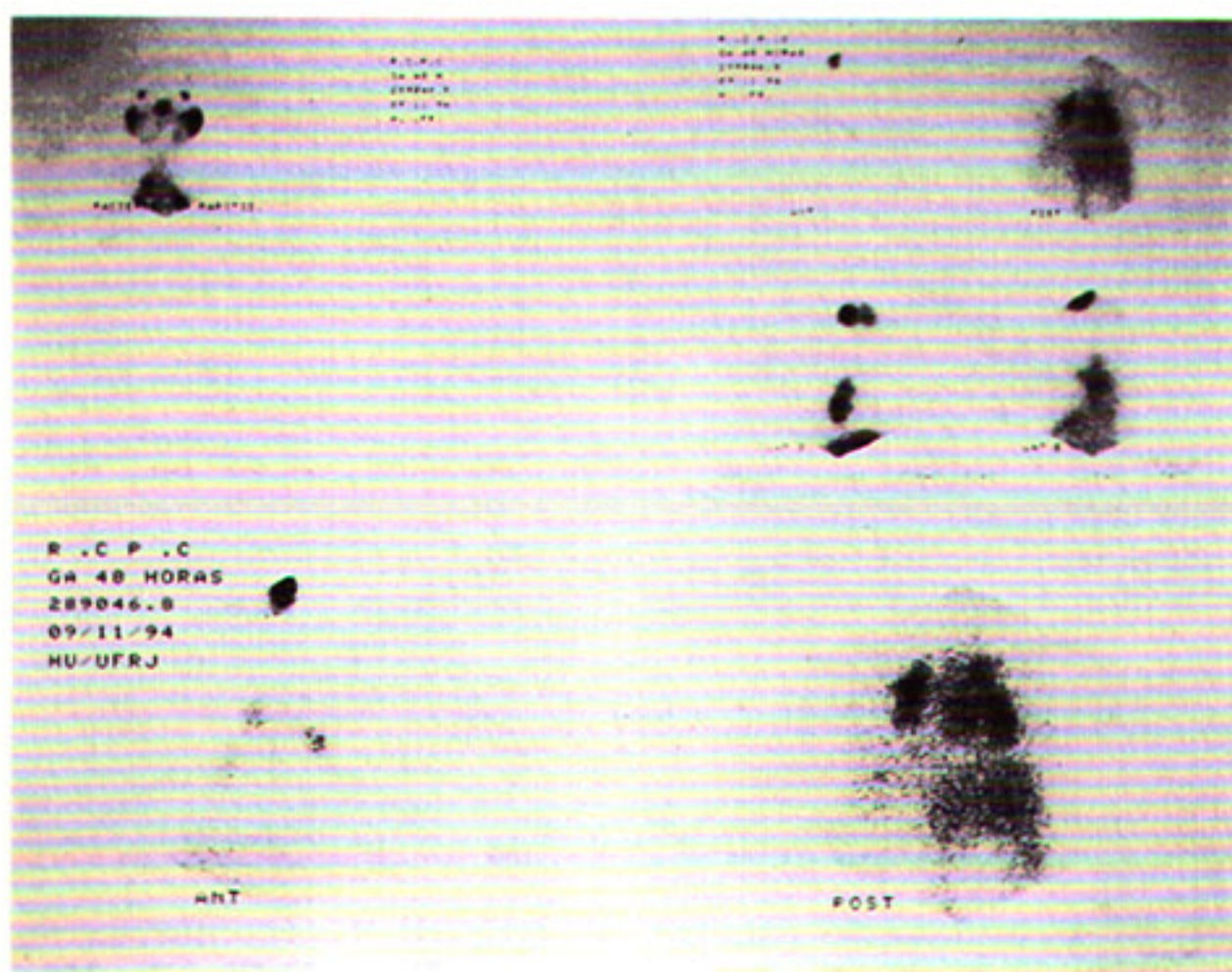


Figura 4 - Paciente com síndrome de Sjögren, com intensa fibrose pulmonar. Cintilografia com ^{67}Ga é negativa.



Figura 5 - Paciente com paracoccidiodomicose. Imagens com ^{67}Ga mostram intensa captação difusa em ambos os pulmões. Havia também sinovite em joelho direito, provocada pelo paracocco, que capta, intensamente, o ^{67}Ga .

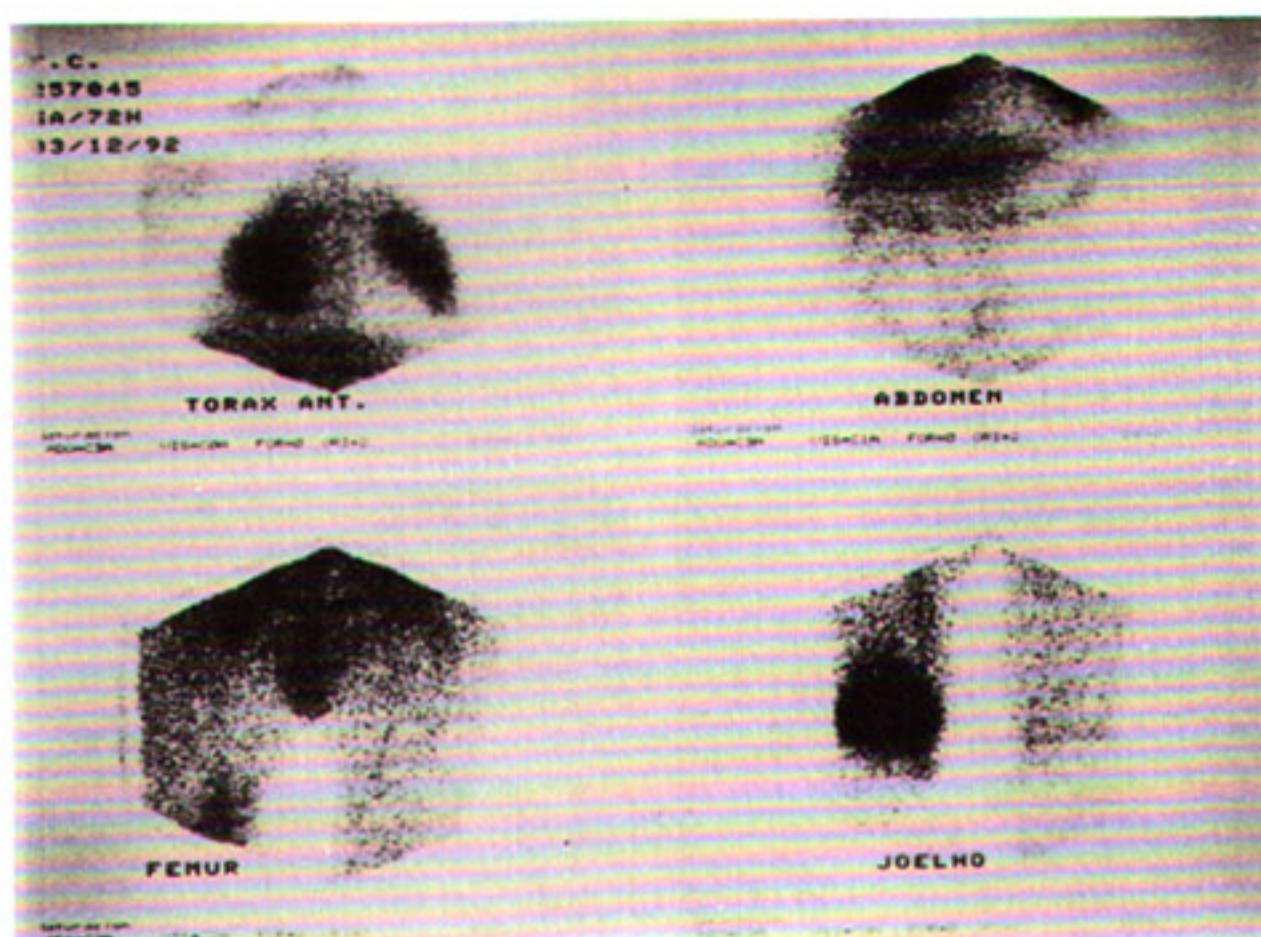


Figura 6 - Estudo da depuração pulmonar com ^{99m}Tc -DTPA em uma paciente com lúpus eritematoso, com fibrose em ápice do pulmão direito.

- b) No entanto, como a depuração pulmonar está aumentada em diversas DID, em fumantes e variadas doenças pulmonares, este teste não tem especificidade quanto a etiologia da doença.
- c) Por outro lado, como alterações na depuração pulmonar com ^{99m}Tc -DTPA podem ser observadas ainda na ausência de sintomas ou sinais clínicos e radiológicos, isto permite a identificação precoce da etiologia das lesões por métodos mais invasivos.

O estudo da depuração pulmonar com ^{99m}Tc -DTPA é particularmente interessante em pacientes com SIDA. Os resultados podem estar alterados ainda no estágio de alveolite linfocítica, tendo os resultados correlacionados de forma satisfatória com a contagem absoluta dos linfócitos, particularmente, nas infecções por *Pneumocystis carinii* (13).

Cintilografia com ^{67}Ga e o Estudo da Depuração Pulmonar com ^{99m}Tc -DTPA

Observam-se na DID de etiologias variadas que o estudo com ^{67}Ga conjugado ao ^{99m}Tc -DTPA pode ser útil na identificação precoce da atividade da doença, assim como auxiliar no diagnóstico diferencial. No caso, por exemplo, da fibrose pulmonar idiopática e a esclerodermia em fase inicial, uma captação pulmonar difusa, bilateral, com área central mais intensa de captação do ^{67}Ga , associada a altos valores da depuração regional com ^{99m}Tc -DTPA correspondente, é mais característico de fibrose pulmonar idiopática, considerando que a distribuição pulmonar do ^{67}Ga na

esclerodermia tem características bem diferentes da primeira (20).

Nas pneumoconioses, principalmente na berilose, o estudo da depuração pulmonar com ^{99m}Tc -DTPA pode revelar o comprometimento acentuado através do aumento biexponencial na taxa de depuração deste radiofármaco, associada à intensa captação do ^{67}Ga .

A radiografia de tórax convencional não é capaz de acompanhar a evolução das DID e a tomografia computadorizada mostra excelente resolução na identificação precoce do processo inflamatório (alveolite), que permite a intervenção com terapêutica adequada na tentativa de impedir a evolução para a fibrose e conseqüente deterioração da função respiratória (21). No entanto, o estudo com ^{67}Ga , juntamente com o lavado broncoalveolar, devem ser usados como indicadores sensíveis da atividade da doença e, quando associados a medida da depuração pulmonar com ^{99m}Tc -DTPA, ajudam na monitoração da terapêutica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Tavares JL, Jansen JM. Pneumopatias intersticiais difusas. Rio de Janeiro-São Paulo: Livraria Atheneu Editora, 1990.
- 2-Crystal RG, Bitterman PB, Rennard DI, Hance AJ, Keogh BA. Interstitial lung diseases of unknown cause. Disorders characterized by chronic inflammation of the lower respiratory tract. N Engl. J Med 1984; 310: 154-166, 235-244.
- 3-Vangveeravong M, Schidlow DV. Interstitial lung diseases in children: a review. J Med Assoc Thai 1995 Mar; 78(3): 145-156.
- 4-Witt C, Dorner T, Hiepe F, Borges AC, Fietze I, Baumann G. Diagnosis of alveolitis in interstitial lung manifestation in connective tissue diseases: importance of late inspiratory crackles, ^{67}Ga scan and bronchoalveolar lavage. Lupus 1996 Dec; 5(6): 606-612.
- 5-Tsan MF. Mechanism of gallium-67 accumulation in inflammatory lesions. J Nucl Med 1985; 26: 88-92.
- 6-Sulavik SB, Spencer RP, Weed DA, Shapiro HR, Shiue ST, Castriotta RJ. Recognition of distinctive patterns of Gallium-67 distribution in sarcoidosis. J Nucl 1990; 31: 1909-1914.
- 7-Grupta RG, Bekerman C, Sicilian L, Opparil S, Pinsky SM, Szidon JP. Gallium-67 citrate scanning and serum angiotensin converting enzyme levels in sarcoidosis. Radiology 1982; 144: 895-899.

- 8-Kleeh H, Köhn H, Kummer F, Mostbeck A. Assessment of activity in sarcoidosis. *Chest* 1982; 82: 732-738.
- 9-Köhn, Kleeh H, Mostbeck A, Kummer F. Gallium-67 scanning for assessment of disease activity and therapy decisions in pulmonary sarcoidosis in comparison to chest scintigraphy, serum ACE and blood T-lymphocytes. *Eur J Nucl Med* 1982; 7: 413-416.
- 10-Baughman RP, Fernandez M, Bosken CH, Mantil J, Hurtubise P. Comparison of Gallium-67 scanning, bronchoalveolar lavage and serum angiotensin-converting enzyme levels in pulmonary sarcoidosis. *Am R Respir Dis* 1984; 129: 676-681.
- 11-Van Unnik JG, van Royen EA, Alberts C, van der Schott JB. A method of quantitative gallium-67 scintigraphy in the evaluation of pulmonary sarcoidosis. *Eur J Nucl Med* 1983; 8: 351-353.
- 12-Bourguet P, Delaval PH, Herry JY Direct quantitation of thoracic Gallium-67 uptake in sarcoidosis. *J Nucl Med* 1986; 1550-1556.
- 13-Diot P, Baulieu L, Lemarié E. Nuclear medicine and lung diseases. Paris, France. Springer-Verlag Editora, 1993.
- 14-Grenier P, Valeyre D, Cluzel P, Brauner MW, Lenoir S, Chastang C. Chronic diffuse infiltration lung disease: assessment of diagnostic value of chest radiography and high-resolution CT. *Radiology* 1991; 179: 123-132.
- 15-Lai FM, Lian CK, Paramsothy M, George J. The role of 67gallium scintigraphy and high resolution computed tomography as predictors of disease activity in sputum smear-negative pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997 Dec;1(6): 563-569.
- 16-Onsel C, Sonmezoglu K, Camsari G, et al. Technetium-99m-MIBI scintigraphy in pulmonary tuberculosis. *J Nucl Med* 1996 Feb; 37(2): 233-238.
- 17-Coates G, O'Brodovich H. Measurements of pulmonary epithelial permeability with ^{99m}Tc-DTPA aerosol. *Semin Nucl Med* 1986;16: 275-284.
- 18-Barreto SS, Dalcin PTR, Marroni BJ, Rocha PM. Avaliação da permeabilidade epitelial pulmonar através da taxa de depuração pulmonar do ^{99m}Tc-DTPA. *J de Pneumol* 1994 Set; 20(3): 133-140.
- 19-Rinderknecht J, Krauthammer M, Uszler LM, Taplin G, Effros R. Solute transfer across the alveolar-capillary membrane in pulmonary fibrosis. *Am Respir Dis* 1977;115-156.
- 20-Maliska C, Fonseca LMB, Maliska CM, Marinho JCA, Wolosker S, Lima JE, et al. Depuração pulmonar de Aerossóis de ^{99m}Tc-DTPA na Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica e em Pneumopatias Intersticiais Difusas. Anais do VI Congresso Geral de Energia Nuclear, Rio de Janeiro (Editado em CD ROM), 1996: 4 páginas.
- 21-Ferreira-Neto AL, Marchiori E, Capone D, Mogami R. Aspectos da tomografia computadorizada de alta resolução na sarcoidose. *Radiol Bras* 1996; 29: 317-324.

Radiologia das Pneumopatias Intersticiais Difusas

Radiologic in Interstitial Lung Diseases

Domenico Capone (*), Roberto Mogami (**),
Armando Leão Ferreira Neto (**), Edson Marchiori (***)

O Uso da Imagem no Diagnóstico das Pneumopatias Intersticiais Difusas

Do ponto de vista radiográfico, as pneumopatias intersticiais difusas continuam sendo o maior desafio diagnóstico, tanto para o clínico quanto para o radiologista. Neste grupo de doenças é fundamental a integração entre as especialidades que abrangem as doenças torácicas.

Não obstante o significativo avanço que a tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) permitiu, não se pode abordar esse complexo tema sem antes tecer algumas considerações sobre o histórico das doenças intersticiais antes do advento da TCAR. É lógico que o centro das atenções nesta longa trajetória é a radiografia simples do tórax.

Inúmeras são as dificuldades a transpor quando se analisa uma radiografia com doença difusa do pulmão. *In limine*, devemos sempre considerar:

- dificuldade conceitual
- fase em que a doença é surpreendida
- enorme lista de possibilidades diagnósticas das mais diversas etiologias, entre as quais se destacam as doenças infecciosas, ocupacionais, imunológicas, medicamentosas, tumorais ou mistas.

A dificuldade conceitual restringe-se à terminologia utilizada na descrição das alterações radiográficas e tem gerado controvérsias desde a primeira tentativa de se classificar o tipo de infiltrado encontrado. O que é intersticial para alguns é alveolar para outros e vice-versa. Na verdade, essas dificuldades conceituais são antigas. Até o início da década de 50 não existiam critérios radiológicos definidos no diagnóstico diferencial das doenças

intersticiais, utilizando-se apenas o termo genérico "pulmão miliar" na definição dos infiltrados (1). A confusão era tanta que alguns médicos mais radicais sugeriam até mesmo abandonar ou não considerar a análise da radiografia simples como etapa da avaliação diagnóstica.

A partir de 1964, com os trabalhos de Scadding (2, 3), houve uma tendência a se valorizar o tipo de apresentação radiológica dos infiltrados pulmonares. Merecem destaque os clássicos trabalhos de Felson (4), em 1979, sugerindo os termos "doença intersticial" e "do espaço aéreo", baseado em fundamentos histopatológicos. Tal conceito, no entanto, longe de unificar opiniões, esbarrou numa série de dificuldades, suscitando ainda as seguintes dúvidas:

- inúmeras doenças comprometem, na verdade, ambos os compartimentos (alveolar e intersticial), dependendo da fase evolutiva em que é surpreendida;
- número significativo de casos não encontra correlação anátomo-patológica com os achados radiográficos;
- o grau de comprometimento de cada compartimento, na mesma doença, varia de paciente para paciente.

A partir destas controvérsias, McCloud e cols (5) sugerem avaliação radiográfica mais abrangente dos infiltrados pulmonares difusos e propõem um novo sistema de descrição, tendo como base a classificação das pneumoconioses adotada pela Organização Internacional do Trabalho e União Internacional Contra o Câncer (ILO/UC), com algumas modificações. Este autores introduziram na classificação original da ILO/UC um novo grupo de opacidades

* Professor Assistente de Pneumologia da UERJ; Chefe do Setor de Radiodiagnóstico do Instituto de Doenças do Tórax da UFRJ.

** Professor Assistente de Radiologia da UERJ.

*** Professor Titular de Radiologia da UFF e Coordenador dos cursos de pós-graduação em Radiologia da UFRJ.

que denominaram padrão x, y e z (retículo-nodular), um padrão em vidro fosco (alveolar), a avaliação da gravidade do enfisema e a observação da presença de linfonodomegalias hilares. Utilizando estes dados, estudaram 365 pacientes com doença difusa do pulmão, cujo diagnóstico foi comprovado por biópsia, observando que:

- houve correspondência entre o diagnóstico radiológico e histológico em 50% dos casos quando duas hipóteses foram feitas;
- ao incluírem uma terceira hipótese, verificaram que o diagnóstico tinha sido mencionado em 78% dos casos;
- observaram ainda que houve concordância entre os observadores em 70% na avaliação do tipo de opacidade e na extensão da doença.

Além de todas estas dificuldades até aqui mencionadas, surge outra mais, representada pela possibilidade de doença intersticial frente a uma radiografia de tórax dentro dos limites normais. Epler e cols (6) e Gaensler e cols (7) avaliando, respectivamente, 458 e 502 pacientes com doença intersticial comprovada pela histologia, encontraram 9.6 e 16% de exames radiográficos normais.

Não obstante os óbices apresentados, continuamos considerando a análise da radiografia simples como etapa fundamental no diagnóstico das doenças pulmonares difusas. Obviamente, a radiografia não deve ser interpretada isoladamente, mas dentro de um contexto clínico-epidemiológico.

A seguir, sumarizamos os principais dados radiográficos das doenças pulmonares difusas, valorizando primordialmente o tipo de infiltrado, sua distribuição predominante e a presença de alterações associadas:

Infiltrados pulmonares

Alveolares	Intersticiais
nódulos com 7-12mm	nódulos menores, entre 3-6mm
limites mal definidos	limites bem definidos
coalescem precocemente	coalescem tardiamente ou não o fazem
presença de alveograma distribuição assimétrica (quando simétrica, o aspecto é em asa de borboleta)	ausência de alveograma distribuição simétrica
Volume pulmonar mantido	redução volumétrica
	faveolamento
	linhas A, B e C de Kerley

* ver figuras 1a, 1b e 2

Principais causas de opacidades alveolares difusas

tuberculose pulmonar
hemorragia pulmonar (vascular)
pneumonite de aspiração
proteínose alveolar
pneumonia eosinofílica crônica
infecções difusas
linfoma
edemas pulmonares
carcinoma bronquiolar
síndrome de angústia respiratória do adulto (SARA)

* ver figuras 3a, 3b, 4a e 4b

Principais causas de infiltrados intersticiais retículo-nodulares que predominam nos terços superiores

doença	imagens associadas
silicose	linfonodos mediastinais e hilares calcificados, hiperinsuflação
tuberculose	lesões cavitárias
sarcoidose	linfonodomegalias hilares e paratraqueal direita
granuloma eosinofílico	imagens areolares, lesões líticas no esqueleto

* ver figuras 5 e 6

Principais causas de infiltrados intersticiais retículo-nodulares que predominam nos terços médios

doença	imagens associadas
sarcoidose	linfonodos hilares e paratraqueal direito
paracoccidiodomicose	áreas de fibrose e hiperinsuflação das bases
pneumocistose	cistos; vidro fosco

* ver figuras 7, 8 e 9

Principais causas de infiltrados intersticiais retículo-nodulares que predominam nos lobos inferiores

doença	imagens associadas
fibrose pulmonar idiopática	redução volumétrica; faveolamento
colagenoses	derrame pleural (lupus); hipotonia esofágica (esclerodermia)
asbestose	placas e calcificações pleurais
hemossiderose	calcificações parenquimatosas
linfangite carcinomatosa	derrame pleural; linha B de Kerley

* ver figuras 10 e 11

Principais causas de infiltrados intersticiais micronodulares

Infiltrado micronodular
tuberculose miliar
histoplasmose
sarcoidose
granuloma eosinofílico
silicose
pneumonias virais
metástases micronodulares (exemplo: tumor de tireóide)

Tomografia Computadorizada de Alta Resolução (TCAR)

Deixando de lado a prática impressionista que somos obrigados a adotar quando avaliamos uma radiografia de tórax com infiltrado pulmonar difuso, podemos avançar um pouco mais e mergulhar num campo complementar, de maior certeza e segurança, representado pela tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR). Inúmeros trabalhos demonstram a superioridade da TCAR sobre a radiografia simples e a própria tomografia computadorizada convencional, na avaliação das doenças intersticiais pulmonares (8, 9, 10, 11, 12, 13, 14). É fácil entender esta superioridade. A obtenção axial dos cortes elimina o efeito somatório da superposição das estruturas torácicas, além de possibilitar a quantificação da atenuação dos raios-x que atravessam a estrutura em estudo. Esta quantificação nada mais é do que uma verdadeira seleção dos pontos formadores de uma imagem, dispostos em linhas e colunas arranjadas espacialmente por um computador em forma de matriz quadrada. Estes dados, somados a outros aspectos técnicos representados pela espessura de corte até 2mm, reconstrução da imagem com filtros especiais, algoritmo de alta frequência e diminuição do campo de visão (FOV), caracterizam a técnica de alta resolução que permite demonstrar com nitidez as estruturas muitas vezes mal definidas ou completamente invisíveis na radiografia simples, alcançando lesões da ordem de 0.2mm.

A excelente resolução espacial da TCAR possibilita a visualização de detalhes anatômicos como o lóbulo pulmonar secundário, além de caracterizar os compartimentos intersticiais e os padrões de acometimento do interstício proporcionados por cada doença.

O lóbulo pulmonar secundário é definido como sendo a menor porção do pulmão envolvida por tecido conjuntivo, e consiste da união de 3 a 5 ácinos, sendo separado parcialmente de outro lóbulo por um tecido conjuntivo chamado septo interlobular. No septo interlobular passam as veias pulmonares periféricas e vasos linfáticos. O lóbulo pulmonar secundário tem configuração poliédrica e é melhor identificado na periferia do pulmão (esquema 1 e 2). Em geral, apenas poucos e finos septos interlobulares são identificados numa TCAR de um indivíduo normal.

De acordo com Webb, Müller e Naidich (13), a TCAR permite responder algumas questões básicas a respeito da existência ou não de doença pulmonar, possibilita informações relacionadas à fase da doença (se aguda ou crônica), avalia o melhor local para biópsia pulmonar e fornece ainda relevantes informações a respeito da evolução após a instituição da terapêutica.

Com relação aos critérios diagnósticos propriamente ditos, lançamos mão da mesma semiótica radiológica utilizada na avaliação da radiografia simples. Uma vez comprovada a existência de alterações, devemos, a princípio, definir o padrão tomográfico dominante considerando sua distribuição e a presença de alterações associadas, tais como envolvimento pleural, mediastinal ou ósseo.

O padrão tomográfico relaciona-se com o tipo de imagem predominante. É definido com base nas alterações fundamentais observadas na TCAR, quais sejam: linhas (reticular), nódulos, cistos, vidro fosco e consolidação alveolar. Uma vez definido o padrão dominante, passamos a analisar a distribuição das alterações encontradas tendo como base a subdivisão do interstício pulmonar proposta por Weibel (esquema 3), a saber:

- interstício periférico - composto pelo tecido conjuntivo que se estende sobre a superfície do pulmão, por baixo da pleura visceral, penetrando-a e constituindo os lóbulos secundários;
- parenquimatoso ou septal - formado pelo interstício que envolve os alvéolos e capilares dentro do lóbulo secundário;
- axial - é o interstício formado por fibras que circundam o feixe broncovascular central.

A importância de sistematizar a distribuição das alterações tomográficas segundo a subdivisão do interstício pulmonar tem valor prático inquestionável, restringindo as possibilidades di-



Fig. 1a



Fig. 1b →

Fig 1a e b - Radiografia de tórax em PA e perfil esquerdo evidenciando infiltrado alveolar caracterizado por nódulos acinares, confluentes, mal delimitados e assimétricos. Percebe-se em alguns nódulos acroacinograma. Notar pequena cavidade no lobo superior esquerdo (seta). Tuberculose pulmonar. (Gentileza do Prof. Roberto Bravo de Souza, IDT - UFRJ)

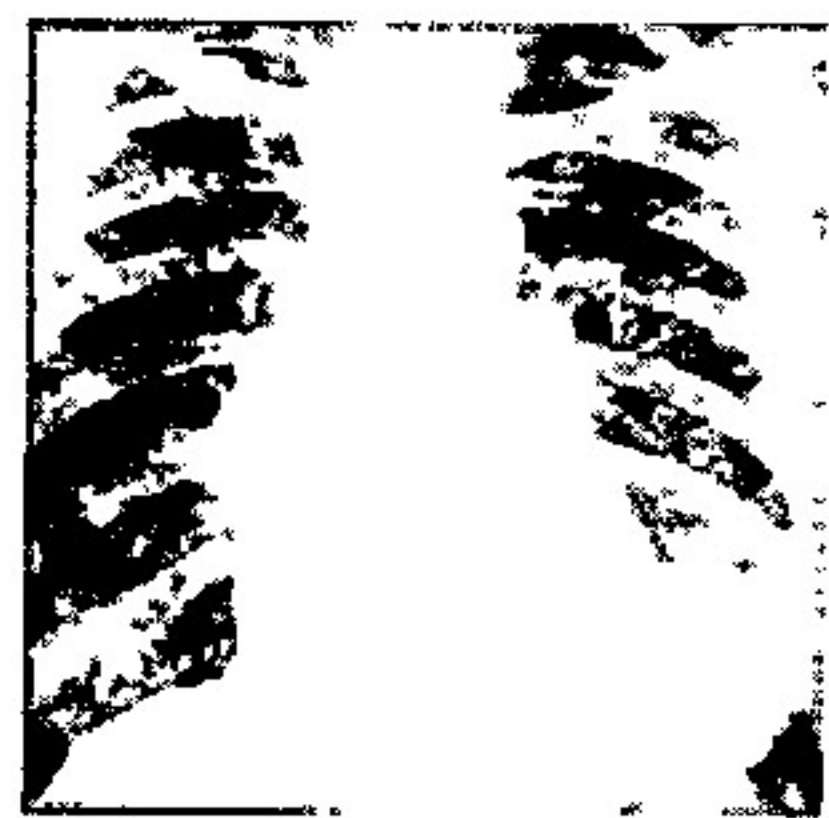


Fig. 2 - Radiografia de tórax em PA: infiltrado intersticial predominantemente micronodular, difuso, simétrico e bem individualizável.



Fig. 3a e b - Radiografias de tórax em PA: em a, notam-se opacidades alveolares bilaterais, ocupando a região central do pulmão. Edema por insuficiência cardíaca. Em b, regressão das alterações radiológicas, após tratamento com diurético e digital.



Fig. 4a e b - Radiografias de tórax em PA: em a, observam-se opacidades alveolares de limites imprecisos ocupando, notadamente, a periferia dos pulmões. Imagem inversa a do edema pulmonar agudo. Pneumonia eosinofílica crônica. Em b, regressão 15 dias após 40mg de prednisona.



Fig 5 - Radiografia de tórax em PA: infiltrado intersticial retículo-nodular predominando nos terços superiores. Tuberculose pulmonar.



Fig. 6 - Radiografia de tórax em PA: infiltrado intersticial retículo-nodular com predomínio nos terços superiores. História ocupacional com longa exposição à sílica. Silicose.



Fig. 7 - Radiografia de tórax em PA: Infiltrado intersticial retículo-nodular, com áreas de confluência, predominando nos terços médio-inferiores. Sarcoidose.



Fig. 8 - Radiografia de tórax em PA: Infiltrado intersticial retículo-nodular com áreas de confluência alveolares comprometendo, principalmente, os terços médios. Paracoccidioidomicose.



Fig. 9 - Radiografia de tórax em PA: Infiltrado intersticial retículo-nodular predominando nos terços médios. Havia também candidíase oral, hipoxemia e desidrogenase láctica muito aumentada. Pneumocistose pulmonar.



Fig. 10 - Radiografia de tórax em PA: Infiltrado intersticial, predominantemente, periférico e basal com algumas áreas de faveolamento. Fibrose pulmonar idiopática.



Fig. 11 - Radiografia de tórax em PA: Infiltrado intersticial difuso, predominantemente, reticular. Observam-se linhas B de Kerley de permeio (seta). Linfangite carcinomatosa.



Fig. 12 - TCAR: infiltrado intersticial micronodular, difuso, simétrico e uniforme. Observa-se ainda pequena cavidade no segmento apical do lobo inferior direito (seta), não visualizada à radiografia simples. Tuberculose miliar com baciloscopia positiva.



Fig. 13 - TCAR: infiltrado intersticial micronodular com áreas de coalescência (seta). Histoplasmose aguda.

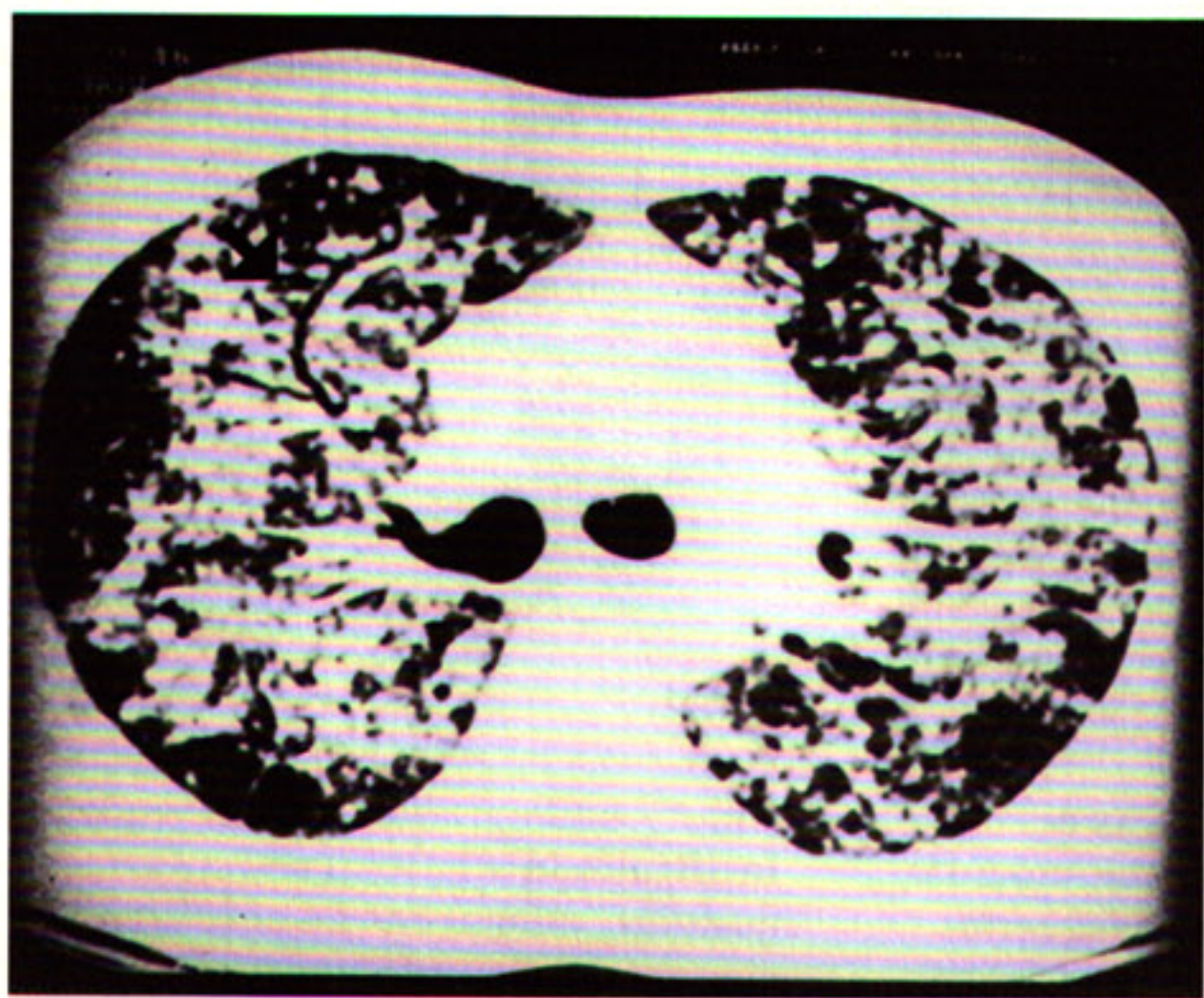
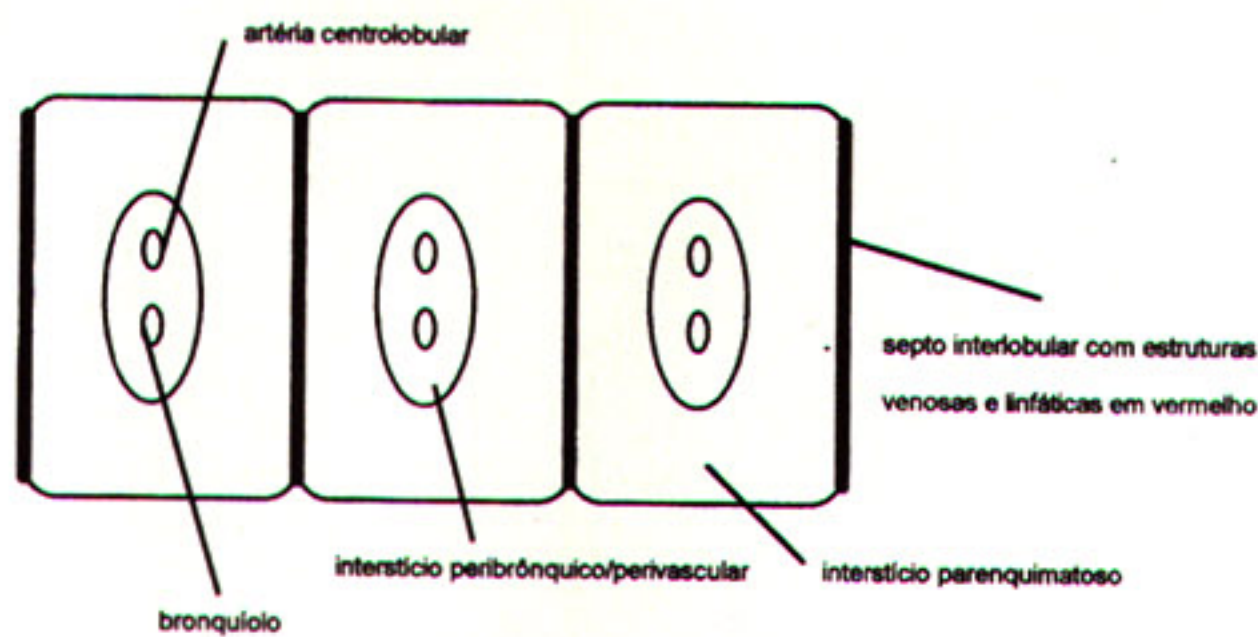


Fig. 14 - TCAR: infiltrado intersticial retículo-nodular com áreas de confluência distribuídos, predominantemente, na região axial dos pulmões. Observa-se ainda distorção da arquitetura pulmonar com bronquiectasias de tração (seta) e áreas de enfisema. Paracoccidioidomicose.



Esquema1 - Lóbulo pulmonar secundário.



Esquema2 - TCAR mostrando o lóbulo secundário (seta).

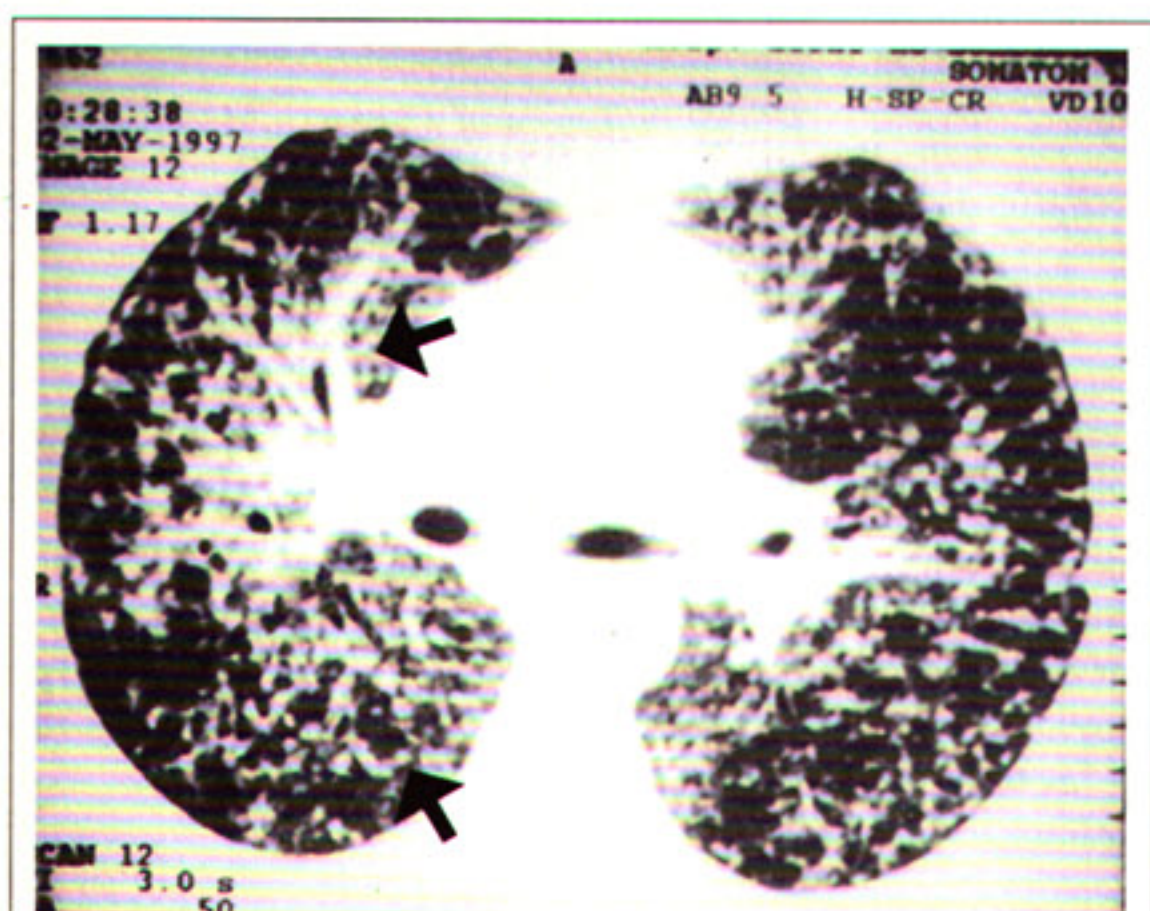


Fig. 15a

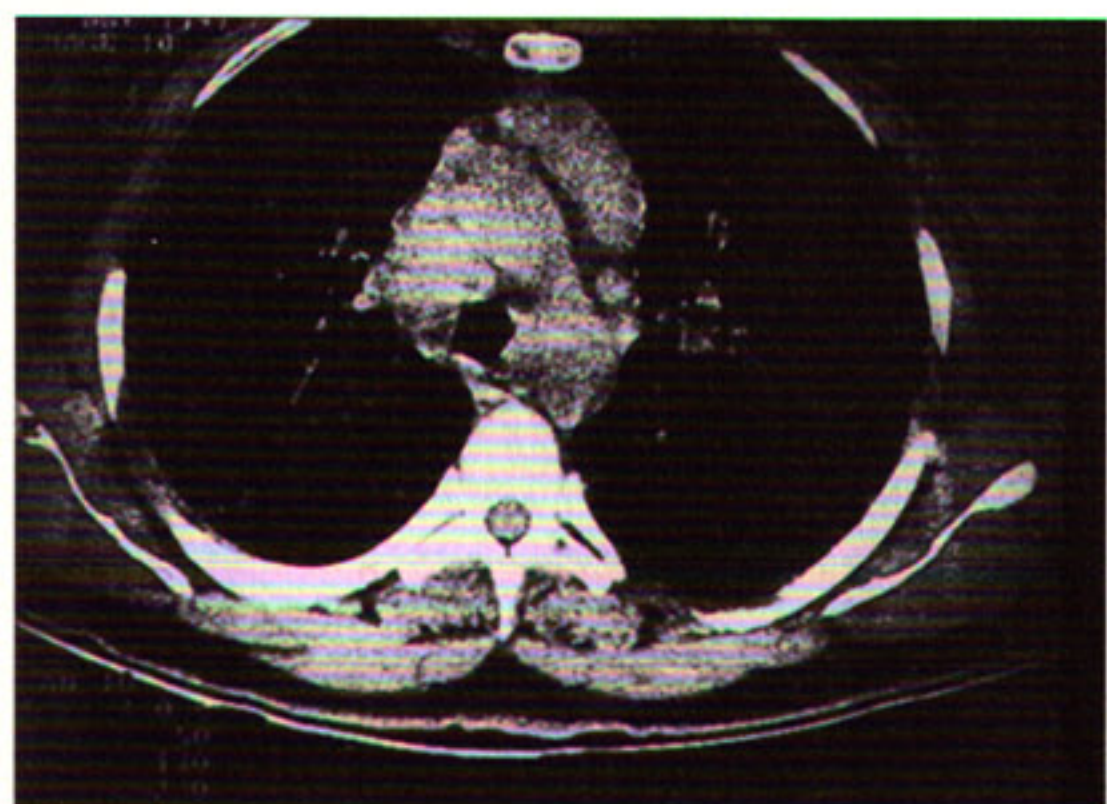
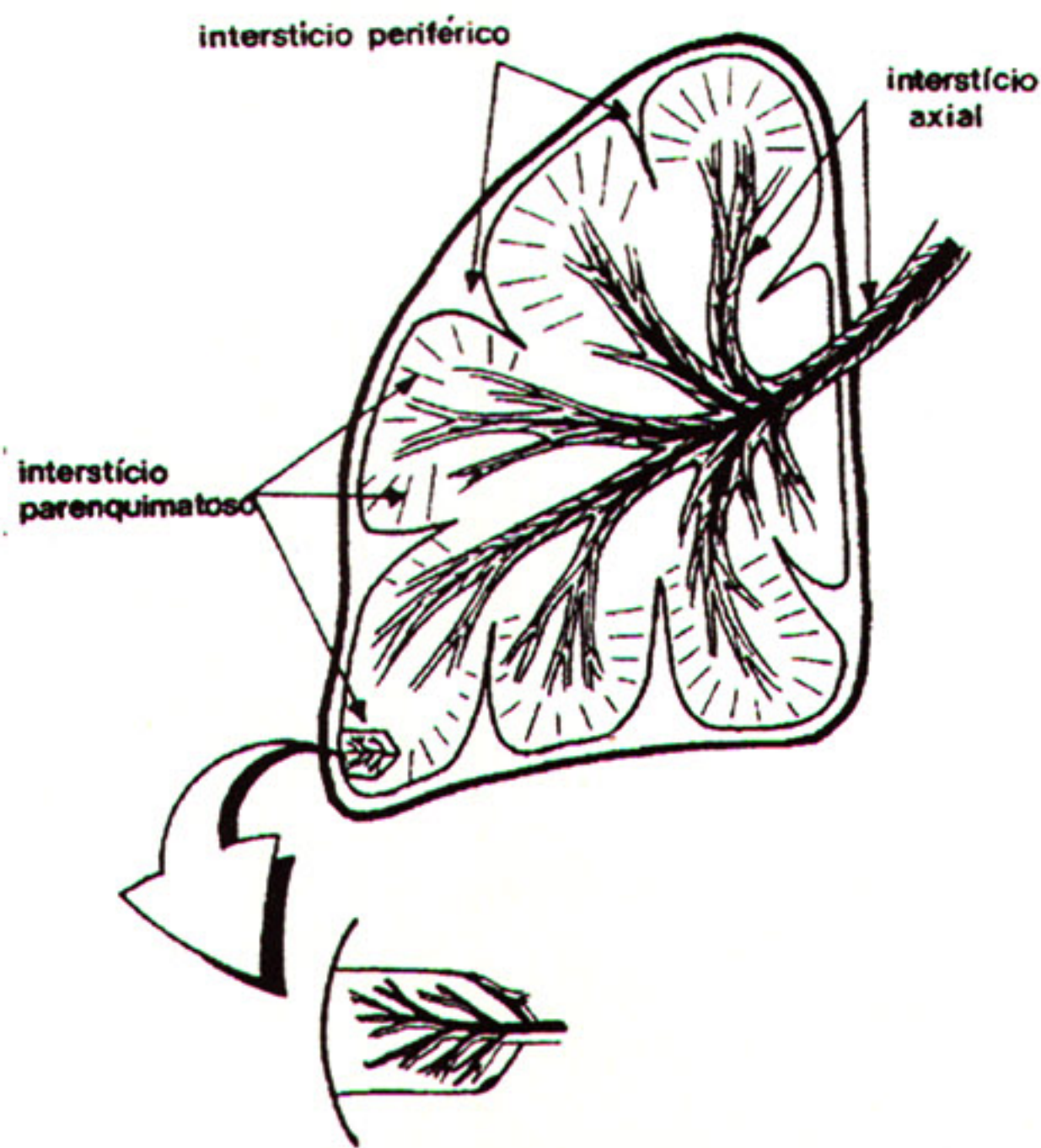


Fig. 15b

Fig. 15a e b - TCAR: infiltrado intersticial retículo-nodular comprometendo, principalmente, o feixe broncovascular, espessando-o (seta). Há ainda pequenos nódulos subpleurais (seta). Em b, janela mediastinal evidencia volumosos linfonodos na região pré-vascular e retrocaval. Sarcoidose.



Esquema3 - Divisões do interstício pulmonar.

agnósticas. Bergin e Müller (15), a partir das observações de Heitzman (16) sobre o envolvimento intersticial seletivo de certas pneumopatias intersticiais difusas, estudaram 48 pacientes submetidos à TCAR, e observaram que houve acometimento predominantemente do interstício axial na linfangite carcinomatosa, linfoma e sarcoidose; o interstício parenquimatoso foi comprometido mais intensamente nas doenças granulomatosas, alveolite alérgica e reações medicamentosas. Por fim, notaram que o interstício periférico era frequentemente envolvido nas colagenoses e na fibrose pulmonar idiopática.

Ferreira Neto (17), estudando o papel do TCAR na avaliação das pneumopatias intersticiais difusas (PID) em 68 pacientes também destaca o predomínio axial em 22 casos de sarcoidose e periférico em 26 casos de PIDs idiopáticas e colagenoses.

Ilustramos, a seguir, as principais causas de pneumopatias intersticiais difusas, ressaltando os aspectos predominantes.

a) Doenças granulomatosas de origem conhecida (tuberculose, histoplasmose e paracoccidioïdomicose)

Achados comuns
micronódulos bem definidos, distribuídos simetricamente e de tamanho uniforme
localização intra e interlobular
Achados associados à tuberculose
pequenas cavidades podem ser demonstradas
linfonodomegalias hilares e mediastinais hipodensas que captam perifericamente o meio de contraste
Achados associados à histoplasmose
nódulos que tendem a conglomerar
linfonodomegalias mediastinais, às vezes calcificadas
Achados associados à paracoccidioïdomicose
extensas áreas de fibrose
enfisema cicatricial
cavidades irregulares

* ver figuras 12, 13 e 14

b) Sarcoidose

Achados comuns
padrão nodular
espessamento do feixe broncovascular (predomínio axial)
nódulos subpleurais
vidro fosco
linfonodomegalias hilares e mediastinal

* ver figuras 15a e 15b

Outros achados
conglomerados parenquimatosos (fases avançadas)
espessamento septal
pneumotórax
pequenas cavidades de paredes finas
bronquiectasias de tração
faveolamento

c) Doenças ocupacionais

Silicose
nódulos de distribuição centrolobular e subpleurais
predomínio nos terços superiores
enfisema centrolobular
conglomerado de massas, às vezes calcificados (fases avançadas)
linfonodos mediastinais calcificados (fases avançadas)
extensas áreas de enfisema cicatricial (fases avançadas)

* ver figuras 16a, 16b, 17a, 17b, 18a e 18b

Asbestose
padrão reticular periférico
predomínio nas bases
placas pleurais calcificadas ou não

d) Fibrose pulmonar idiopática e colagenoses

Achados comuns
padrão reticular periférico
predomínio nas bases
vidro fosco
bronquiectasias de tração
espessamento do septo interlobular
bronquiectasias (faveolamento)
arquitetura pulmonar distorcida

* ver figuras 19a, 19b, 20a e 20b

e) Linfangioleiomiomatose

Achados comuns
cistos de paredes finas e regulares
distribuição difusa
derrame pleural
pneumotórax
Achados incomuns
nódulos
vidro fosco
espessamento septal
linfonomegalias mediastinais

* ver figuras 21a e 21b

f) Histiocitose X

Achados comuns
cistos de paredes finas, confluentes e bizarros
predomínio nos terços superiores
nódulos
áreas associadas de fibrose

* ver figuras 22a e 22b

g) Linfangite carcinomatosa

Achados comuns
espessamento do septo interlobular configurando aspecto poliédrico
espessamento do interstício axial que envolve os grandes vasos e brônquios
espessamento do interstício intra-acinar
nódulos subpleurais, bem delimitados, regulares
nódulos acompanhando o trajeto das cissuras
preservação da arquitetura pulmonar
derrame pleural

* ver figuras 23a e 23b

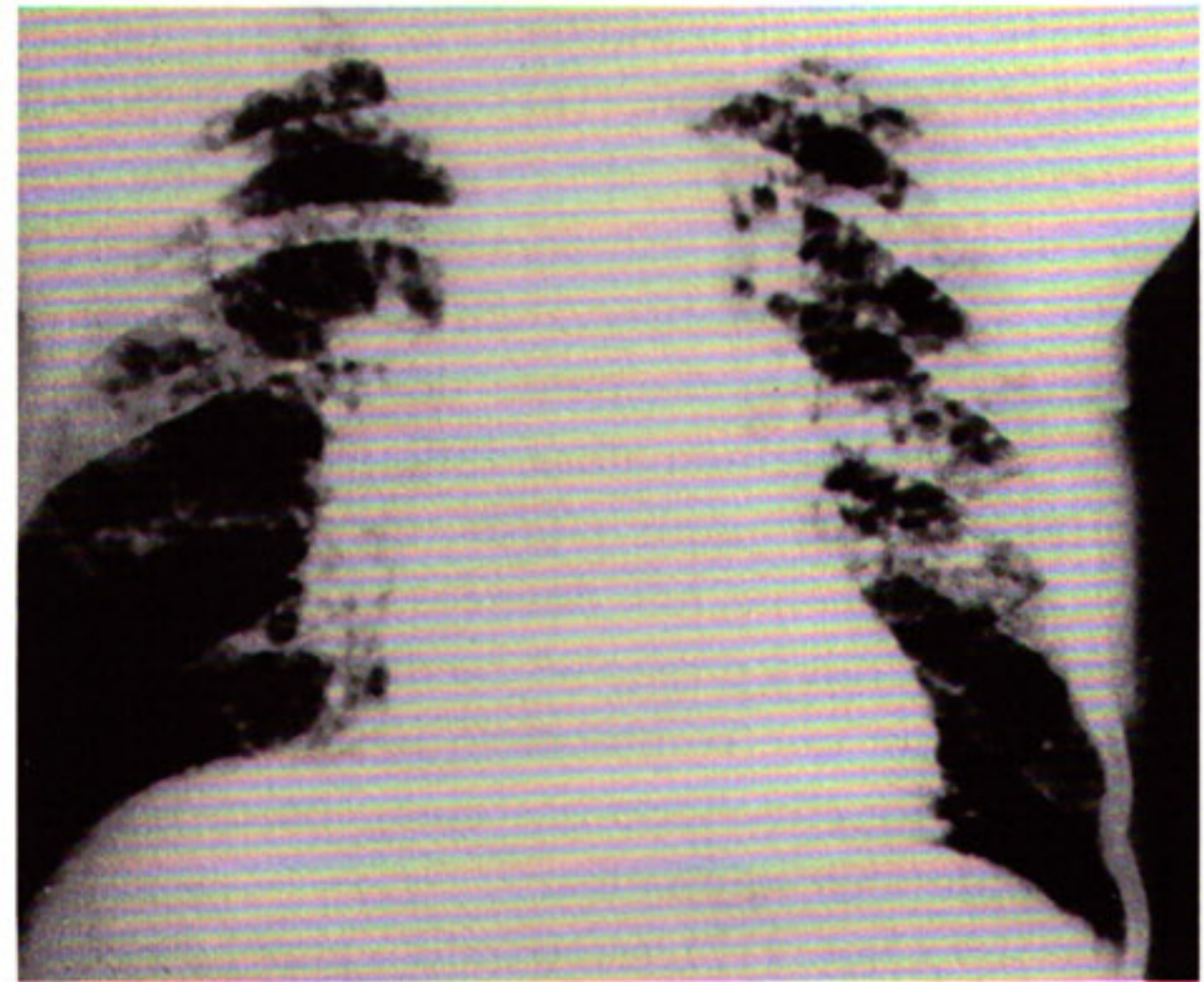


Fig. 16a - Radiografia de tórax em PA mostrando infiltrado intersticial micronodular predominando nos terços superiores

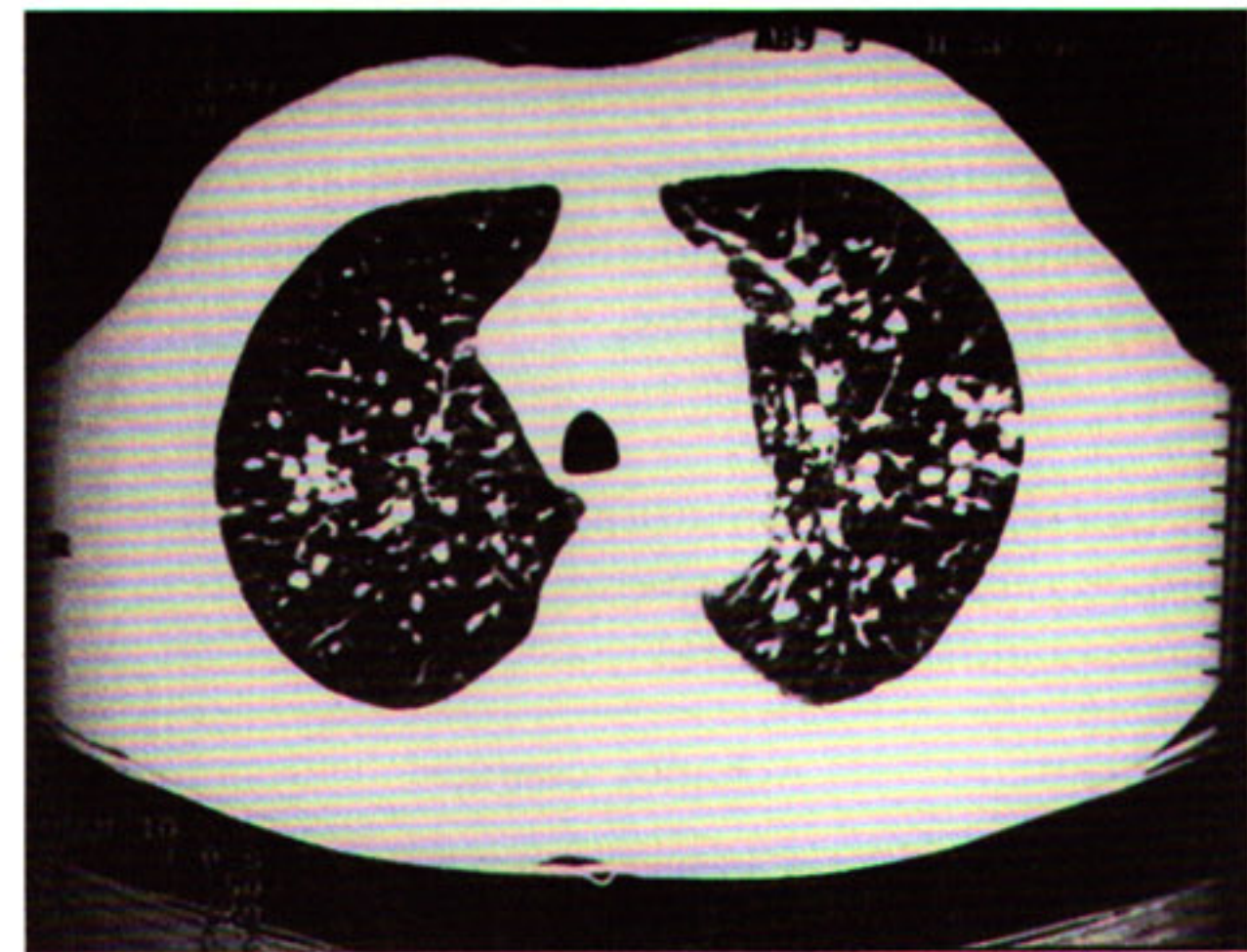


Fig. 16b - TCAR do mesmo paciente demonstra nódulos que tendem a conglomerar. Silicose

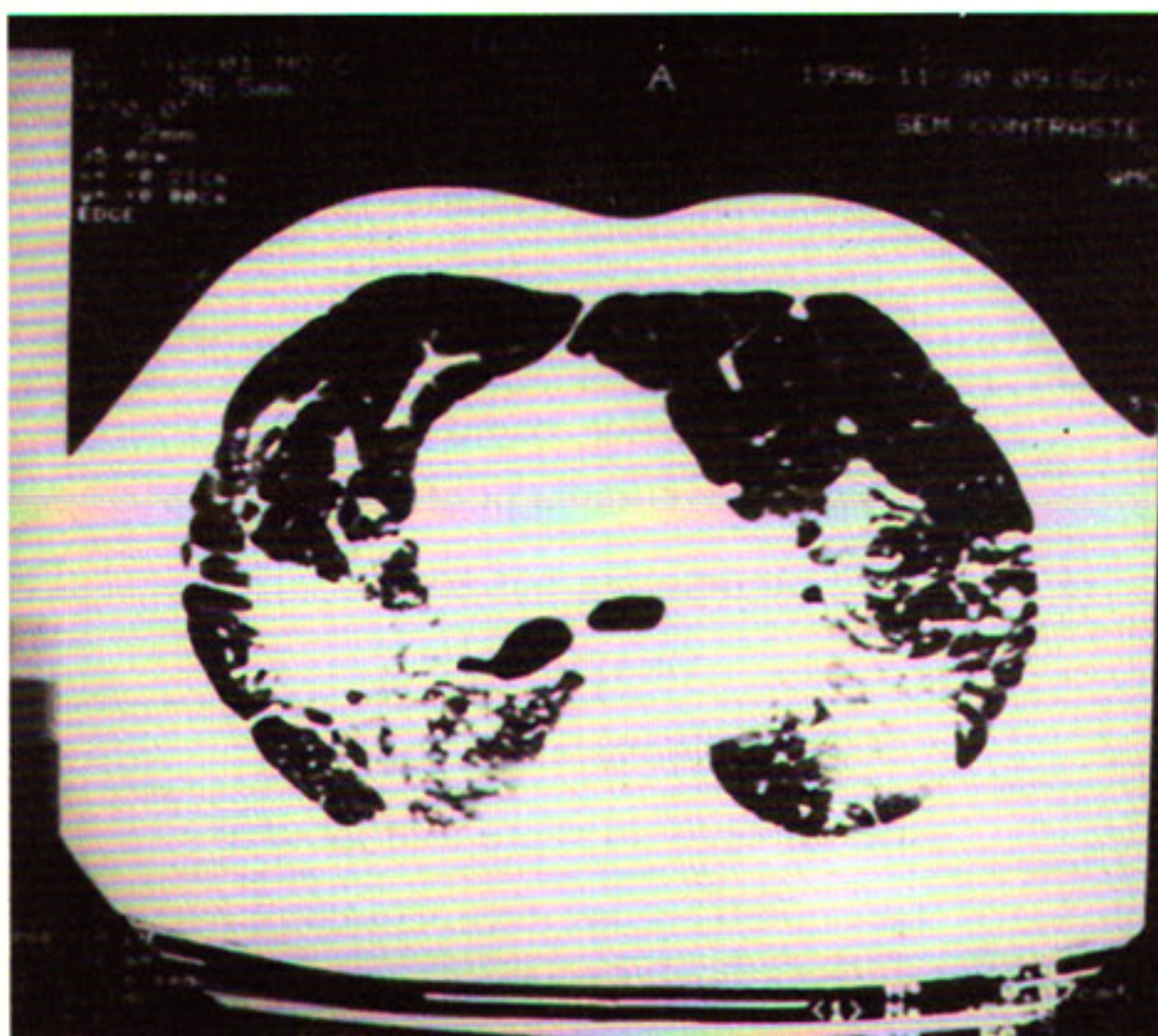
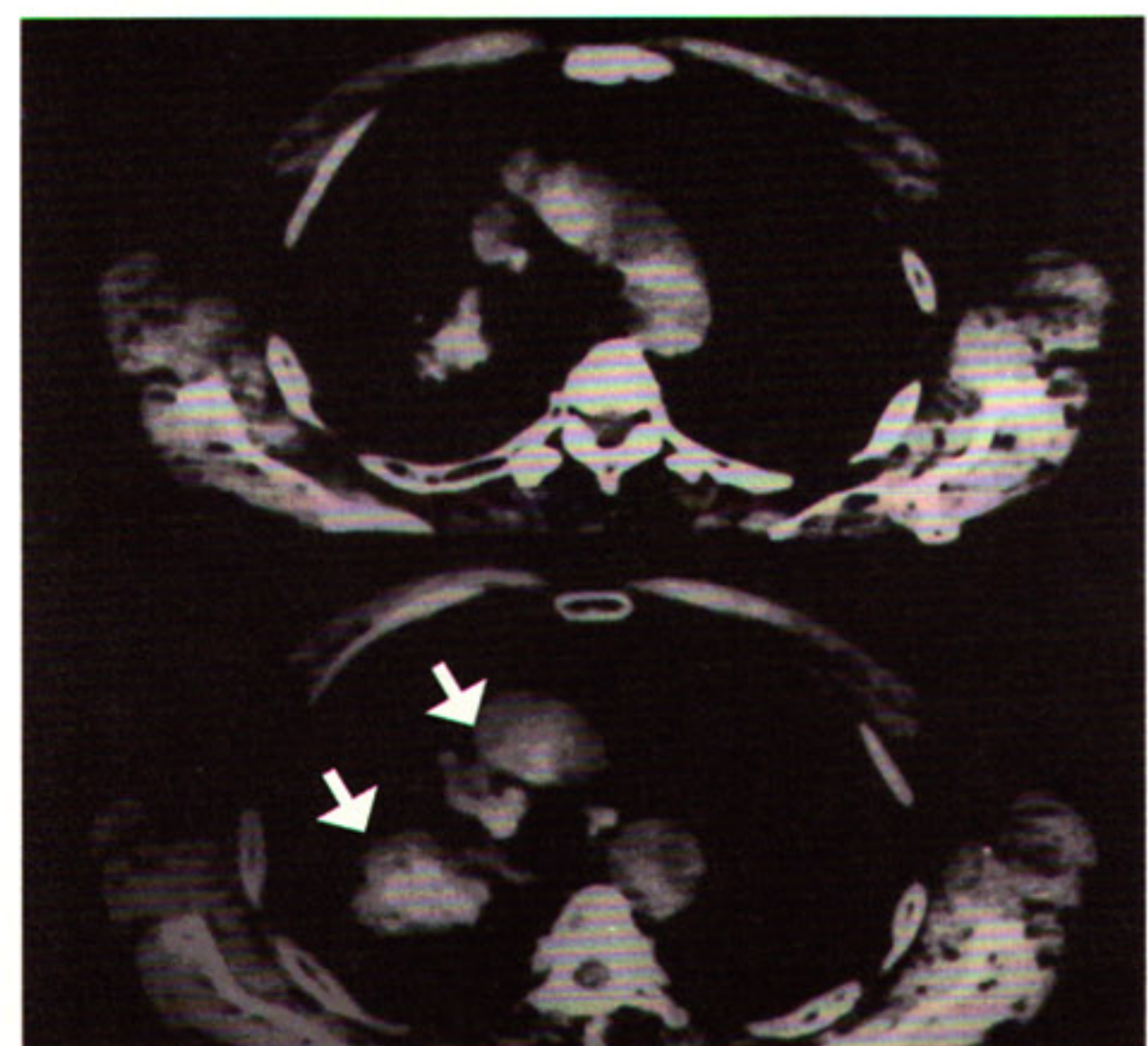


Fig. 17a

Fig. 17b →

Fig. 17 a e b - TCAR: nódulos e massas pulmonares em meio a traves densas e área de enfisema. Em b, janela de mediastino revela calcificações em linfonodos e na massa (seta). Evolução de silicose.



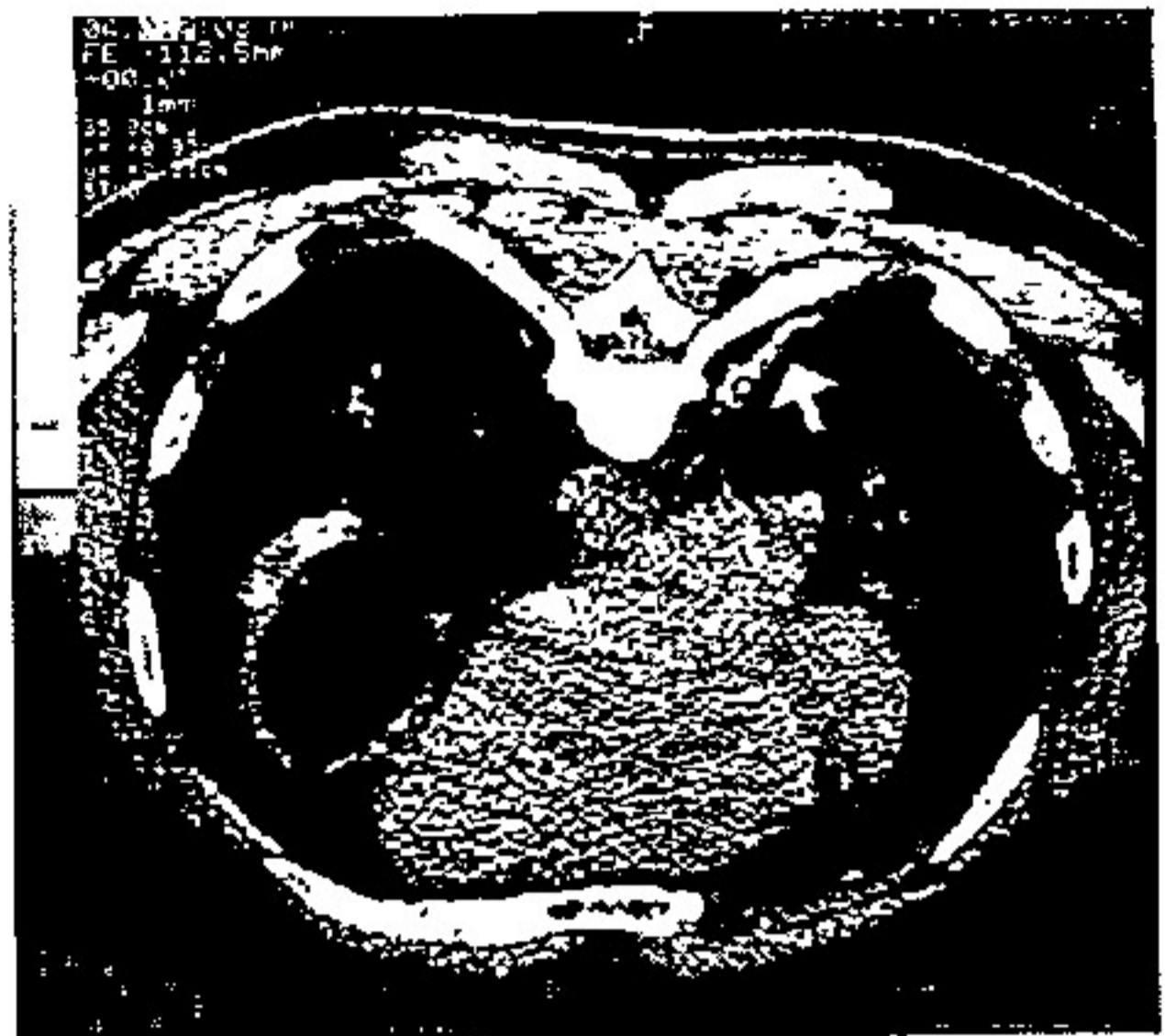


Fig. 18a e b - TCAR revela discreto infiltrado intersticial do tipo reticular periférico, notadamente, nas bases pulmonares. Em b, janela de mediastino demonstra extensas placas pleurais calcificadas bilateralmente (seta). Asbestose.

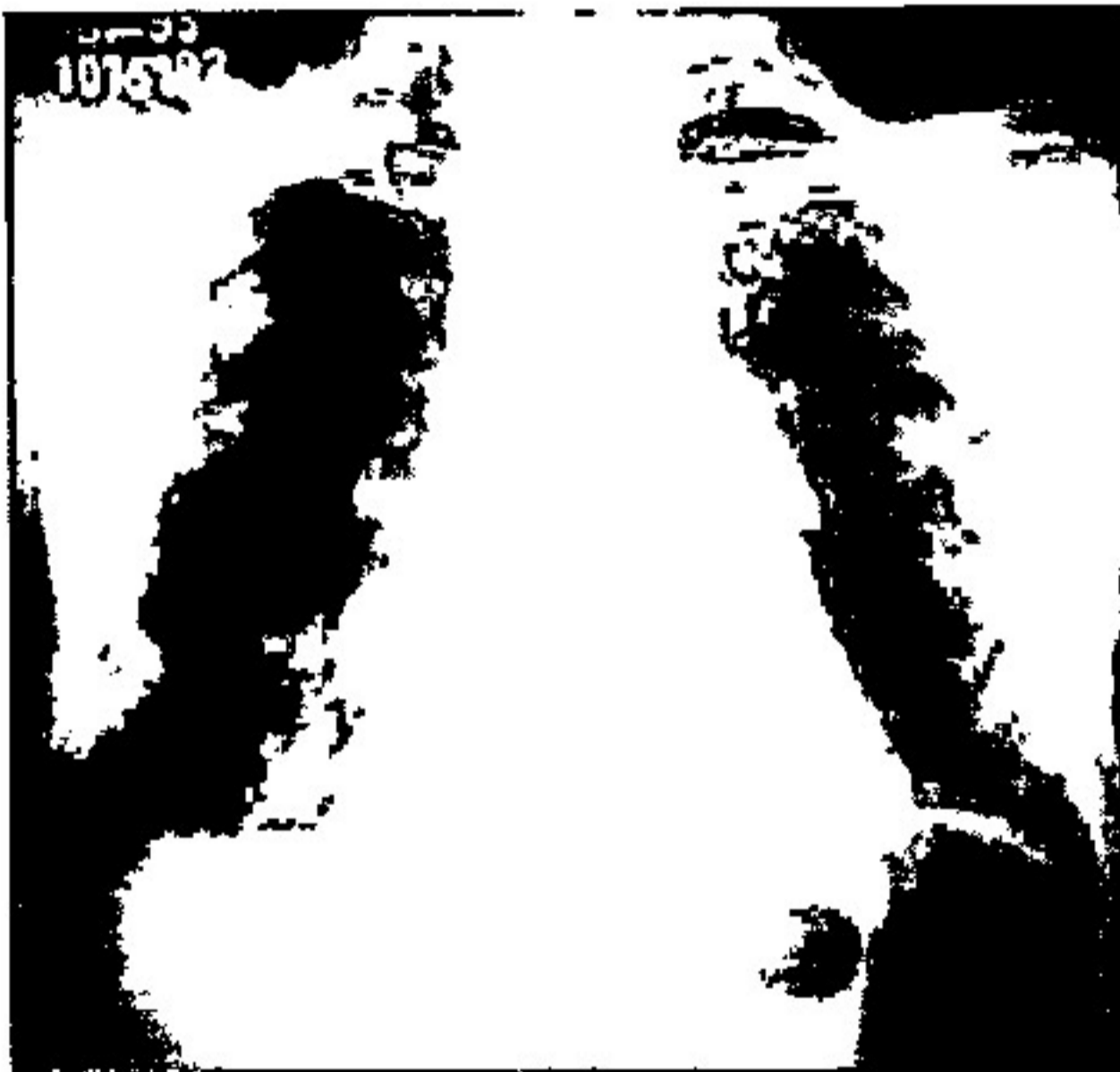


Fig. 19a e b - Radiografia de tórax em PA demonstra infiltrado intersticial reticular periférico. Em b, TCAR demonstra, nitidamente, o predomínio periférico do infiltrado reticular. De permeio há bronquiolectasias (seta). Fibrose pulmonar idiopática.



Fig. 20a e b - TCAR demonstrando diferentes etapas da fibrose pulmonar. Ressalta-se a distorção do parênquima, o predomínio periférico do infiltrado intersticial, bronquiolectasias de tração e bronquiolectasias.

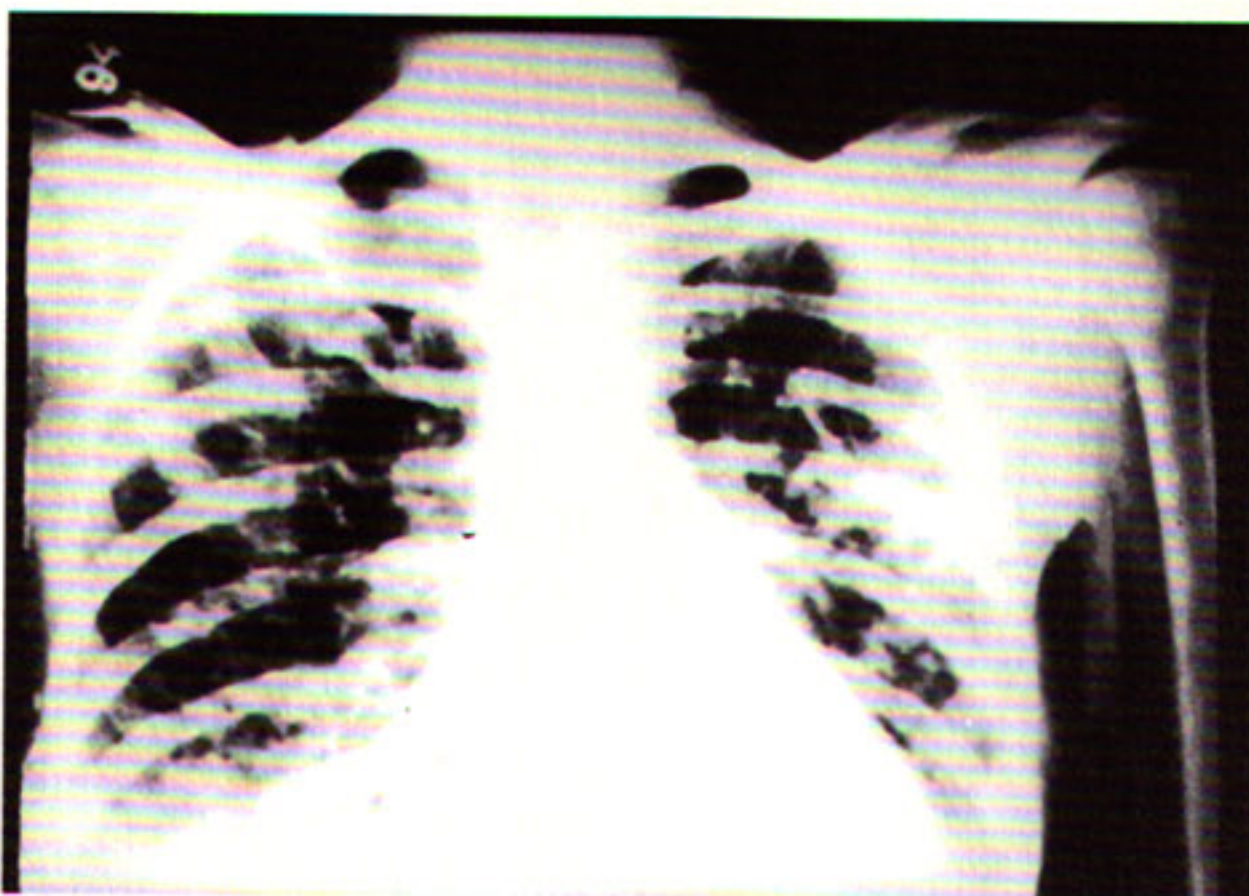


Fig. 21a - Radiografia de tórax: infiltrado intersticial reticular, com redução volumétrica dos pulmões.

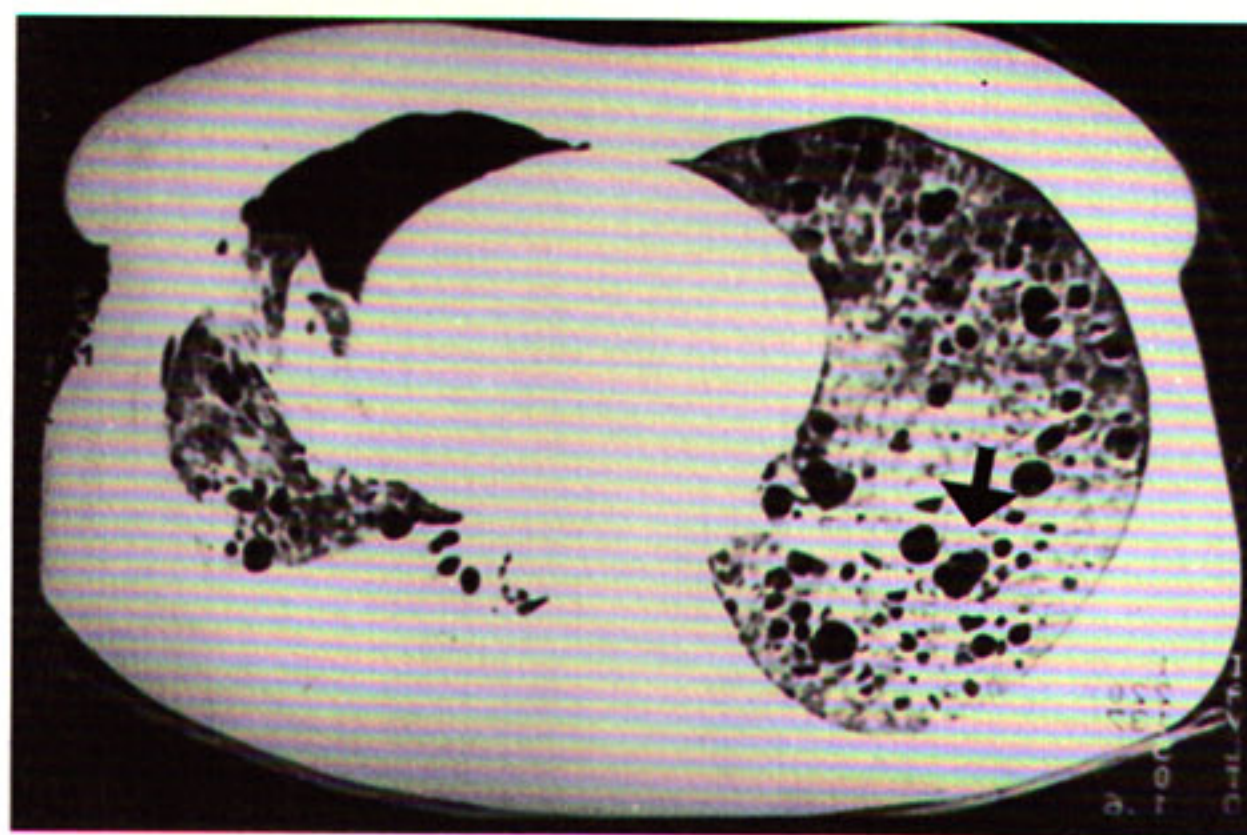


Fig. 21b - TCAR do mesmo caso demonstra cistos de paredes finas, regulares, em meio a parênquima pulmonar preservado (seta). Notar pneumotórax à esquerda. Linfangioleiomiomatose.

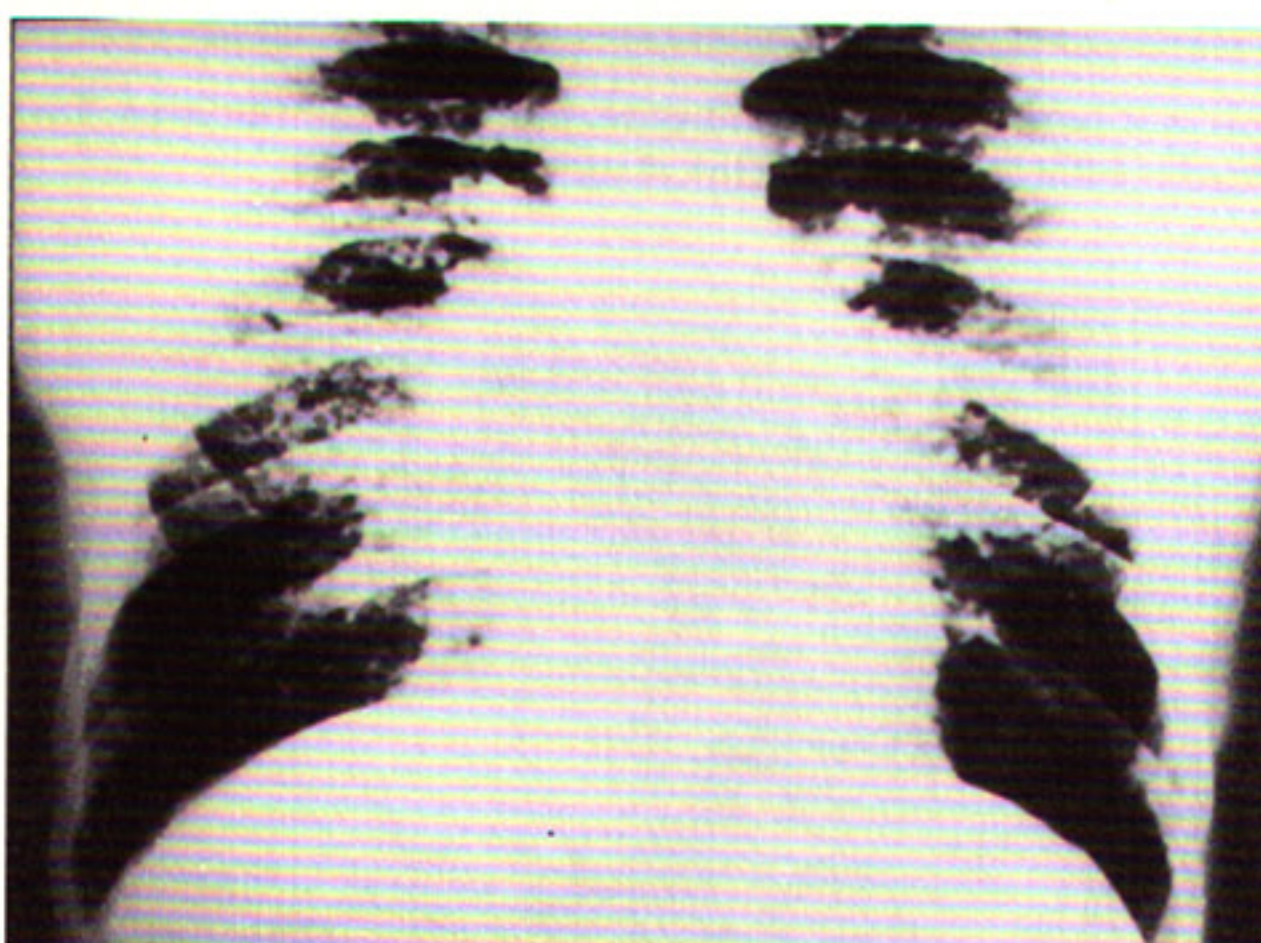


Fig. 22a - Radiografia de tórax em PA revela infiltrado intersticial, predominantemente, reticular, mais evidente em terços médios e superiores.

Fig. 22b - TCAR revela inúmeros cistos de tamanho variado, alguns de aspecto bizarro. Notam-se ainda alguns nódulos de permeio. Granuloma eosinofílico.

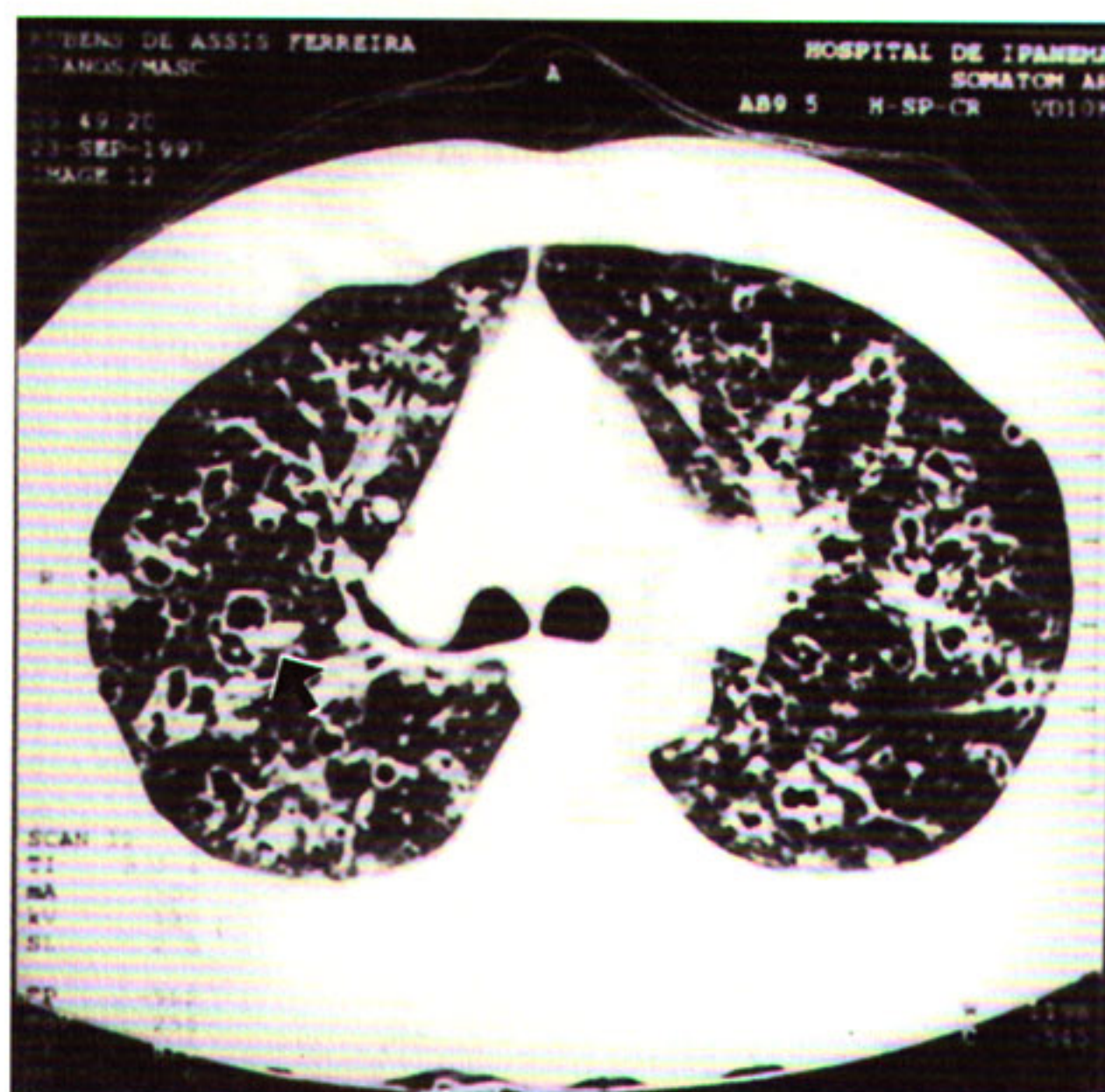


Fig. 22b

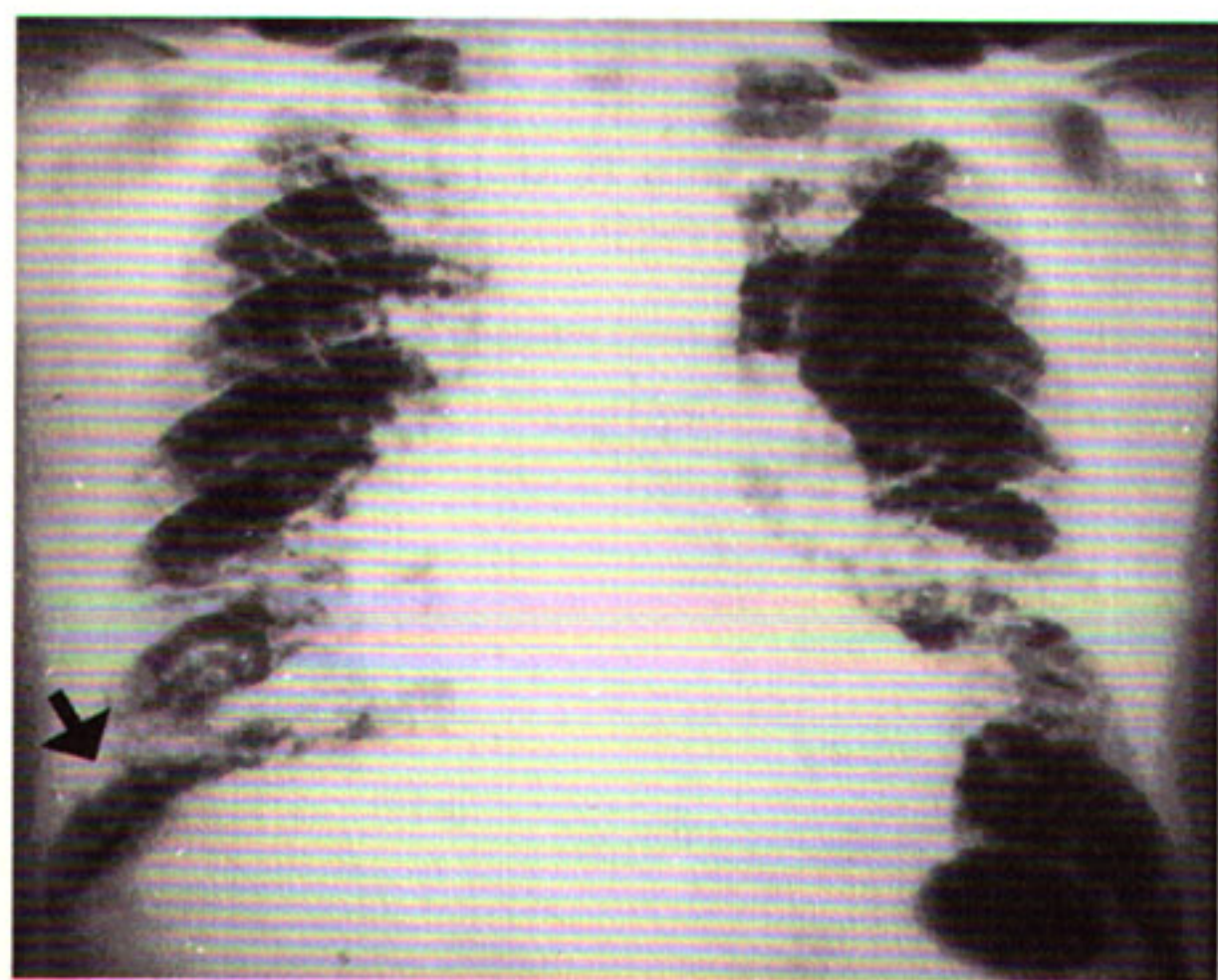


Fig. 23a - Radiografia de tórax em PA: infiltrado intersticial retículo-nodular difuso. Linhas B de Kerley são observadas nas bases, notadamente, à direita.

Fig. 23b - TCAR demonstra nódulos e espessamento dos septos interlobulares configurando aspecto poliédrico, além de espessamento do interstício axial, principalmente à direita. Notar que apesar das evidentes alterações intersticiais, a arquitetura pulmonar está preservada. Tumor metastático de cólon.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Palombini BC, Porto NS, de Godoy DV. Infiltrações Pulmonares Difusas. In: Tarantino AB, ed. Doenças Pulmonares. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997: 755-770.
- 2- Scadding JG. Fibrosing Alveolitis. *Br Med J* 1964; 2: 686-692.
- 3- Scadding JG, Hinson KFW. Difuse fibrosing alveolitis (Difuse interstitial fibrosis of the lungs): Correlation of histology at biopsy with prognosis. *Thorax* 1967; 22: 291-304.
- 4- Felson B. A new look at pattern recognition of diffuse pulmonary disease. *AJR* 1979; 133: 183-189.
- 5- Mcloud TC, Carrington CB, Gaensler EA. Diffuse infiltrative lung disease: A new scheme for description. *Radiology* 1983; 149: 353-363.
- 6- Epler GR, Mcloud TC, Gaensler EA, Mikus JP, Carrington CB. Normal chest roentgenograms in chronic diffuse infiltrative lung disease. *N Eng J Med* 1978; 298 (17): 934-939.
- 7- Gaensler EA, Carrington CB. Open biopsy for chronic diffuse Infiltrative Lung Disease: Clinical, roentgenographic and physiological correlations in 502 patients. *The Ann of Thorac Surg* 1980; 30 (5): 411-426.
- 8- Grenier P, Chevret S, Bergelman C, Brauner MW, Chastang C, Valcyre D. Chronic diffuse infiltrative lung disease: determination of the diagnostic value of clinical data, chest radiography and CT with bayesian analysis. *Radiology* 1994; 191: 383-390.
- 9- Müller NL, Miller RR. Computed tomography of chronic diffuse infiltrative lung disease (Part 1). *Am Rev Resp Dis* 1990; 142: 1206-1215.
- 10- Müller NL, Miller RR. computed tomography of chronic diffuse infiltrative lung disease (Part 2). *Am Rev Resp Dis* 1990; 142: 1440-1448.
- 11- Webb WR. High-Resolution CT of the lung parenchyma. *Radiol Clin North Am* 1989; 27: 1085-1097.
- 12- Zerhouni E. Computed tomography of the pulmonary parenchyma. An overview. *Chest* 1989; 95: 901-907.
- 13- Webb RW, Müller NL, Naidich DP. High-Resolution CT of the lung. Nova York: Raven Press, 1992.
- 14- Kawakama JI, Figueiredo C, Jasinowodolinski Silva, HG. Tomografia computadorizada de alta resolução. In: Pneumologia. Atualização e reciclagem. Sociedade Paulista de Pneumologia e Fisiologia, vol II. São Paulo: Atheneu, 1997; 46-56.
- 15- Bergin CJ, Müller NL. CT of Interstitial Lung Disease: A diagnostic approach. *Am J Roentgenol* 1987; 148: 8-14.
- 16- Heitzman ER, Markarian B, Berger I, Dailey E. The Secondary Pulmonary Lobule: A practical concept for interpretation of radiographs. Part II. Application of the anatomic concept to an understanding of roentgen pattern in disease states. *Radiology* 1969; 93: 513-520.
- 17- Ferreira Neto AL. Tomografia computadorizada de alta resolução na avaliação das pneumopatias intersticiais difusas. Tese de Mestrado. Rio de Janeiro: Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1995.

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 10⁶ 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 10⁶ 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.

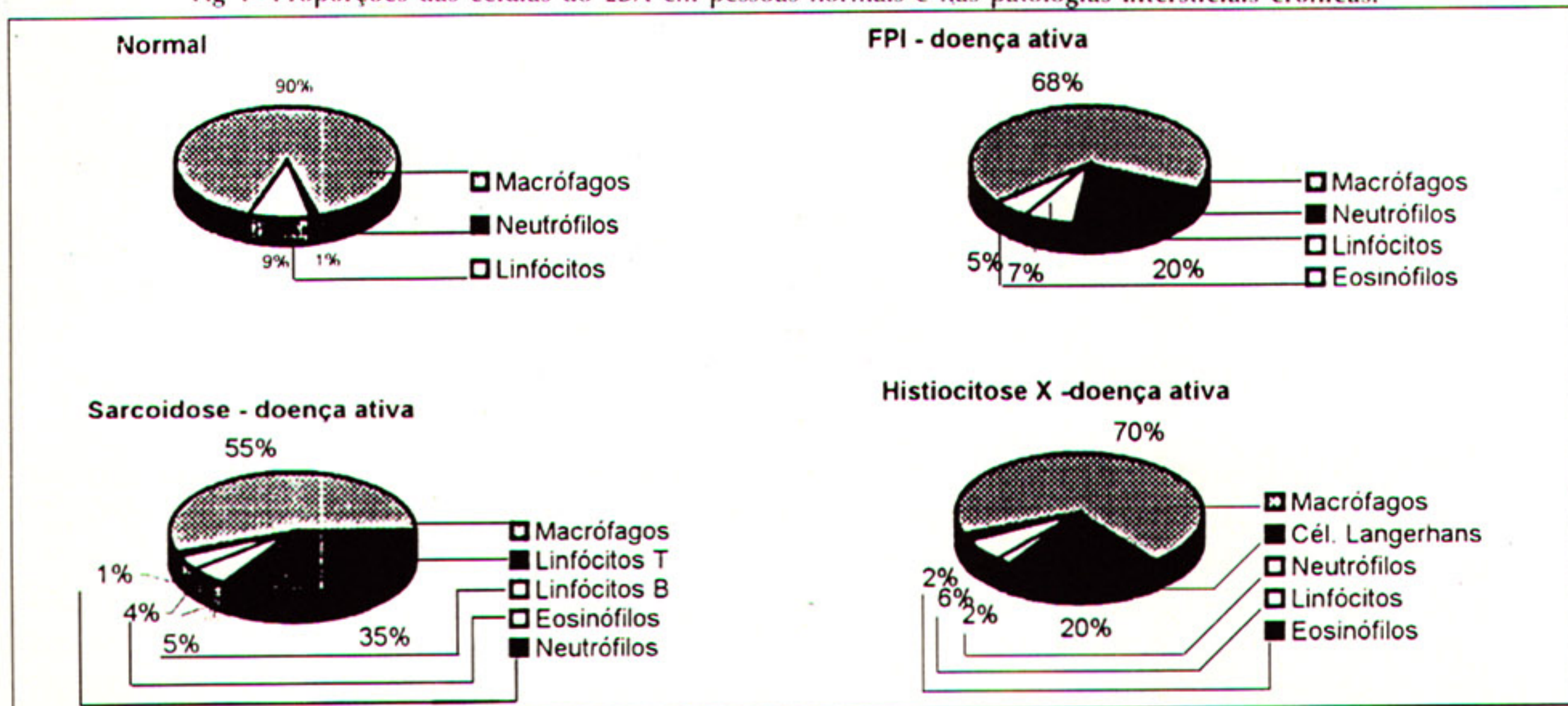
O LBA pode, associado a condições clínicas compatíveis, fazer o diagnóstico de uma série de doenças intersticiais, tais como a proteinose alveolar, pelo achado de corpos lipoproteináceos PAS positivos (12); a histiocitose X, através de um marcador para células de Langerhans por método imunohistoquímico (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⁽⁸⁾

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 videotoracosopia 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 freqüentes 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 infreqüente 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 freqüente 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.

Tratamento das PID

Treatment of Interstitial Pulmonary Diseases

José Manoel Jansen ()*

Provavelmente, em poucas situações o clínico enfrentará tantas dificuldades de determinar e planejar o esquema terapêutico adequado para seu paciente do que no caso de se tratar de uma pneumopatia intersticial difusa (PID). São tantas as causas possíveis, com apresentação muito semelhante, que o diagnóstico etiológico muitas vezes é penoso. Frequentemente, o aprofundamento para esclarecimento da doença é difícil. Por outro lado, só tratamos eficazmente o que conhecemos. E, diante do dilema entre as dificuldades inerentes à cautela em utilizar métodos invasivos, por um lado, e, pelo outro, da imposição da necessidade do uso de medicamentos, fica o método a ponderar e, mais que tudo, com sua inarredável responsabilidade de decidir que caminhos trilhar. Além do mais, nos casos mais graves, a senda para a dispnéia, a hipóxia e a insuficiência respiratória, são o desaguadouro inevitável que, às vezes, tem um rápido curso.

Por outro lado, sabemos que a patogenia dessas doenças começa a ser bem conhecida. Conhecemos muitas das vias imunológicas envolvidas, células, estruturas e substâncias que participam dos fenômenos em pauta estão razoavelmente conhecidas. Vivemos, certamente, às vésperas de uma mudança revolucionária no tratamento destas doenças, como veremos na parte final deste capítulo. Propostas terapêuticas para interferir nos mecanismos inflamatórios que desembocam na cicatrização excessiva e no remodelamento da rede colágena dos pulmões (que são, em última análise, a fibrose), começam a se mostrar como uma esperança. A proposta terapêutica atual frequentemente é ineficaz e, às vezes, apresenta res-

posta discreta, o que faz com que novas possibilidades sejam perseguidas, ainda mais quando se sabe ser possível a atuação sobre pontos específicos da cadeia patogênica.

Evidentemente, muito ainda precisa ser desenvolvido. Mesmo os mecanismos das doenças, sobre os quais parece que avançamos muito nos anos recentes, ainda serão muito melhor esclarecidos nos tempos futuros. E ainda iremos melhorando nossa atuação, respondendo a perguntas inteiramente sem respostas nos dias de hoje.

Na prática, ainda utilizamos métodos antigos, com alguns avanços recentes como a pulsoterapia e agentes citotóxicos. Com isto, conseguimos que cerca de 30% dos pacientes apresentem respostas palpáveis (clínicas, radiológicas, funcionais). Em um outro percentual, alcançamos resposta menos evidente, mensurável apenas pelos métodos que avaliam a atividade da doença (lavado broncoalveolar - LBA - e cintigrafia com gálio). Como os medicamentos empregados têm alta possibilidade de efeitos deletérios, temos, por um lado, a limitação de doses e de duração da terapêutica e, por outro, a natural expectativa de monitorar a ocorrência de todas as eventualidades possíveis.

Há ainda dificuldades inerentes ao fato de não termos completo conhecimento do controle da atividade imunológica e de, em muitos dos tipos da doença de que tratamos, não termos sequer noção sobre a indução das linhas patogênicas.

Acresce ainda o fato de que é provável que haja variantes no tocante à história natural das doenças, fazendo com que haja pacientes "respondedores" em oposição a outros em que a terapêutica obterá certamente resultados negativos (1).

* Professor Titular de Pneumologia e Fisiologia da FCM/UERJ. Membro Titular da Academia Nacional de Medicina.

Os desafios terapêuticos são grandes e o pneumologista defronta-se com eles a cada caso de PID.

Fundamentos

Alguns fatos não podem ser esquecidos. Primeiro e muito importante é a lembrança de que o comprometimento intersticial pulmonar nem sempre decorre de fibrose e/ou da inflamação que a precede. Com efeito, uma série de doenças infecciosas pode estar em pauta (2). E aí é fundamental afastar doenças como a tuberculose, por exemplo, em vista da natureza dos medicamentos que poderão ser utilizados - corticosteróides e citotóxicos - e que poderão ter efeito negativo sobre a doença realmente em pauta. Felizmente, nos dias de hoje, com a possibilidade de colheita broncoscópica de secreções brônquicas, os avanços laboratoriais que nos oferecem PCR para diversos microorganismos e sorologias várias, além da primordial tomografia computadorizada de alta resolução (TC-AR), é mais fácil desenredar-se nos intrincados caminhos diagnósticos das PID. Tudo isto, sem esquecer das possibilidades de obtenção de material para estudo histopatológico (e também microbiológico) através das biópsias transbrônquicas, por videotoroscopia e a céu aberto.

Deve-se também recordar que o interstício pode estar infiltrado por células, tecidos ou substâncias que simulam radiologicamente as PID. É o caso de leucemias, linfomas, mieloma múltiplo, amiloidose, etc. Como muitas dessas doenças terão enfrentamento diferenciado e às vezes específico, retornamos à necessidade de diagnóstico.

Na grande maioria dos casos de PID, a terapêutica depende da avaliação de sua atividade inflamatória. Como se trata de doença bifásica (inflamatória e fibrótica), mas com a possibilidade de concomitância das duas fases (em intensidades variáveis), conhecer o grau de alveolite existente é altamente orientador para determinar a força a imprimir à terapêutica. Neste sentido, o LBA (3,4,5), a TC-AR e a cintigrafia por gálio podem ser altamente orientadores. A rigor, toda terapêutica estabelecida para PID deveria ser batizada pelos dados do LBA, que, além de tudo, permite acompanhar a resposta da alveolite às drogas instituídas. Como isto não é possível em todos os casos e em todos os meios, pelo menos a TC-AR pode ser empregada.

Como a doença é não homogênea, a busca do diagnóstico pela biópsia deve ser orientada por TC-AR ou por cintigrafia por gálio.

A busca cuidadosa de possíveis indutores inaláveis (poeiras, agentes infecciosos) ou do meio interno (antígenos conhecidos, medicamentos) é um imperativo porque podem determinar medidas de afastamento absolutamente importantes e que assumem magnitude terapêutica.

Frente à variação de respostas dos pacientes, dando a forte impressão de condições diversas, tem sido grande a busca de fatores que pudessem, numa avaliação prévia, determinar quais os pacientes em que é mais plausível esperar boa resposta terapêutica (6,7,8). Do que existe publicado, podemos resumir os dados que indicam a possibilidade de boa resposta terapêutica:

- fase inicial da doença.
- biópsia com infiltração celular predominante e pequeno grau de fibrose.
- LBA demonstrando alveolite.
- LBA com alveolite linfocítica (em contraste com alveolite neutrofílica e eosinofílica).
- áreas de "vidro fosco" na TC-AR.

Há uma tendência atual a indicar resposta terapêutica e prognóstico diferentes a diferentes subtipos das PID idiopáticas (9,10). Assim, teriam boa resposta a corticosteróides os tipos descamativo (DIP), doença intersticial com bronquiolite (RBILD) e pneumonite intersticial inespecífica (NSIP). Pelo contrário, a resposta seria ruim nos tipos "usual" com presença de fibrose (UIP) e na pneumonite intersticial aguda, ou doença de Hamman-Rich (AIP).

Estratégia

É preciso definir, inicialmente, o grau de certeza diagnóstica que se vai aceitar em um caso específico para iniciar o tratamento.

Há situações em que o diagnóstico pode ser feito apenas com dados clínicos, radiológicos, da história ocupacional ou epidemiológica e sorológicos. Diante de certas evidências fortes, o tratamento pode ser iniciado sem mais considerações etiológicas. A TC-AR é o exame que mais tem trazido considerações a esse respeito.

Cada caso deve ser considerado em todas as suas características para definir se há necessidade de biópsia. As suspeitas de doenças granulomatosas (tuberculose, sarcoidose e outras) e linfangite carcinomatosa podem ser esclarecidas por biópsia transbrônquica. Os outros casos necessitam de biópsia a céu aberto ou por toroscopia.

Um ponto interessante a considerar é o dos pacientes idosos (11,12). Alguns autores defendem o

ponto de vista de não avançar no diagnóstico desses pacientes, evitando métodos invasivos, desde que estejamos diante de apresentação típica, doença leve e estável.

Um outro fato fundamental a ser observado nas doenças avançadas é estabelecer o momento certo de começar a pensar em transplante. Deve sempre ser tentado o tratamento convencional por um período de 6 a 12 meses. Em caso negativo, é preciso não perder tempo, pois as ações deletérias na hipóxia podem progredir a ponto de inviabilizar a possibilidade de realização do transplante.

Estabelecer um esquema terapêutico pode ser difícil. O mais importante é ter esquemas mais ou menos padronizados e utilizá-los de acordo com as circunstâncias. Assim, na maioria das vezes, utiliza-se corticosteróide oral. Diante da impossibilidade de utilizá-lo, ciclofosfamida oral. Na falência do corticosteróide oral, pode-se associar ciclofosfamida oral. Na falência desses esquemas, usa-se corticosteróide e/ou ciclofosfamida em pulsos. Também nos casos muito graves, ou quando há evidências de alta intensidade da alveolite, pode-se iniciar com pulsoterapia.

O controle dos efeitos colaterais deve ser preocupação constante.

A terapêutica de suporte geral e a oxigenioterapia adequada são mandatórias.

As agudizações podem ser de diversas naturezas: reativação da doença, infecções, insuficiência cardíaca, tromboembolismo pulmonar. As infecções, em especial, devem ser sempre consideradas.

Tratamento Atual ^(2,13)

1) Tratamento Específico

Quando o agente etiológico é identificado e reconhecidamente suscetível a determinada terapêutica, a mesma deve ser iniciada imediatamente. São exemplos todas as doenças infecciosas, as quais podem apresentar resultados positivos até em curto prazo.

2) Terapêutica Supressiva da Alveolite, da Bronquiolite e dos Mecanismos Imunológicos que Levam à Fibrose

A não ser que se comprove a completa inexistência de atividade inflamatória da doença, todo paciente com PID merece ao menos um curso de tratamento de seis meses. A intensidade e o pro-

longamento desse período vão depender da resposta e da atividade comprovada (ou suspeitada).

a) Corticosteróides ⁽¹³⁾

São várias as ações farmacológicas dos corticosteróides que redundam na redução da atividade inflamatória.

Na atualidade, a corticoterapia oral é a base do tratamento das PID. O que se pode discutir é a dose desses medicamentos. Em geral, doses altas para atividade acentuada. Pacientes mais idosos recebem as chamadas doses baixas.

Na sarcoidose, usa-se 1mg de prednisona/kg/dia. Após três meses, a reavaliação do paciente vai balizar a conduta subsequente. Se a atividade inflamatória for atenuada, inicia-se a redução de 2,5 a 5mg por semana, na dose diária total, até que se atinja a dose de manutenção de 0,25 a 0,5mg/kg/dia, que será mantida pelo período médio de um ano. Se, ao fim deste período, for comprovada supressão da atividade, a prednisona será suspensa gradualmente até a total retirada. Se houver apenas estabilização, pode-se manter as doses baixas de 0,25 a 0,5mg/kg/dia por período mais prolongado. No caso de piora, as doses podem ser novamente aumentadas ou associadas a ciclofosfamida (14).

Lembrar que a corticoterapia pode ser acompanhada de inúmeros efeitos colaterais. Os mais comumente encontrados são: ganho ponderal, desencadeamento e piora do diabetes mellitus, osteoporose, hipertensão arterial, hemorragia digestiva alta, alterações do comportamento, retenção hidrossalina e hipocalcemia. Nos tratamentos a longo prazo, como preconizado nas PID, é sugerido o emprego em dias alternados, com dose dobrada nos dias de uso.

A rigor, não há limite de tempo para o uso de corticosteróides, mas o prolongamento é sempre acompanhado de aumento de efeitos colaterais.

Pode ser usado qualquer tipo de corticosteróide oral. O mais empregado é a prednisona. O deflazacort, que apresentaria menos efeitos colaterais adversos, não tem comprovado eficácia terapêutica semelhante à prednisona.

A PID idiopática merece as chamadas "doses altas", em vista de sua potencial agressividade. Em geral, inicia-se com a dose de 1,5mg/kg/dia de prednisona, que é mantida por 3 meses e, após, se for comprovada melhora da inflamação, a dose é diminuída para 1mg/kg/dia, de forma paulatina, reti-

rando-se 2,5 a 5mg por semana. Esse novo regime deve ser mantido por um ano e, após, a dose deve ser reduzida para 0,25 a 0,50mg/kg/dia. O tempo total de tratamento será balizado pelas avaliações de atividade (LBA, cintigrafia com gálio), além da situação clínica e de imagem (RX, TC-AR).

A PID relacionada às colagenoses não costuma mostrar grande resposta à corticoterapia oral.

Outros tipos de PID podem apresentar resposta variável. A conduta geral, acima relatada para a sarcoidose e a PID idiopática, serve para orientar o tratamento de todas as PID. Recordar sempre a necessidade de orientar-se pela avaliação da atividade inflamatória.

Algumas vezes, a corticoterapia oral usual não é capaz de suprimir a alveolite. Nesses casos, tem-se utilizado a pulsoterapia com metilprednisolona por via endovenosa, na dose de 2g uma vez por semana, diluída em 250 a 500ml de soro glicosado a 5%, infundida em 45 minutos. O número de pulsos não está plenamente determinado, mas é comum ser feito 4 a 6 vezes, sempre acompanhado pela avaliação da alveolite. Durante a pulsoterapia, mantém-se a prednisona oral em dose baixa de 0,25mg/kg/dia.

A comparação do regime de pulso com o clássico uso oral em doses altas (15) mostrou que a pulsoterapia pode reduzir mais intensamente a alveolite neutrofílica sem aumentar os efeitos colaterais. Assim, haveria vantagem no uso de pulso de corticosteróide.

A pulsoterapia com metilprednisolona é indicada como tratamento inicial em casos altamente agressivos, com intensa alveolite neutrofílica.

b) Ciclofosfamida e Azatioprina

Ciclofosfamida e azatioprina podem ser usadas em diversas circunstâncias:

- quando se constata falência da corticoterapia oral, após uso de 3 a 6 meses.
- quando há contra-indicação ao uso de corticosteróides.
- em casos graves de PID, com intensa alveolite, em que seu uso pode ser aventado até como inicial.
- na granulomatose de Wegener, como primeira opção.
- casos de sarcoidose que não respondem à terapêutica usual.

Das duas drogas, a mais utilizada é a ciclofosfamida (16,17). A ciclofosfamida oral, isolada ou em combinação com doses baixas de corticosteróide, é

muito mais efetiva em suprimir a alveolite neutrofílica (de alta ou de baixa intensidade) que a corticoterapia oral com altas doses. Assim, em casos graves, está indicado começar com ciclofosfamida isolada ou associada a prednisona.

A dose de ciclofosfamida oral é de 2mg/kg/dia. O período de utilização deve ser ajustado caso a caso. Uma primeira avaliação da atividade da alveolite deve ser feita aos três meses. Em geral, o tratamento é de um a dois anos. Os efeitos colaterais possíveis são, principalmente: leucopenia, infecções oportunistas, supressão da medula óssea, cistite hemorrágica, azospermia, amenorréia. Quando se faz terapêutica combinada à prednisona, esta última é feita na dose de 0,25mg/kg/d.

A pulsoterapia com ciclofosfamida também tem sido utilizada no caso de falência da corticoterapia ou como terapêutica inicial em casos muito graves. São feitos pulsos venosos na dose de 12-15mg/kg/dose, em 250 a 500ml de soro glicosado a 5%, no período de 45 minutos. Os três primeiros pulsos devem ter a freqüência quinzenal ou mensal. Após essa primeira série, faz-se reavaliação da intensidade da alveolite. Se necessário manter a terapêutica, os pulsos subseqüentes terão freqüência bimensal ou trimestral. Ainda não está bem estabelecida a duração total do tratamento, mas pode ser de 6 a 12 meses. O controle sobre os efeitos colaterais deve ser mais estrito que no uso oral da droga, especialmente a contagem de neutrófilos, que costuma atingir o mínimo após 15 dias da aplicação do pulso. Este tratamento pode ser acompanhado com o uso de prednisona em doses baixas (0,25mg/kg/d). Quando são suspensos os pulsos, o tratamento pode seguir com ciclofosfamida oral (2mg/kg/d) mais prednisona (0,25mg/kg/d), se for julgado necessário.

A azatioprina é muito menos utilizada que a ciclofosfamida. A dose preconizada é de 3mg/kg/dia, endovenosa, associada a doses baixas de prednisona (0,25mg/kg/d).

c) Outras Drogas

Eventualmente, outras drogas podem ser utilizadas.

A colchicina parece inibir a síntese de colágeno, a proliferação de fibroblastos e a atividade de macrófagos alveolares. Assim, teria ação antiinflamatória e antifibrótica. Com efeito, tem sido utilizada em casos de PID, especialmente nos idosos, em vista de mostrar menos efeitos colaterais que a prednisona. Os principais efeitos colaterais dizem

respeito à área gastrintestinal (diarréia). A dose é de 0,6mg/d e a terapêutica pode ser levada a cabo por longos períodos, mas, se após 6 meses não houver o sucesso esperado, pode ser substituída.

A penicilamina também foi tentada como impeditiva da fibrogênese, especialmente nas PID associadas às colagenoses. Embora pareça estabilizar a quantidade total de colágeno pulmonar, não interfere sobre as alterações estruturais da rede intersticial (remodelamento).

Clorambucil e vincristina foram ensaiados sem muito sucesso no controle da inflamação das PID. Ciclosporina também tem sido proposta.

3) Medidas Gerais e de Suporte

São aconselháveis as seguintes ações, com vistas a combater situações associadas e conseqüências das alterações causadas pelas PID:

- Programa de reabilitação respiratória e condicionamento físico geral.
- Psicoterapia e combate à depressão.
- Parada do tabagismo - Terapêutica do broncoespasmo. A associação de síndrome obstrutiva brônquica pode ser muito deletéria à síndrome restritiva das PID. O tabagismo parece ser fator primordial no desenvolvimento da granulomatose de células da Langerhans (granuloma eosinofílico ou histiocitose-X).
- Tratamento da tosse e da hiper-reatividade brônquica.
- Orientação nutricional.
- Controle da hipoxemia. A suplementação contínua de oxigênio pode ser necessária nos casos mais avançados.
- Controle da hipertensão pulmonar e do "cor pulmonale".
- Prevenção e tratamento de infecções bronco-pulmonares. A imunização anti-influenza e anti-pneumococo é aconselhada.
- Supressão ambiental de agente causal, geralmente inalatório. É sempre de fundamental importância esta medida. Nos casos de alveolite alérgica extrínseca, pode ser de vital importância. Na silicose, embora o afastamento do trabalho não provoque a cessação do processo inflamatório, ajuda a diminuir a carga estimulante.
- Suspensão de droga envolvida no processo patogênico, se for o caso.
- Tratamento de todas as manifestações concomitantes, na vigência de doenças associadas ou

sistêmicas. Colagenoses, vasculites, cirrose biliar primária e muitas outras são exemplos.

4) Controle da Resposta Terapêutica

Conforme temos frizado, o acompanhamento da intensidade do componente inflamatório é fundamental. Neste sentido, o LBA (% de neutrófilos, linfócitos e eosinófilos), a TC-AR ("vidro fosco") e a cintigrafia por gálio (captação pulmonar) são os métodos utilizados.

Dados clínicos, destacadamente a dispnéia e a capacidade de exercício (teste da caminhada de 6 ou 12 minutos), além de dados funcionais (capacidade pulmonar total, capacidade vital, difusão do monóxido de carbono, captação máxima de oxigênio, dados referentes à detecção de obstrução brônquica), devem fazer parte do acompanhamento desses pacientes, até para avaliação da eficácia terapêutica.

5) Transplante Pulmonar

Nos dias de hoje, embora realizado poucas vezes por motivos operacionais, o transplante pulmonar é muitas vezes a única opção frente aos casos mais graves. A precaução de não deixar o caso agravar-se a ponto de impedir a operação deve estar na base da indicação de tal procedimento em casos bastante avançados que não respondem aos tratamentos tentados.

Tratamento Futuro⁽¹⁸⁾

Novas terapêuticas já estarão disponíveis em curto prazo e muitas outras estão sendo testadas. As seguintes linhas devem ser consideradas em futuro próximo:

1) Inibidores de Citocinas

Inibidores naturais de citocinas como, por exemplo, o do receptor de IL-1, estão sendo testados. Há ligação com o receptor sem que se verifique excitação do mesmo. Ocorre, portanto, bloqueio e impedimento do prosseguimento da cadeia inflamatória.

Receptores solúveis e anticorpos monoclonais bloqueadores são outras possibilidades consideradas e em estudo.

Antiproteases que bloqueiam enzimas necessárias para promover a ativação de uma citocina são um novo caminho, também em via de teste.

IL-4 pode regular a expressão do gene de IL-1 e, portanto, inibir as fases mais precoces da inflamação.

2) Inibidores de Fatores de Crescimento

O fator TGF α parece ter importante papel na indução de fibrose, pois ativa o crescimento de fibroblastos. Inibidores desse fator ou anticorpos bloqueadores são importantes pontos de intervenção que vêm sendo perseguidos. Os receptores solúveis também estão sendo estudados.

3) Agentes Antifibróticos

Agentes específicos para inibir o processo fibrótico são uma boa perspectiva de pesquisa.

Suplementação da dieta com niacina e taurina parece que é uma arma neste sentido.

Outros agentes antifibróticos são os antagonistas dos receptores de PAF e a pirfenidona.

A cis-4-hidroxi-L-prolina parece inibir a formação da tríplice hélice de colágeno.

4) Antiproteases

Muitas proteases podem provocar injúria endotelial, epitelial ou do interstício. Um grande número de antiproteases foi desenvolvido e, em breve, estará disponível.

5) Novos Agentes Antiinflamatórios

Aperfeiçoamento moleculares dos corticosteróides podem aumentar sua potência antiinflamatória e/ou diminuir os efeitos colaterais.

Os difosfonatos são uma esperança concreta entre os antiinflamatórios, embora seus mecanismos de ação ainda sejam obscuros.

6) Antioxidantes

A aplicação prática da catalase e da superóxido-dismutase como enzimas que combatem a permanência de radicais livres, pode ser um grande passo no combate a esse mecanismo básico de lesão celular. A estratégia de introduzir essas enzimas por meio de lipossomas pode evitar efeitos colaterais desagradáveis.

7) Regulação do Tráfego de Leucócitos

A interferência na passagem de neutrófilos do interior dos vasos sanguíneos para o interstício pul-

monar é muito promissora. Moléculas de adesão podem sofrer interferência de drogas que estão sendo testadas e, assim, impedir uma linha importante nos mecanismos inflamatórios.

8) Terapia Genética

Embora não se tenha evidências de que as doenças fibróticas pulmonares tenham uma determinação genética, há a possibilidade de interferir sobre a formação de componentes específicos das cadeias de inflamação. Esta é uma linha que pode ser muito desenvolvida nos anos futuros.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Hunninghake GW, Kalica AR. Approaches to the treatment of pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:915-918.
- 2-Tavares JL, Jansen JM. Pneuonopatias intersticiais difusas. Rio de Janeiro: Liv Atheneu Ed.,1990.
- 3-Hunninghake GW, Kawanami O, Ferrans OJ, Young RC Jr, Roberts WC, Crystal RG. Characterization of the inflammatory and immune effector cells in the lung parenchyma of patients with interstitial lung disease. *Am Rev Resp Dis* 1981; 123:407-412.
- 4-Martin JM, Williams DE, Dines DE, Sanderson DR. Interstitial lung disease. Assessment by bronchoalveolar lavage. *Mayo Clin Proc* 1983; 58:751-757.
- 5-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.
- 6-Rudd RM, Haslam PL, Turner-Warwick M. Cryptogenetic fibrosing alveolitis. Relationship of pulmonary physiology and bronchoalveolar lavage to response to treatment and prognosis. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124:1-8.
- 7-Gay SE, Kazerooni EA, Toews GB, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. Predicting response to therapy and survival. *Am J Resp Crit Care Med* 1998; 157:1063-1072.
- 8-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.
- 9-Bjoraker JA, Ryn JH, Edwin MK, et al. Prognostic significance of hystopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:199-203.
- 10- Katzenstein ALA, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical relevance of pathologic classification (State of the art). *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1301-1315.

- 11-Reynolds HY. Diagnostic and management strategies for diffuse interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 113:192-202.
- 12-Booth HL, Walters EH. Interstitial lung disease in the elderly patient. In: Connolly MJ. *Respiratory disease in the elderly patient*. London: Chapman & Hall Medical, 1996.
- 13-Mapel DW, Samet JM, Coultas DB. Corticosteroids and the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Past, present, and future. *Chest* 1996; 110:1058-1067.
- 14-Costa CH, Negreiros M, Souza JF, Tavares JL, Jansen JM. Ciclofosfamida como tratamento alternativo da sarcoidose. *Pulmão RJ* 1998; 7:35-40.
- 15-Keogh BA, Bernardo J, Hunninghake GW, Line BR, Price DL, Crystal RG. Effect of intermittent high dose parenteral corticosteroids on the alveolitis of idiopathic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127:18-22.
- 16-Baughman RP, Lower EL. Use of intermittent, intravenous cyclophosphamide for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:288-292.
- 17-O'Donnell K, Keogh B, Cantin A. Pharmacologic suppression of the neutrophil component of the alveolitis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:288-292.
- 18-Hunninghake GW, Kalica AR. Approaches to the treatment of pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:915-918.

Sarcoidose

Sarcoidosis

Eduardo Pamplona Bethlem (*)

Sarcoidose é uma enfermidade sistêmica de natureza granulomatosa podendo ocasionar lesões em praticamente todos os órgãos da economia como lesões dermatológicas, oftalmológicas, hepáticas e gastroenterológicas, osteoarticulares, do sistema nervoso central, cardiológicas e glandulares entre outras, porém, acomete, preferencialmente, em mais de 80% das vezes, as estruturas linfonodais mediastínicas e o pulmão.

Esta enfermidade foi inicialmente reconhecida como curiosidade dermatológica desde a clássica descrição feita por Hutchinson, em 1877, de paciente com placas violáceas em mãos e pés que sofria de "gôta" e que morreu de insuficiência renal; Carls e Cesar Boeck contribuíram para a descrição do sarcóide múltiplo benigno da pele; E. Besnier descreve o lúpus pérmio e Tenneson sua histopatologia. Posteriormente, Jungling, entre outros, relata alterações ósseas, Heerfordt a febre úveo-parotídea, tendo sido Schaumann autor da descrição histopatológica mais detalhada e do caráter sistêmico da enfermidade. O acometimento pulmonar foi inicialmente descrito por A. Bittorf. Desde aquela época, diversos investigadores no mundo inteiro descreveram e têm descrito manifestações desta enfermidade chamada sarcoidose, que se exterioriza de maneira multissistêmica disseminada, não raramente mimetizando outras enfermidades. O interesse pela enfermidade é mundial e desde de 1958 os "sarcoidologistas" se reúnem a cada três anos. Hoje em dia existe a "World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG)" que continua promovendo a troca de experiências e conhecimentos sobre esta fascinante enfermidade que continua encoberta por um manto de mistério que engloba a sua própria etiologia.

Epidemiologia

A sarcoidose é uma enfermidade relativamente freqüente, com distribuição mundial não homogênea tendo maior prevalência nos países desenvolvidos, sendo pouco encontrada nos trópicos. Entretanto, a avaliação cuidadosa de relatos internacionais nas diferentes conferências mundiais sobre sarcoidose aponta no sentido desta enfermidade ser cada vez mais reconhecida nas diferentes áreas do planeta, sendo algumas com menor prevalência, o que também pode sugerir subdiagnóstico (1). Acomete preferencialmente pessoas entre 20 e 40 anos, mas pode ocorrer em velhos e crianças. Nos Estados Unidos, é uma enfermidade considerada mais freqüente em negros, entretanto há grande prevalência da enfermidade nos países nórdicos onde praticamente não há negros (2). O curso da enfermidade, porém, é de pior prognóstico nos negros (3). Em relação ao sexo, costuma-se considerá-la enfermidade mais freqüente em mulheres, mas este fato parece ocorrer somente entre os pacientes negros, pois a análise entre pacientes brancos não demonstra esta predileção (3). As diversas conferências mundiais sobre sarcoidose têm agrupado evidências no sentido de ser esta enfermidade cada vez mais reconhecida nas diferentes áreas do planeta e acometendo todas as etnias (1).

Etiologia

A sarcoidose é enfermidade de etiologia desconhecida. Diversos agentes causais têm sido incriminados como responsáveis pela enfermidade, entretanto, até hoje, nenhum deles é internacionalmente aceito. Desde muito tempo existe certo "namoro" entre micobactérias (entre estas o *M.*

* Professor Adjunto de Pneumologia - UNI-RIO, Livre Docente (UNI-RIO) e Doutor (EPM-UNIFESP) em Pneumologia.

tuberculosis) e a sarcoidose, pois Shaumann (4) já achava ser a doença causada por uma variante não álcool-ácido resistente do *M. tuberculosis* ou, então, uma forma atenuada do bacilo bovino; Pinner (5) pensava ser a sarcoidose uma forma não caseosa da tuberculose; Mankiewicz (6,7) aventou a hipótese de inter-relação entre bacteriófagos (líticos para micobactérias) e micobactérias e, naquela época, parecia ser a sarcoidose a resultante de certa atividade lítica exagerada contra micobactérias; Chapman e Speight (8) relataram alta incidência de anticorpos para micobactérias no soro de sarcoidóticos e Richter et al. (9), por técnica de fluorescência, encontraram micobactérias em linfonodos sarcoidóticos. Scadding (10) também incriminava a tuberculose na etiologia da sarcoidose e suecos hipotetizavam certa interação viral com micobactérias (11). Por outro lado, Bowman et al. (12), em estudo exaustivo, não foram capazes de isolar nenhum tipo de agente infeccioso em granulomas sarcoidóticos. Em época mais recente, estudos utilizando a técnica de reação em cadeia com polimerase ("PCR - Polymerase Chain Reaction") e hibridização do DNA/RNA na fase líquida ("liquid-phase hybridization") têm encontrado DNA e rRNA de *M. tuberculosis* em material biológico de sarcoidóticos (13,14). Outros estudos, entretanto, não têm sido capazes de confirmar estes achados e até mesmo os contradizem (15,16). Apesar destes fatos, as diferenças de ordem epidemiológica, clínica, radiológica, imunológica e terapêutica entre a tuberculose e a sarcoidose são de tal magnitude, que a idéia destas duas enfermidades terem um mesmo agente etiológico é improvável. Além das micobactérias, diversos outros agentes etiológicos também têm sido incriminados como *Propionibacterium acnes*, *Borrelia burgdorferi*, *Mycoplasma*, *Nocardia*, *Berillium*, *Zircônio*, pólen de pinus e poeira de amendoin. Os freqüentes relatos de evidênciação de altas taxas de anticorpos contra diferentes agentes virais como Herpes, Epstein-Barr, Citomegalovírus, Coxsackie B, entre outros, podem ser explicados pela hiper-reatividade B-linfocítica encontrada nesta enfermidade.

A suposição de ser a sarcoidose enfermidade autoimune se baseia na exteriorização desta doença com tiroidite sarcoidótica, síndrome de Sjögren, hipergamaglobulinemia, síndromes de associação com outras doenças autoimunes e boa resposta aos corticoesteróides. Entretanto, à luz do

conhecimento atual, a sarcoidose não é considerada enfermidade autoimune apesar de, provavelmente, existir uma desordem imunológica. Os atuais conhecimentos imunológicos na sarcoidose apontam para possível interação agressão x defesa que talvez tenha como campo de batalha o granuloma e, como palco de formação deste, um distúrbio imunológico mediado por célula, com liberação e interação exageradamente prolongada de citocinas, possivelmente gerado por algum antígeno de difícil digestão. Alguns estudiosos desta enfermidade, como D. Geraint James, acreditam existir um "terreno sarcoidótico" onde diferentes estímulos em determinada constituição imunológica desenvolveria a enfermidade (2).

Patologia

A lesão histológica básica na sarcoidose é o granuloma não caseoso, composto por células epitelióides com algumas células gigantes do tipo Langhans e envolto por pequeno número de linfócitos (Fig.1). É um granuloma do tipo imunológico. A necrose caseosa não é encontrada, mas discreto grau de necrose fibrinóide pode ser evidenciado. As células epitelióides são derivadas dos monócitos circulantes e são células grandes com tamanho em torno de 20µm, com citoplasma pálido eosinofílico, com nucléolos arredondados ou ovais. Sua função nestes granulomas é predominantemente secretória e não fagocítica (3). As células gigantes de Langhans têm arranjo de núcleos em forma de arco em volta de citoplasma granular central. Algumas inclusões podem ser apreciadas no interior destas células gigantes, especialmente quando a inflamação granulomatosa é de longa duração. Dentre estas, os corpos asteróides (Fig. 2) de aparência estrelada parecem

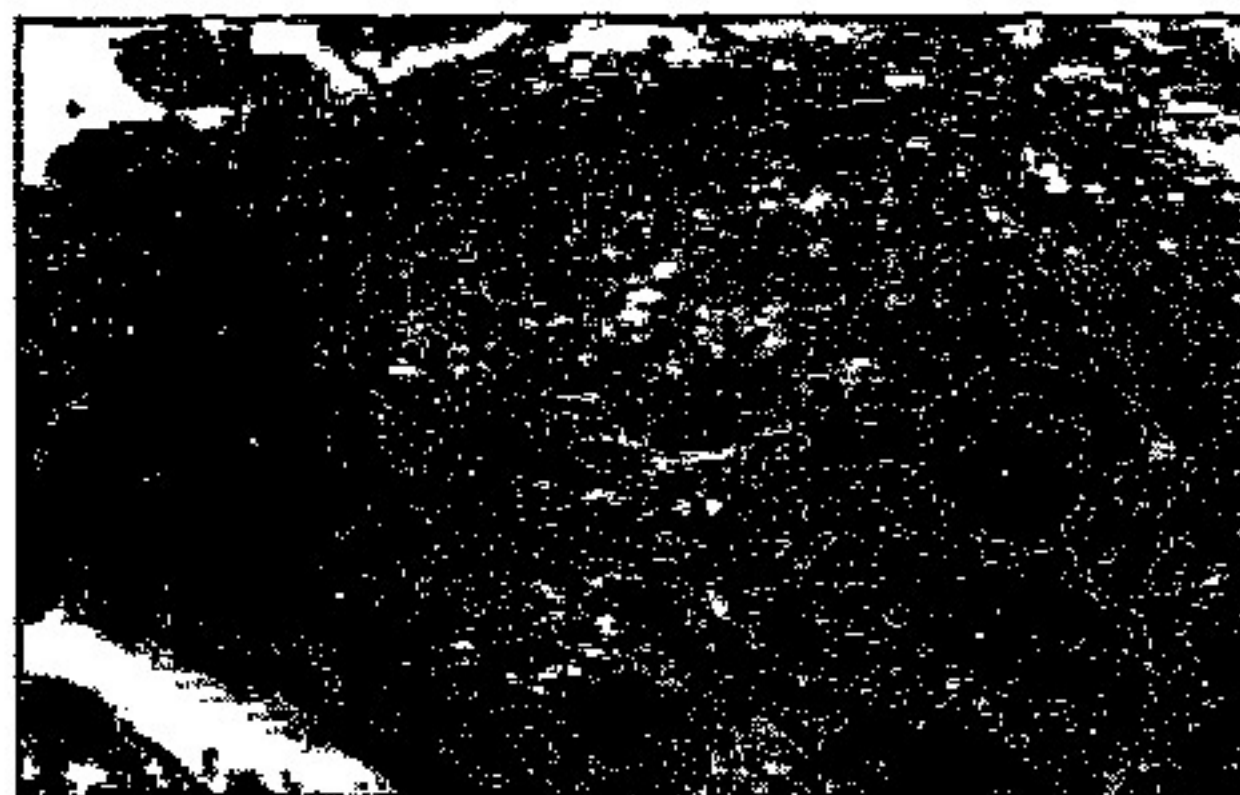


Fig. 1- Granuloma sarcoidótico tipo imunológico.



Figura 2 - Corpos asteróides.

ser derivados de filamentos intermediários de vimentin e microtúbulos (17) e costumam aparecer no centro celular. Os corpúsculos de Schaumann (Fig. 3) são calcificações laminadas de 10-100 μ m de diâmetro, encontrados no interior das células epitelióides e/ou gigantes, mas também podem ser encontrados em áreas de fibrose como marcador de atividade granulomatosa antiga. São corpúsculos residuais de provável natureza lisossômica que contêm cálcio, fosfatos e ferro (18). Estas inclusões são estruturas encontradas na sarcoidose, porém não são patognomônicas da enfermidade. Diferentes graus de hialinização destes granulomas podem ser encontrados e, destarte, granulomas imaturos compostos por acúmulos de macrófagos, células epitelióides e linfócitos podem coexistir com lesões francamente hialinizadas. A evolução destes granulomas também não é de todo conhecida e estes podem involuir desaparecendo sem lesão tecidual, permanecer por longos períodos ou evoluírem para importante fibrose. Esta evolução, provavelmente, é dependente da interação entre células como linfócitos ativados, macrófagos com ação de célula apresentadora de antígenos e, também, com ação supressora e outras células (19).

É importante ressaltar que o granuloma sarcoidótico é idêntico, morfológica e imunologicamente, a granulomas gerados por outras enfermidades, sendo, portanto, fundamental afastar outras causas de granuloma antes de firmar-se o diagnóstico de sarcoidose.

Diagnóstico

O diagnóstico da sarcoidose é baseado em três pilares que devem, de maneira geral, estar presentes:

1. quadro clínico-radiológico-laboratorial compatível;
2. a presença de granuloma sarcóide ao estudo histológico (de preferência com caráter multissistêmico) e/ou um teste de Kveim-Siltzbach positivo;
3. ter-se afastado outras causas conhecidas de doença granulomatosa.

Clínico - A sarcoidose é enfermidade sistêmica e, portanto, pode se apresentar com os mais distintos sinais e/ou sintomas clínicos. Apesar de acometer principalmente as estruturas linfonodais mediastínicas e pulmonares, deve interessar ao internista e às mais diferentes especialidades. Praticamente não há sintoma/sinal característico de sarcoidose apesar de algumas apresentações serem altamente sugestivas. Assim, o surgimento de eritema nodoso, poliartralgias, febre e linfonodomegalias hilares bilaterais, com ou sem acometimento parenquimatoso (síndrome de Löfgren), ou mesmo a associação de aumento das parótidas, sintomas oculares e paralisia facial (síndrome de Heerfordt), podem fortemente sugerir o diagnóstico. Os sintomas respiratórios são mais frequentes, pois a sarcoidose é enfermidade predominantemente gânglio-pulmonar, porém não são característicos, e não é raro a enfermidade se exteriorizar com o paciente inteiramente assintomático. Em torno de 20 a 50% dos pacientes apresentam sintomas pulmonares como dispnéia, tosse e dor torácica. Escarros sangüíneos ou hemoptises não são frequentes (2,3). Os sinais e sintomas dependem do órgão acometido, extensão e tempo de existência da enfermidade. Os sinais e sintomas constitucionais como febre, perda ponderal, anorexia e astenia podem sugerir acometimento sistêmico da enfermidade (20,21). Quando a sarcoidose se exterioriza de forma aguda, normalmente com menos de 2 anos, tende a ter curso limitado com resolução espontânea e o acometi-

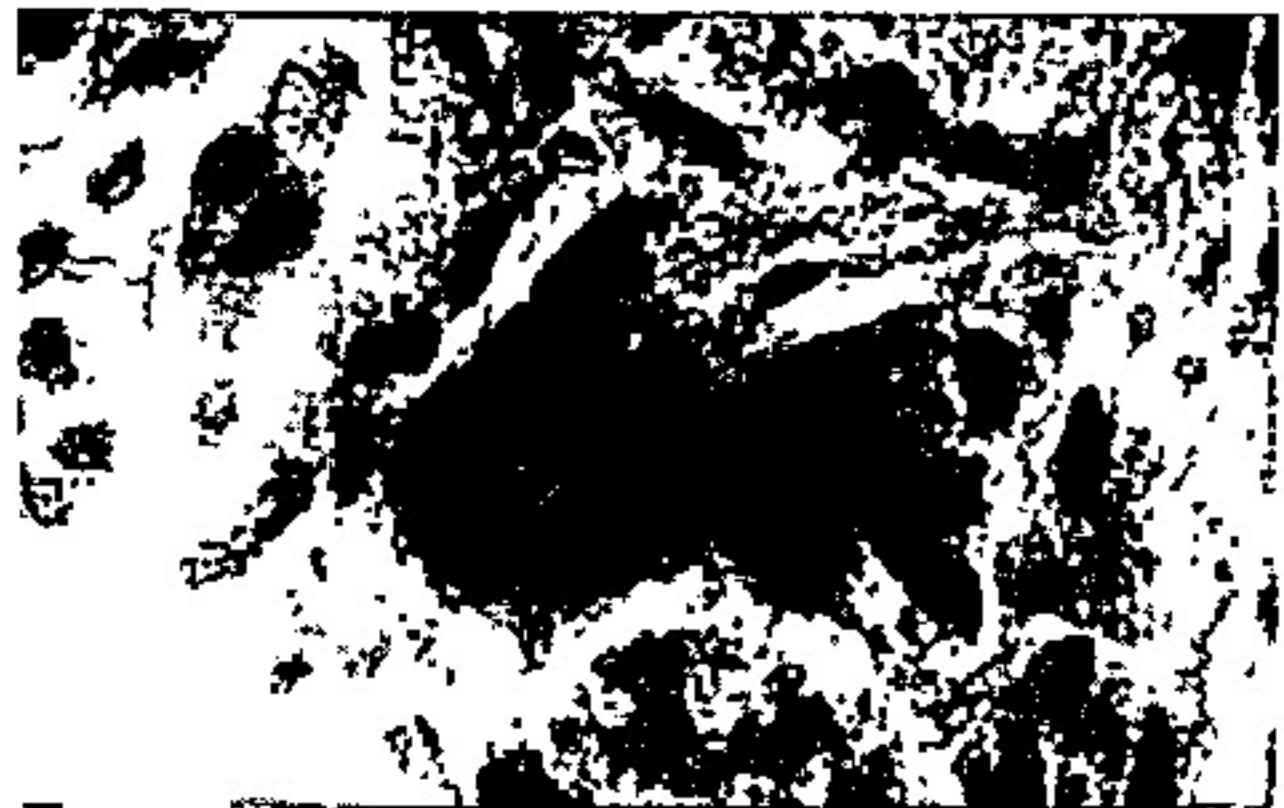


Figura 3 - Corpúsculo de Schaumann.

mento pulmonar-mediastínico tende a ser, preferencialmente, dos graus I e II, enquanto que, quando o curso é insidioso, com sintomas que perduram por mais de dois anos, anunciam possível progressão para fibrose com anormalidades estruturais dos órgãos acometidos. Nestes casos, o acometimento parenquimatoso pulmonar, quando existente, é predominantemente dos tipos III e IV (3).

Lesões cutâneas como lúpus pérmio (Fig. 4), placas cutâneas, erupções máculo-papulares (Fig.5), eritema nodoso (Fig.6) e nódulos subcutâneos são exemplos de comprometimento da pele na sarcoidose. Cicatrizes antigas podem adquirir um aspecto entumecido e eritematoso durante agudizações da sarcoidose (3), assim como infiltrado granulomatoso cutâneo discreto pode desenvolver-se ao redor dos locais de punção venosa. O eritema nodoso é acometimento cutâneo dos mais frequentes e, geralmente, anuncia um quadro de resolução espontânea, sendo raro a necessidade de tratamento com esteróides.

O acometimento oftalmológico varia de 5 a 20% e esta variação pode ser dependente, ou não, da realização de exame com lâmpada de fenda, uma vez que o acometimento ocular pode ser as-

sintomático. Qualquer estrutura ocular pode ser envolvida, porém a lesão mais comum é a uveíte, anterior ou posterior, aguda ou crônica.

O sistema reticuloendotelial pode estar acometido e linfonomegalias periféricas são frequentes em pacientes sarcoidóticos. Ao contrário das linfonomegalias tuberculosas, aquelas que ocorrem na sarcoidose, raramente fistulizam e formam escrófulas. As cadeias mais envolvidas são as cervicais posteriores, axilares e as inguinais. O mediastino anterior não costuma ser acometido pela sarcoidose e a presença de linfonomegalias nesta região deve trazer a tona a forte suspeita de linfoma (22). O envolvimento esplênico varia de 1 a 42% (23).

O acometimento hepático é frequente na sarcoidose, sendo o fígado palpável em torno de 20% dos pacientes e biópsias hepáticas rendem granulomas sarcóides em 60 a 80% dos pacientes (3), independente da presença de hepatomegalia. Parece haver maior positividade no grau I (87%) do que no grau II (67%) e grau III (59%), sendo, portanto, mais positiva nas fases ativas e iniciais da doença (3). Estes granulomas podem ser assintomáticos ou responsáveis por diferentes sín-



Figura 4 - Lúpus pérmio.

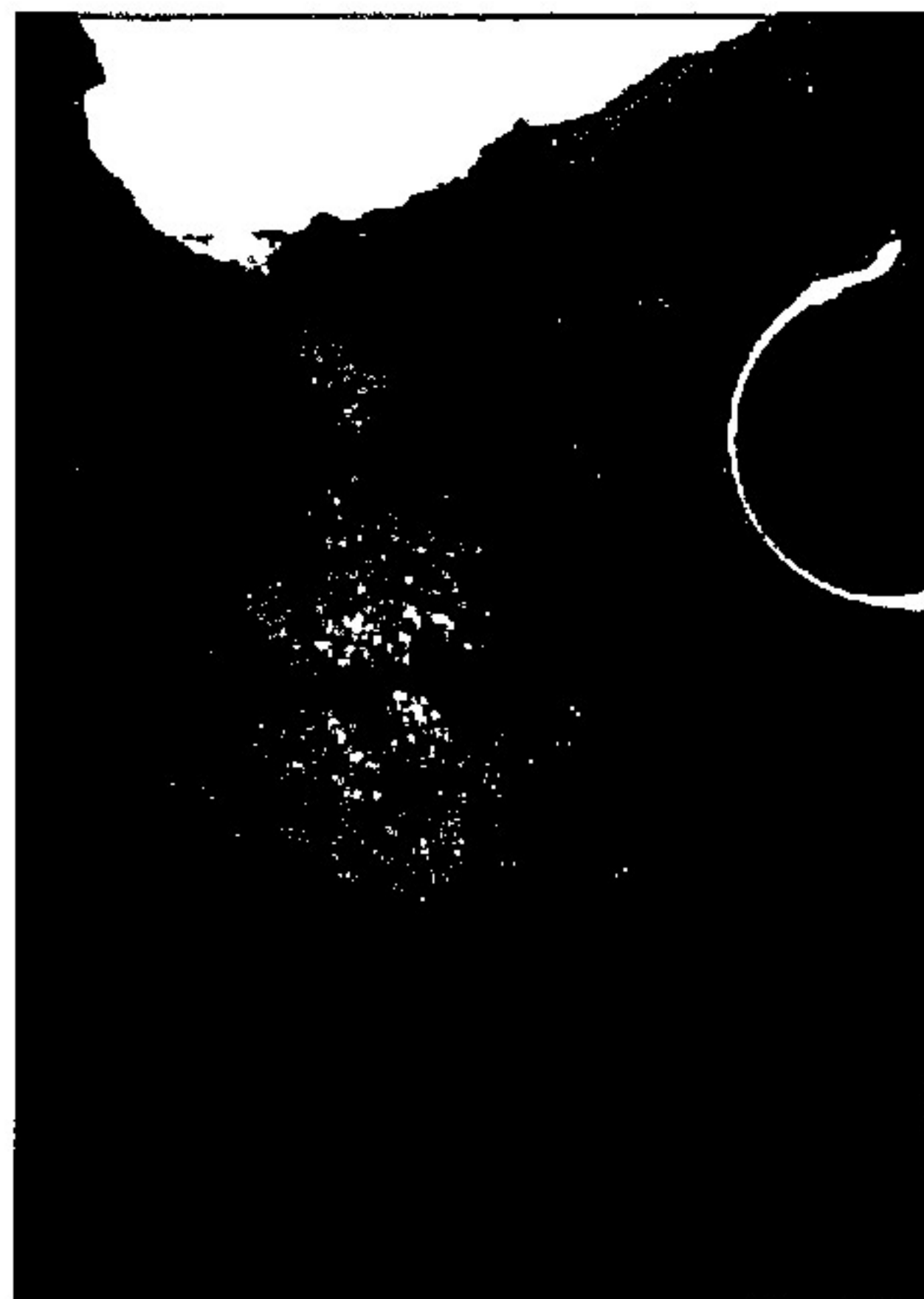


Fig. 5 - Lesões cutâneas máculo-papulares.

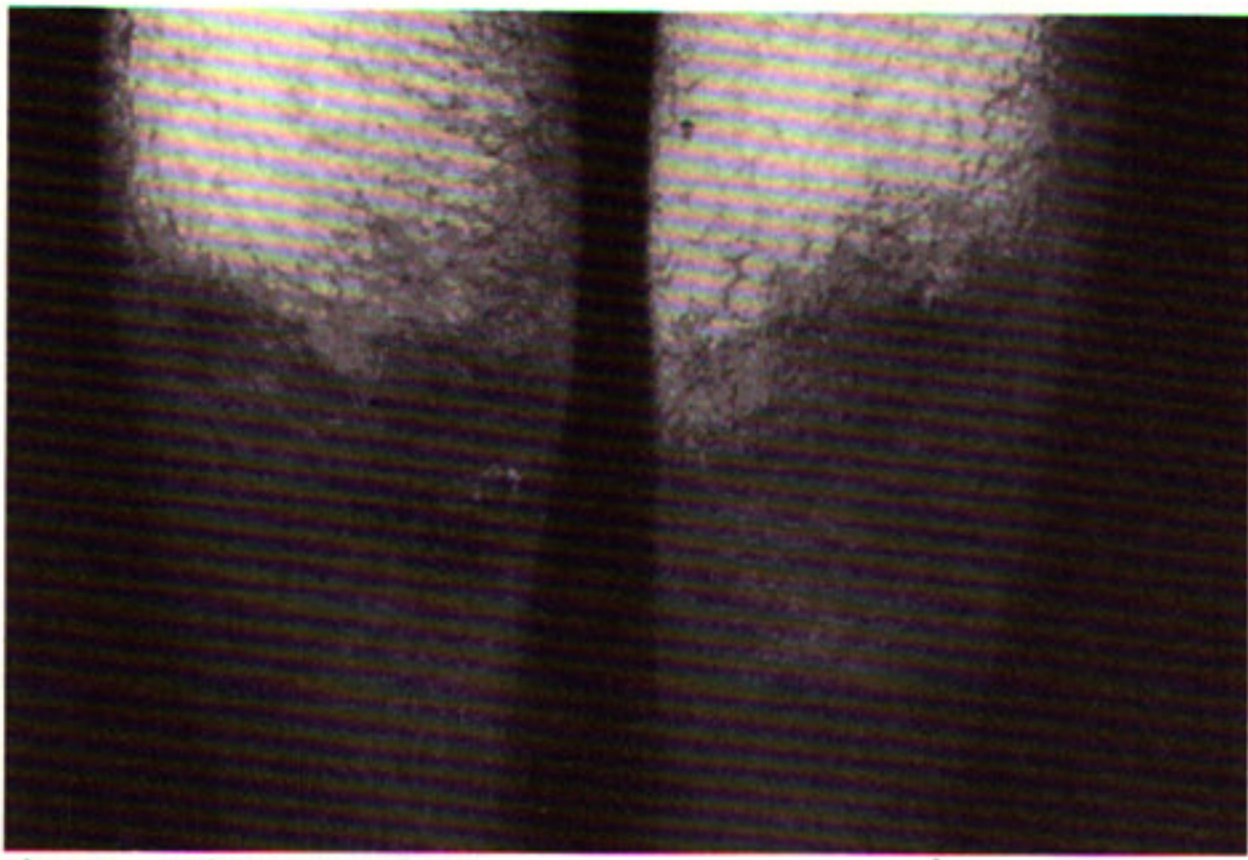


Fig. 6 - Eritema nodoso.

dromes hepáticas como colestase intra-hepática, hipertensão porta e síndrome de Budd-Chiari (24).

O acometimento do sistema músculo-esquelético é comum e o envolvimento articular pode ser encontrado em 25 a 39% dos casos (3). As articulações mais freqüentemente afetadas são as dos tornozelos, joelhos, punhos, cotovelos e interfalangeanas. O acometimento ósseo varia de 4 a 34% (3). As lesões mais comuns são cistos ósseos nas falanges das mãos e pés (Fig. 7a e 7b).

Qualquer parte do SNC pode ser acometida pela sarcoidose gerando com isso a possibilidade de um leque muito variado de exteriorização clínica, porém o acometimento dos pares cranianos, especialmente paralisia facial, meningite e lesões expansivas são mais freqüentes. O Sistema Nervoso Central (SNC) está envolvido em torno de 5 a 10%, porém, em algumas séries de necrópsia, há relatos de 15 a 27% (25,26). Esta diferença pode ser explicada pela dificuldade diagnóstica de algumas lesões neurológicas mas, a medida que novas técnicas diagnósticas se fazem presentes, esta distância tende a diminuir.

A Sarcoidose cardíaca ocorre com certa freqüência e sem dúvida não é fenômeno raro. Em estudo retrospectivo um grupo da Johns Hopkins encontrou granulomas miocárdicos em 27% de 84 necrópsias (27). Clinicamente, entretanto, este reconhecimento é menos freqüente, em torno de 5% (3), apesar de qualquer porção do coração poder ser envolvida. As porções mais atingidas são a parede do ventrículo esquerdo, septo ventricular, o ventrículo direito e, finalmente, a aurícula (3). Destarte, distúrbios de condução, arritmias, insuficiência cardíaca congestiva, quadro semelhante ao infarto do miocárdio e até morte súbita podem ocorrer (3).

Os acometimentos do SNC e cardiológico estão associados a maior mortalidade nesta enfermidade.

Acometimento renal, endócrino, do trato gastrointestinal, do sistema reprodutor e das vias aéreas superiores também podem ser encontrados.

Assim sendo, sabendo-se que para se diagnosticar uma enfermidade é preciso primeiro se pensar nesta possibilidade sendo, para tanto, necessário conhecer suas possíveis manifestações, o atendimento daquele paciente com sinais e sintomas diversos, porém sugestivos, e que freqüenta distintos ambulatórios deve fazer nascer a suposição de poder ser este enfermo portador de sarcoidose.

Radiológico - Tendo a sarcoidose acometimento pulmonar dos mais freqüentes, o estudo radiológico do tórax tem importância fundamental. Por diversas vezes é o radiograma de tórax quem primeiro identifica a presença da enfermidade (3, 28-30). Apesar da apresentação radiológica ser muito sugestiva, esta não é isoladamente diagnóstica. Até hoje é de grande utilidade a tradicional classificação radiológica, a radiologia simples do tórax, empregada na sarcoidose. Inicialmente proposta por Wurm et al. (31) e posteriormente modificada por DeRemee (32), esta é assim dividida:



Fig. 7a - Cistos ósseos falangeanos na sarcoidose nas mãos.



Fig. 7b - Cistos ósseos falangeanos na sarcoidose nos pés.

- Grau 0 (zero) = radiograma de tórax normal e evidência de lesão extratorácica;
- Grau I = presença de linfonomegalias hilares bilaterais, com ou sem linfonomegalia paratraqueal, sem acometimento parenquimatoso pulmonar (Fig.8);
- Grau II = acometimento parenquimatoso pulmonar acompanhado de linfonomegalias hilares bilaterais, com ou sem linfonomegalia paratraqueal (Fig.9);
- Grau III = acometimento parenquimatoso pulmonar isolado (Fig. 10);
- Grau IV = acometimento parenquimatoso pulmonar com sinais radiológicos evidentes de fibrose, como atração de estruturas mediastínicas e formações bolhosas (Fig. 11).

Apesar de seqüencial, esta classificação não implica obrigatoriamente numa progressão temporal da doença. Destarte, a enfermidade pode se exteriorizar inicialmente, por exemplo, no grau III.

O grau 0 é considerado por alguns autores como uma fase inicial da enfermidade e isto pode representar a presença de lesões diminutas na periferia pulmonar, não detectáveis à radiologia simples (33,34), porém, Siltzbach (35) o considerava como uma fase tardia, onde o envolvimento pulmonar, inicialmente existente, teria involuído deixando lesões evidentes extrapulmonares. Algumas alterações funcionais pulmonares podem ser encontradas com este grau radiológico (36) e também granulomas podem ser evidenciados em biópsias pulmonares (37). Na quase totalidade destes casos com grau 0, o diagnóstico de sarcoidose é baseado na existência de lesões extrapulmonares comprovadamente de natureza sarcóide.

O grau I é apresentação inicial desta enfermidade. Sua presença geralmente anuncia resolução espontânea em torno de 60-80% em 2 anos, especialmente se acompanhado de eritema nodoso. O acometimento linfonodal mediastínico tende a ser hilar bilateral, mantendo espaço claro entre as linfonomegalias e a imagem cardíaca ao radiograma simples do tórax. São bem evidentes e algumas vezes bastante grandes. Podem estar acompanhados de acometimento paratraqueal em torno de 25%, sendo este acometimento mais evidenciado à direita do que à esquerda ou bilateral, pois os linfonodos paratraqueais esquerdos tendem a ser mais posteriores e em menor número e, portanto, mais difíceis de serem visualizados ao radiograma simples do tórax

em PA (38). É extremamente raro o ressurgimento de linfonomegalias mediastínicas quando estas, no grau I, desaparecem. O acometimento linfonodal paratraqueal isolado, isto é, sem evidência de acometimento hilar bilateral, da mesma forma que a presença de linfonomegalia hilar unilateral, é raro na sarcoidose e deve fazer suspeitar outro diagnóstico. Entram no diagnóstico radiológico diferencial os linfomas, histoplasmose, metástases linfonodais, carcinoma broncogênico, pneumoconiose, tuberculose (especialmente no co-infectado com o vírus da imunodeficiência adquirida), entre outros.

O grau II é também forma freqüente de sarcoidose, estando presente em torno de 20 a 35% dos pacientes (2,3). As características linfonodais mediastínicas encontradas neste grau são semelhantes àquelas descritas no grau I e o acometimento parenquimatoso tende a ser, preferencialmente, bilateral. O padrão retículo-nodular é o mais freqüente, mas padrões reticulares, micronodulares, algodonosos e mesmo o padrão predominantemente alveolar podem ser encontrados. Nos 505 casos de Bethlem et al. (2), o acometimento parenquimatoso como um todo, e não somente fibrose, se fez mais freqüente nas metades inferiores. Entretanto, as lesões fibróticas pulmonares sarcoidóticas tendem a se localizar nos terços superiores e posteriormente (3). O acometimento unilateral pode ocorrer mas não é freqüente. Cinco por cento dos casos podem se exteriorizar com lesões nodulares e, algumas vezes, verdadeiras massas pulmonares simulando doença metastática (Fig. 12). A incidência de sintomatologia pulmonar, como dispnéia acompanhada de febre ou perda ponderal, neste grau radiológico é mais freqüente, porém muitos doentes são assintomáticos. Até 60% destes doentes podem ter resolução espontânea ou melhora acentuada em dois anos. Entretanto, em torno de um quarto a um terço destes pacientes se mantêm estáveis ou evoluem para fibrose. O diagnóstico diferencial radiológico deve ser feito com linfangite carcinomatosa, beriliose, além daqueles relatados no grau I.

O grau III ocorre em torno de 15% dos casos (2,3) e o acometimento parenquimatoso é semelhante aquele descrito no grau II, porém, obviamente, sem evidenciação de acometimento linfonodal mediastínico ao radiograma simples do tórax. O diagnóstico diferencial radiológico neste grau é muito intenso e engloba praticamente a maioria das enfermidades estudadas no grupo das pneumopatias intersticiais difusas. Em torno de somente 15 a 30%

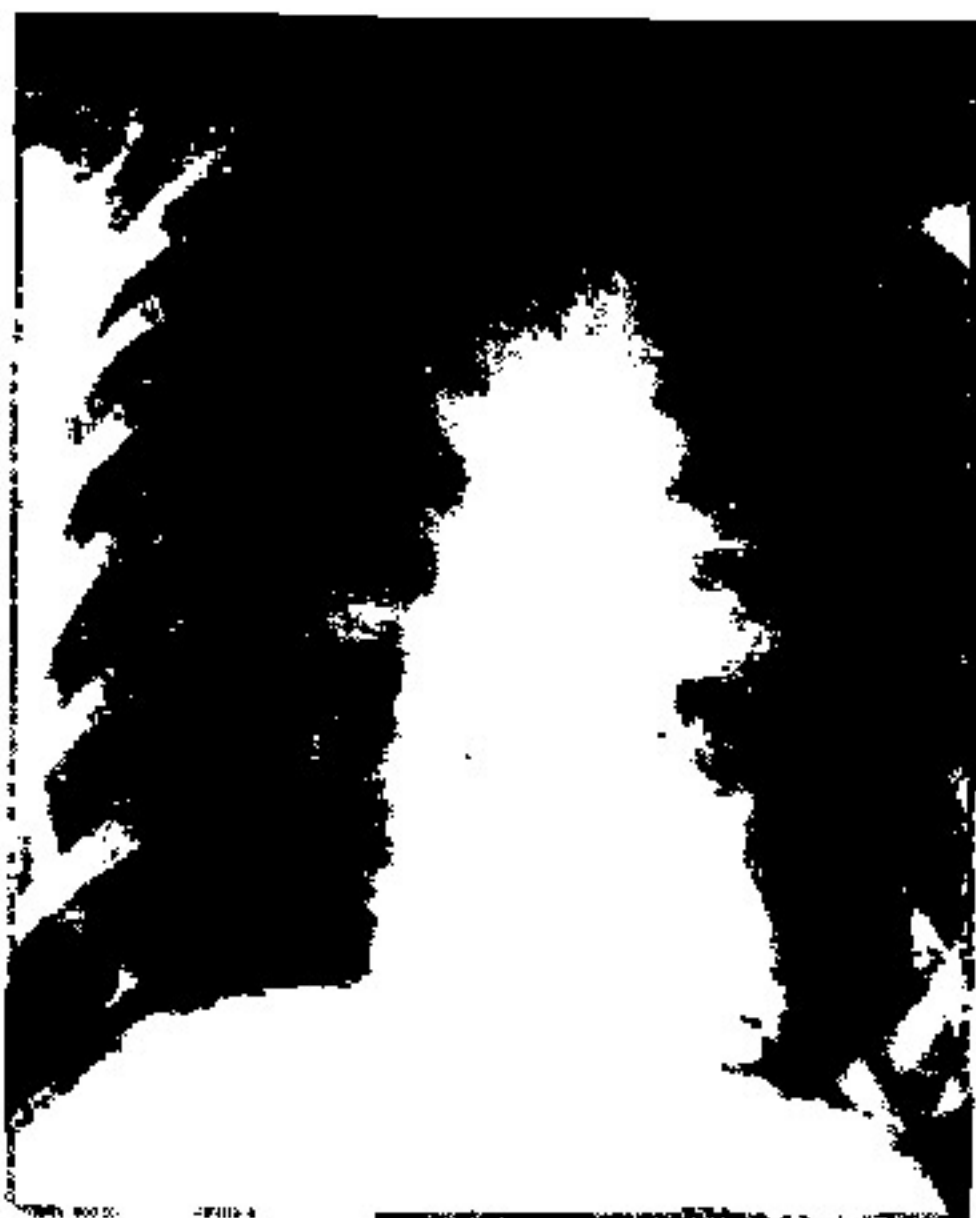


Fig. 8 - Radiograma simples de tórax grau I.



Fig. 9 - Radiograma simples de tórax grau II.

destes pacientes apresentam resolução espontânea em dois anos, enquanto outros evoluem para fibrose pulmonar.

O grau IV é caracterizado pela presença de alterações radiológicas compatíveis com fibrose pulmonar. Assim, distorções da arquitetura pulmonar como deslocamento hilar, traqueal, formações bolhosas, pinçamento diafragmático e bronquiectasias são encontradas. Estas retrações parenquimatosas tendem a se localizar preferencialmente nas porções superiores e posteriores. O diagnóstico radiológico diferencial, portanto, se faz com infiltrados tuberculosos crônicos, histoplasmose crônica cavitária, granuloma eosinofílico, silicose e pneu-

monia crônica inespecífica, entre outros. Em torno de um quinto a um terço dos pacientes com sarcoidose tendem a evoluir para fibrose pulmonar. Tosse com expectoração, dispnéia e até mesmo escarras sangüíneos podem ser encontrados, porém não são freqüentes. Quando as alterações fibróticas são importantes, pode haver insuficiência respiratória e *cor pulmonale* (39).

A tomografia computadorizada do tórax (TC), especialmente a de alta resolução (TCAR), contribui em muito para o trabalho diagnóstico nas pneumopatias intersticiais difusas, apesar de, na sarcoidose, a radiologia convencional ajudar bastante na suspeita diagnóstica desta enfermidade. A TCAR têm demonstrado a presença de lesões parenquimatosas pulmonares quando o radio-



Fig. 10 - Radiograma simples de tórax grau III.

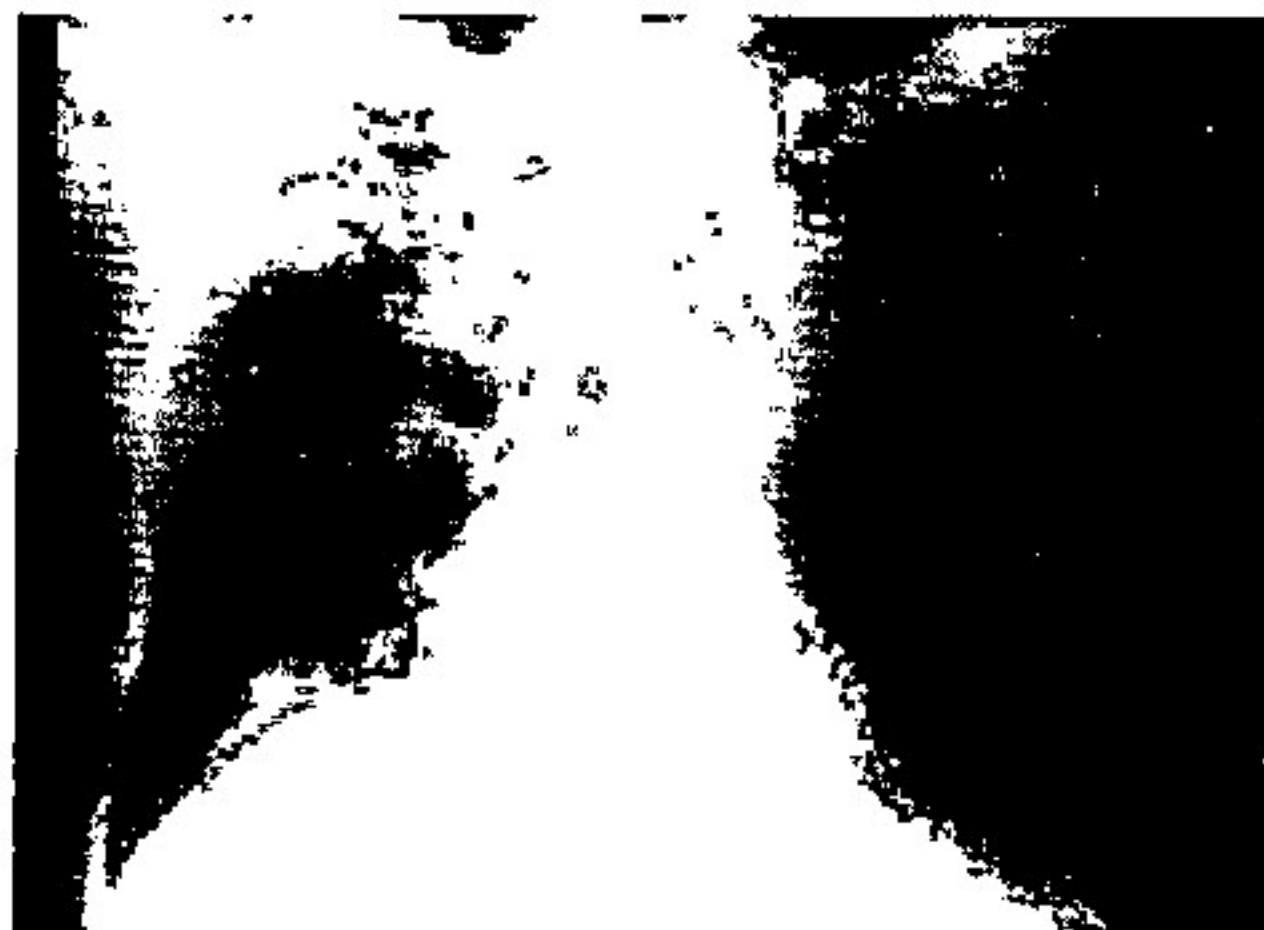


Fig. 11 - Radiograma simples de tórax grau IV.

grama simples do tórax é normal (33,40), mas, mesmo quando a TCAR é normal, não podemos, de modo seguro, afastar a existência de doença intersticial difusa, pois granulomas têm sido encontrados à biópsia pulmonar nestes casos (37, 41). O acometimento pleural na sarcoidose já foi considerado não freqüente, porém, relatos de até 35% foram encontrados por Solomon et al. (42) com o uso de TC. Estes geralmente são benignos, sem grande extensão, não ocasionando disfunção apreciável. A apresentação mais sugestiva da sarcoidose à TCAR é a presença de lesões predominantemente nodulares, geralmente menores que 5mm, que tendem a ser confluentes ao longo dos linfáticos, nos feixes broncovasculares, septos interlobulares, nas grandes cissuras e subpleurais (Fig. 13) (2,33,40-42). Entretanto, imagens lineares em "vidro fosco", padrão em "favo de mel", e bronquioloectasias também podem ser encontradas. Padrão em "vidro fosco" talvez possa refletir, semelhante a alguns estudos na Fibrose Pulmonar Idiopática, atividade da doença, pois Bergin et al. (40) demonstraram positividade à cintigrafia com gálio 67 em cinco pacientes dentre quinze com este padrão. Entretanto, praticamente não há estudos na sarcoidose que indiquem determinado achado tomográfico à TCAR como indicativo de pior ou melhor prognóstico ou mesmo indicação terapêutica. O padrão de distribuição periférica das lesões tende a ocorrer na sarcoidose especial-



Fig. 12 - Sarcoidose. Apresentação nodular ao radiograma simples de tórax simulando metástases pulmonares.

mente em suas fases iniciais, enquanto que bronquioloectasias e pulmão em "favo de mel" refletem acometimento crônico e fibrótico (33). A TCAR pode também ajudar na escolha do melhor local a ser biopsiado e, em alguns casos, a monitorar a resposta terapêutica (43,44). O diagnóstico diferencial à luz dos achados à TCAR entre linfangite carcinomatosa e sarcoidose é, em algumas situações, praticamente impossível, pois ambas se exteriorizam de modo semelhante. Entretanto, a linfangite carcinomatosa tende a apresentar espessamento septal maior e mais evidente que a sarcoidose. Algumas pneumoconioses como a silicose e a dos mineradores de carvão também apresentam padrão nodular semelhante à sarcoidose, mas estes tendem a ser mais difusos (45).

Outro método de imagem usado na avaliação de pacientes com sarcoidose é a cintigrafia com gálio 67. O gálio tem tropismo por tecidos inflamados, não tendo especificidade por nenhum tipo de processo inflamatório (infeccioso, neoplásico, imunológico, etc), tendo, com isso, muito pouco valor no diagnóstico da enfermidade. Esta predileção por tecidos com atividade inflamatória, constando no pulmão a presença de alveolite, faz da cintigrafia por gálio 67 método para detectar atividade da doença, mas, para tanto, é método sensível com baixa especificidade (46-48). A ausência de captação pode ter valor preditivo de exclusão de atividade da enfermidade (47).

Laboratorial - a avaliação laboratorial na sarcoidose é fundamental no sentido de afastarmos outras enfermidades granulomatosas. Assim, estudos bacterioló-

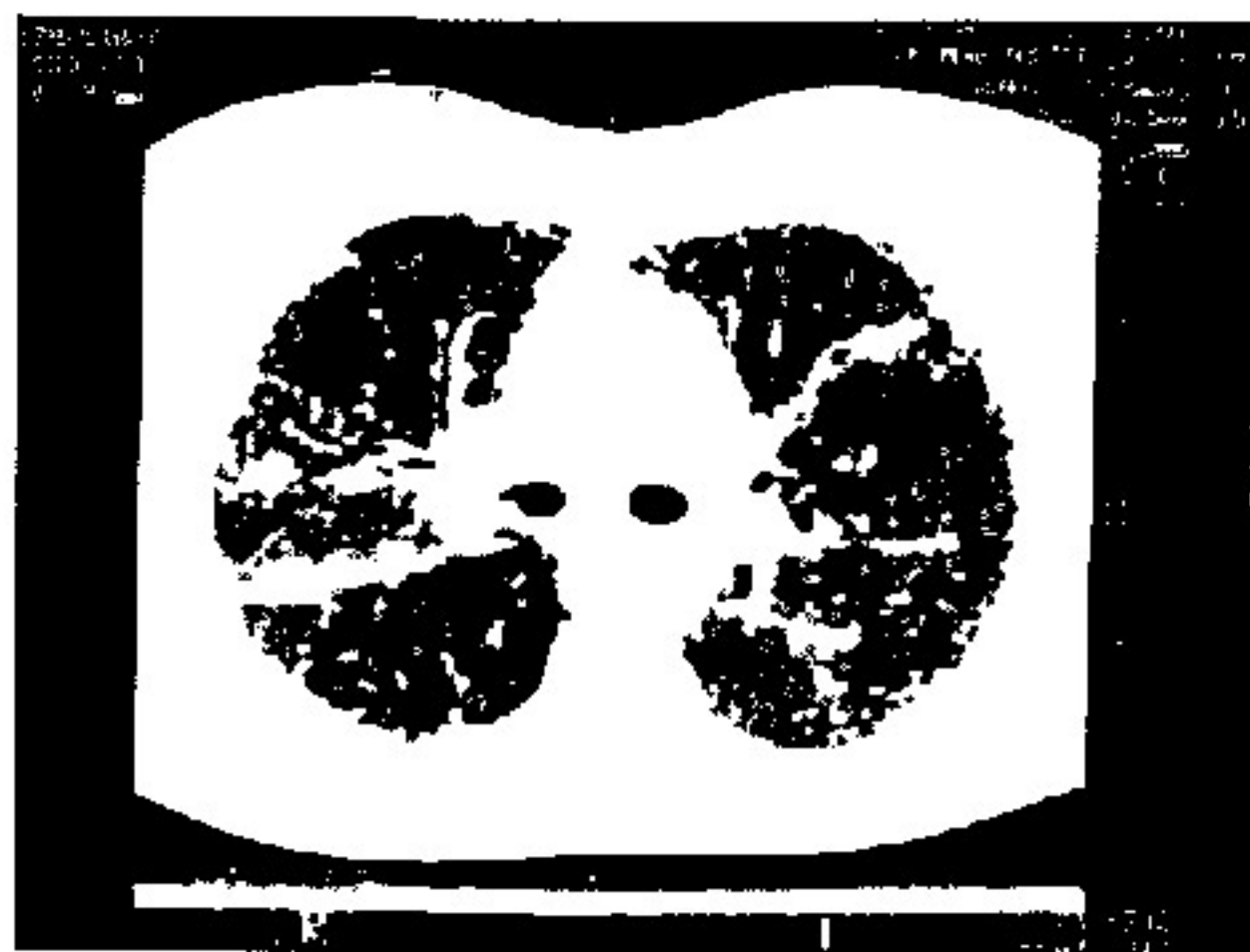


Fig. 13 - Sarcoidose. TCAR demonstrando padrão predominantemente nodular que tende a ser confluinte ao longo dos linfáticos, feixes broncovasculares, septos interlobulares, nas grandes cissuras e subpleurais.

gicos, micológicos, micobacteriológicos e citohistológicos devem ser apropriadamente realizados.

Alterações hematológicas como anemia, as vezes do tipo hemolítico, leucopenia, eosinofilia, linfopenia, monocitose e trombocitopenia podem ser encontradas (2). A hemossedimentação costuma estar elevada nas fases agudas da enfermidade sem ter, entretanto, nenhum valor prognóstico (2,3). Hiper-gamaglobulinemia não é incomum.

Hipercalemia tem sido relatada em até 60% dos casos (2,3), porém James et al. (49), em estudo de 3.676 pacientes com sarcoidose no mundo, encontraram taxa de 11%. Bethlem et al. (2) encontraram incidência de 8,3%. A dosagem do cálcio sérico pode estar elevada de maneira transitória durante o curso da enfermidade, dependendo da atividade da doença (3). A hipercalemia é secundária à maior absorção intestinal e não depende de lesões ósseas (50). Também não tem relação com hiperparatiroidismo, como inicialmente pensado, e a associação destas enfermidades parece ser casual (51-53). Tem relação com altas taxas séricas de calcitriol (1,25-dihidroxitamina D3) (54,55) que é produzido no processo de formação granulomatosa por macrófagos ativados (56), não tendo, portanto, origem renal (57). Hipercalemia é marcador fidedigno de atividade da doença e, quando persistente, pode levar a nefrocalcinose e insuficiência renal, sendo indiscutível a indicação terapêutica. Hipercalemiúria tende a ocorrer mesmo na ausência de hipercalemia. A incidência de hipercalemiúria pode alcançar até 62% (54), porém Bethlem et al. (2) encontraram 11,3%. A presença de hipercalemiúria discreta e transitória pode ser observada, mas quando persistente, é de indicação terapêutica.

Níveis séricos elevados da enzima conversora da angiotensina I e II (ECA) têm sido relatados na sarcoidose desde o clássico trabalho de Lieberman (58). Este fato tem sido encontrado com frequência que varia em torno de 40 a 90% (59-61), sendo que estudo internacional (62) envolvendo 12 centros e 1.941 pacientes com sarcoidose demonstrou sensibilidade de 57%. A ECA parece ser produzida pelo granuloma sarcoidótico sob influência T-linfocítica (63), tem ação quimiotática para macrófagos, podendo aumentar sua função fagocítica entre outras (63-65). Parece ser, portanto, mais um modulador do processo granulomatoso na sarcoidose. Entretanto, esta enzima também pode ser encontrada, em torno de 10%, em outras enfermidades (62), algumas delas de difícil diagnóstico diferencial com a sarcoidose, como a pneumonite por hipersensibilidade (alveoli-

te alérgica extrínseca), linfoma, tuberculose miliar, beriliose, silicose, asbestose, coccidioidomicose, hanseniose e doença de Gaucher, entre outras (3). Destarte, a dosagem desta enzima deve ser avaliada com critérios na composição diagnóstica da sarcoidose, pois apresenta taxa de falsa negatividade em torno de 40% e falsa positividade em torno de 10%. A dosagem sérica da ECA tem sido estudada como marcador de atividade na sarcoidose, refletindo a presença sistêmica de granulomas e não somente o acometimento pulmonar. No acometimento pulmonar, a ECA costuma estar mais elevada nos graus II e III e menos nos graus I e 0 (62), traduzindo maior acometimento granulomatoso. Portanto, a ECA denota a atividade da fase granulomatosa sistêmica da enfermidade, tendo por isso pouca relação com estudos de lavagem broncoalveolar e cintigrafia por gálio 67, que podem detectar a presença de alveolite ainda em fase pré-granuloma ou com poucos granulomas. A dosagem sérica da ECA não é, portanto, bom predictor da intensidade da alveolite na sarcoidose (64-66). Sua dosagem também não tem o menor valor como avaliador de prognóstico e nem é, por si só, indicador de terapia, pois valores iniciais não são diferentes entre pacientes que melhoram ou pioram (67-72). O uso de corticóide ou a diminuição da atividade da enfermidade baixam seus níveis séricos. Estes fatos fazem com que esta enzima seja de grande valor na monitoração do tratamento da enfermidade (59,60,73,74).

A lisosima costuma estar elevada na sarcoidose e tem certa correlação com a atividade da enfermidade. Os maiores valores são mais encontrados no grau II, nos pacientes com sintomas e com lesões extra-torácicas (75-77). Tem pouco valor diagnóstico pois encontra-se elevada em diversas outras doenças como tuberculose, beriliose, silicose e leucemias (77-79). Tem sido identificada em macrófagos e células epitelióides, porém, preferencialmente, em granulomas jovens e não antigos (80,81). Tem comportamento semelhante ao da ECA, mas com menor especificidade, tendo com isso pouco valor na prática clínica.

Diversas outras substâncias têm sido relatadas na sarcoidose mas seus reais valores diagnósticos e prognósticos ainda merecem estudos. Assim, dosagem de beta-2-microglobulina (β_2m), receptores solúveis de interleucina-2, histamina, transcobalamina II, dosagem de componentes da matriz extracelular como peptídeos pró-colágenos, ácido hialurônico, fibronectina e vitronectina têm sido relatados. Além destes, diferentes marcadores bioquí-

micos de ativação celular, quer macrofágicos como a neopterinina e a carboxipeptidase-N, quer linfocíticos como a adenosina deaminase (ADA), ou mesmo neutrofílicos como colagenase e elastase, também têm sido estudados no diagnóstico e, principalmente, na avaliação de atividade da doença, porém ainda sem papel definido.

Funcional - o distúrbio restritivo é classicamente encontrado na sarcoidose pulmonar, gerando com isso diminuição dos volumes e capacidades pulmonares. Grandes acometimentos parenquimatosos e a presença de fibrose pulmonar podem levar a diminuição da complacência, distúrbios da relação ventilação/perfusão, alterações na difusão e até hipoxemia, principalmente ao exercício. O distúrbio de difusão é dos mais encontrados na sarcoidose, estando presente até mesmo nos graus 0 e 1. O distúrbio obstrutivo, pouco estudado inicialmente na sarcoidose, é sabido estar presente em grande número destes enfermos. Obstruções de grandes e pequenas vias aéreas podem ser encontradas tendo como possível explicação a existência de granulomas na mucosa brônquica, granulomas peribronquiolares, hiper-reatividade brônquica e fibrose peribronquiolar. Pacientes com obstrução brônquica importante e difusa tendem a apresentar sibilância, dispnéia, tosse seca e a enfermidade tende a ser persistente (3). Acometimentos fibróticos extensos podem levar a quadros de hipertensão pulmonar, *cor pulmonale*, insuficiência respiratória, hipoxemia grave e morte (2).

Imunológico (noções) - a quantidade de informação desenvolvida nesta última década a respeito dos mais distintos mecanismos imunológicos envolvidos na sarcoidose é de tal grandeza que fogem ao escopo deste trabalho. Algumas noções resumidas serão relatadas. A sarcoidose se exterioriza com hiper-reatividade B-linfocítica periférica e tecidual, evidenciada pelos constantes achados de diferentes anticorpos contra diversos agentes, além de fator reumatóide e anticorponuclear, aumento das imunoglobulinas séricas e imunocomplexos circulantes. Apresenta hiporreatividade T-linfocítica periférica, evidenciada, de maneira geral, por diminuição da hipersensibilidade retardada cutânea com anergia ao PPD e a outros estímulos, linfopenia periférica com relações CD4/CD8 algo diminuídas, por maior presença de células supressoras (2,3). Por outro lado, há intensa atividade T-linfocítica tecidual. Estudos no líquido de lavagem broncoalveolar demonstram hiper celularidade importante nos doentes

com sarcoidose ativa, sendo esta composta por aumento do número de linfócitos, quer percentual, quer absoluto, e também de macrofágos. Estes linfócitos são predominantemente do tipo T, com maior participação dos CD4 e menor participação dos CD8, com relações CD4/CD8 até maiores que 10:1, ao contrário do que é verificado na periferia. Este fato ocorre em todos os tecidos que são acometidos pelas lesões granulomatosas da sarcoidose, refletindo uma compartimentalização T-linfocítica CD4 tecidual com conseqüente queda periférica (82). Este aumento macrofágico-linfocítico compõe um terreno fértil para o desenvolvimento de granulomas. Os macrófagos na sarcoidose, de fato, apresentam altas densidades de moléculas da classe II de histocompatibilidade na superfície celular, sugerindo com isso maior capacidade destas células em apresentar antígenos aos linfócitos CD4 (2). Estes, por sua vez, liberam outras tantas citocinas que também modulam ações macrofágicas. Esta interação macrofágica-linfocítica é essencial na gênese granulomatosa da enfermidade. Este acúmulo celular ocorre basicamente por dois mecanismos: recrutamento periférico e proliferação local. Evidências do aumento macrofágico através de recrutamento periférico se baseiam no fato de macrófagos alveolares na sarcoidose apresentarem perfil de alguns marcadores celulares que são encontrados em monócitos e não em macrófagos maduros (83,84). A proliferação local também é suspeitada pela evidenciação nestes macrófagos de determinados antígenos que estão relacionados à proliferação celular estimulada por fatores de crescimento (83). A evidenciação de linfopenia periférica com infiltração T-linfocítica tecidual aponta no sentido da existência de recrutamento periférico destes linfócitos (82) e a constatação de produção exagerada de interleucina-2 (IL-2), linfocina envolvida na proliferação linfocítica, induz a possibilidade de reprodução local (85). Interessante é o fato de que linfócitos de pacientes sarcoidóticos, uma vez retirados dos pulmões, têm produção espontânea de IL-2 diminuída após 24 horas (86), o que pode sugerir a presença de estímulo local constante. Os reais mecanismos básicos que desencadeiam o acúmulo macrofágico e linfocítico ainda não estão definidos, porém o acúmulo macrofágico pode ser desencadeado por estímulo existente no microambiente e a IL-1 e IL-8 macrofágicas podem ser responsáveis pela quimiotaxia e ativação linfocítica, com posterior liberação de IL-2 e outras citocinas. Dentre estas,

encontram-se o BCGF (*B-cell growth factor*) e o BCDF (*B-cell differentiation factor*), que estimulariam o crescimento e diferenciação B-linfocítica, explicando, pelo menos em parte, a hiper-reatividade B-linfocítica encontrada nesta enfermidade (87). Com a manutenção desta corrente imuno-citológica, outras células também são envolvidas e ativadas como polimorfonucleares, eosinófilos e mastócitos e outros tantos fatores como mieloperoxidase, elastases, proteinases e radicais livres podem ser encontrados em pacientes com sarcoidose. Macrófagos alveolares liberando radicais livres, TNF- α e elastase tipo IV (88), seguramente contribuem para o desarranjo tecidual, com interrupções da membrana basal do epitélio, ocasionando colapsos alveolares com atração fibroblástica (89) e posterior fibrose. Entretanto, o fato e a sequência exata dos mecanismos que geram lesões fibróticas, ou regressão das lesões granulomatosas iniciais, ainda não estão esclarecidos.

Lavado Broncoalveolar (LBA) - Os estudos realizados no LBA contribuíram e têm contribuído em muito para o esclarecimento e conseqüente entendimento de diversos aspectos na sarcoidose. É um método relativamente simples com grande importância no estudo desta enfermidade, porém sua aplicação clínica ainda não está de todo definida. Sua aplicação diagnóstica, prognóstica e para indicação terapêutica dependem de fatores como o achado de situações específicas da enfermidade, dentro do contexto clínico-radiológico-laboratorial, capaz de diferenciá-la de outras enfermidades e, também, os achados de "marcadores de atividade" devem ser confrontados com situações clínicas bem definidas, sendo que este fato nem sempre ocorre na sarcoidose (90).

O achado de linfocitose no LBA é freqüente na sarcoidose, porém não é específico desta enfermidade, sendo encontrado em diversas outras doenças e, além do mais, a própria enfermidade pode se exteriorizar sem este predomínio ou mesmo com aumento de neutrófilos em suas fases mais fibróticas (82, 91). Não tem valor prognóstico nem é, isoladamente, indicativo de terapia. Entretanto, quando persistente por mais de um ano, fala a favor de evolução arrastada da enfermidade. A avaliação da subpopulação T-linfocítica existente demonstra maior participação de linfócitos CD4 com altas relações CD4/CD8, sendo que relações CD4/CD8 maiores que 4:1, dentro de contexto clínico-radiológico compatível, tem valor diagnóstico

semelhante ao achado de granuloma sarcóide à biópsia pulmonar transbroncoscópica (92). Praticamente só a berliose pode apresentar padrão semelhante. Nas pneumonites por hipersensibilidade há grande linfocitose no LBA, mais expressiva até que na sarcoidose, porém estes linfócitos T tendem a ser predominantemente do tipo CD8. Altas relações CD4:CD8 têm sido relatadas como indicadoras de pior prognóstico (67,93,94), entretanto, achados contraditórios a este fato também são encontrados, especialmente, não se levando em conta a duração e modo de apresentação da enfermidade (95-98). Destarte, pacientes com síndrome de Löfgren, que sabidamente anunciam regressão espontânea em um ano, podem apresentar linfocitose elevada com altas relações CD4:CD8.

Mastócitos também podem ser evidenciados no LBA de sarcoidóticos, sendo, porém, também evidenciados em outras pneumopatias intersticiais difusas (91). Sua presença pode indicar provável desenvolvimento de fibrose (99).

Fatores solúveis dosados no LBA têm pouco valor diagnóstico, sendo de pouca especificidade e, com as inevitáveis variações de diluição dependentes do método de lavagem broncoalveolar, têm problemas de ordem técnica na dosagem. O LBA na sarcoidose pode apresentar produção aumentada de IL-2, receptores de IL-2 (IL-2R), interferon gama, imunoglobulinas, especialmente IgG, tendo esta certa correlação com outros parâmetros ditos como "marcadores de atividade". Seu aumento no LBA também se correlaciona com a presença de células produtoras de IgG, demonstrando ativação policlonal B-linfocítica e/ou extravasamento capilar intra-alveolar (100). A ECA também pode encontrar-se elevada no LBA refletindo, de maneira mais fiel que sua dosagem sérica, o acometimento pulmonar. Sua aplicação clínica, entretanto, ainda encontra-se em estudos. Diversos outros mediadores químicos, lipídios do surfactante e substâncias envolvidas no equilíbrio elastase-anti-elastase, podem ser encontrados (101).

Fato interessante foi recentemente descrito por Kataria (102), demonstrando que células extraídas do LBA e submetidas a tratamento adequado, quando injetadas intradermicamente no mesmo paciente, eram capazes de gerarem reação granulomatosa semelhante ao teste de Kveim-Siltzbach. Entretanto, ainda não está claro se esse princípio ativo está ligado aos macrófagos alveolares ou aos linfócitos.

A avaliação da atividade da doença merece alguns comentários. Sob a denominação de "marcadores de atividade" estão incluídos diferentes análises clínicas, funcionais, radiológicas, cintigráficas, bioquímicas e imunológicas. Como exemplos, temos a apreciação da apresentação clínica e o envolvimento de diferentes órgãos pela enfermidade, os testes de função pulmonar, cintigrafia por gálio, retinoangiografia com fluoresceína, dosagem de marcadores relacionados aos macrófagos/células epitelióides (ECA, lisosima, carboxipeptidase), aos linfócitos (β -2M, IL-2R, ADA), ao granuloma (ECA, neopterin, calcitriol) e ao colágeno (colagenase, peptídeo pró-colágeno tipo III), entre outros existentes e que ainda serão publicados. Porém, esta denominação "marcadores de atividade" pode significar diferentes entendimentos como: a) a constatação de determinado fenômeno característico da enfermidade e, portanto, com valor diagnóstico, b) a evidência da existência de determinado fato, como a presença de granulomas, sem necessariamente apontar para um pior ou melhor prognóstico ou, então, c) ser capaz de avaliar o prognóstico e conseqüente indicação terapêutica. A sarcoidose é uma enfermidade com alta taxa de resolução, tendo em torno de 15-30% dos pacientes evoluindo para fibrose. Além disso, muitos enfermos se curam espontaneamente e outros sob ação de drogas. Esta doença ainda apresenta diversas "esquinas escuras" no nosso conhecimento e é uma enfermidade muito complexa para ser avaliada por um único parâmetro isolado, por mais que nossa vontade assim o deseje. Até o presente momento não existe, isoladamente, teste capaz de, seguramente, prever qual paciente portador de sarcoidose irá regredir espontaneamente e qual irá progredir para fibrose (103). Nossa abordagem na avaliação do prognóstico destes pacientes é ainda muito baseada em experiências individuais e intuitivas.

Biópsias Teciduais/Teste de Kveim-Siltzbach - A evidência de estrutura granulomatosa sarcóide é fundamental para a composição diagnóstica da sarcoidose. Praticamente qualquer órgão acometido pela enfermidade pode ser biopsiado. Assim, como exemplos, biópsias cutâneas, linfonodais (periférica e mediastínica), conjuntival, glândulas salivares, muscular, mucosa nasal, hepáticas, esplênica, uterina, do sistema nervoso central, miocárdica, brônquica e pulmonar podem ser realizadas. Toda biópsia deve responder a três princípios básicos:

a) obter material adequado para exame, b) ser de fácil execução e c) ser segura, isto é, ter baixas morbidade e mortalidade.

Caso o paciente apresente lesão periférica biopsiável, como lesão cutânea, linfonodal, de glândula lacrimal, estes lugares devem ser abordados, sob anestesia local e ambulatorialmente. A "lei de Sutton" deve estar em mente. William Dock, professor da Universidade Estadual de Nova York, notando que algumas vezes diversos exames eram realizados exceto o mais óbvio, reportou-se à resposta dada por Willie Sutton, ladrão de bancos, que quando perguntado por que assaltava bancos respondeu: "- É porque lá é que está o dinheiro!". Este mesmo pensamento deve estar presente quando não evidenciamos lesões periféricas biopsiáveis e, neste caso, sendo a sarcoidose a enfermidade que acomete o pulmão em mais de 80% dos casos, é para aí que devemos dirigir nossa biópsia. O método de biópsia pulmonar mais utilizado na sarcoidose é a biópsia pulmonar transbroncoscópica (BPT). A rentabilidade diagnóstica deste método é alta, sendo, de maneira geral, superior a 80%, com baixa morbidade e mortalidade praticamente inexistente (3,87,104-106). Raramente é necessário a realização de biópsia pulmonar a céu aberto ou por toracoscopia nesta enfermidade. A BPT é o método preferido pelos pacientes quando confrontados com a possibilidade de realização de biópsia de ângulo venoso e de mediastinoscopia/mediastinotomia (107). A BPT evidencia estrutura granulomatosa mesmo no grau I, onde, ao radiograma simples do tórax, não há acometimento pulmonar visível (3,87,104,105). Nestes casos, algumas vezes, a TCAR ou mesmo a cintigrafia por gálio 67 podem orientar o melhor local de biópsia pulmonar. Biópsia hepática é outra alternativa válida, especialmente nas fases iniciais da enfermidade, porém o diagnóstico diferencial de lesões granulomatosas hepáticas pode ser complexo.

O teste de Kveim-Siltzbach (KS) é método de inestimável valor no diagnóstico desta enfermidade quando o material é validado clinicamente, como sempre preconizou e demonstrou Siltzbach (108-110). Consiste na injeção intradérmica de 0,15ml de suspensão de gânglio ou baço sarcoidótico e posterior biópsia cutânea do local de inoculação. A evidência de estrutura granulomatosa tipo sarcóide ocorre na presença de sarcoidose em suas fases ativas, principalmente (111). É a melhor maneira de diagnosticar-se a enfermidade diante de quadro de acometimento do SNC, uveíte, eritema nodoso, granulomas hepáticos e hipercalcúria, por

exemplo. É o método preferido pelos doentes na investigação diagnóstica da enfermidade, principalmente quando esta é assintomática e permite certo período de observação. Entretanto, além da indispensável biópsia cutânea, necessita de 4 a 6 semanas de observação, sem uso de esteróide ou antiinflamatórios, pois podem inibir a reação, tempo este muitas vezes imprescindível para iniciarmos o tratamento em determinados doentes. Outra desvantagem é que este material antigênico não é comercializado, sendo fabricado por alguns cientistas interessados na enfermidade em todo o mundo, e este material distribuído num espírito de camaradagem entre os "sarcoidologistas". Estes óbices, ao lado da rápida e fácil obtenção de estrutura granulomatosa com a biópsia pulmonar transbroncoscópica, fazem com que este teste de grande valor venha a ter pouca utilidade na prática clínica.

Tratamento

O tratamento da sarcoidose praticamente se baseia no uso de corticóide. As lesões granulomatosas da sarcoidose são, na maioria das vezes, extremamente sensíveis aos corticóides e estes devem sempre ser usados quando indicados, em qualquer das suas formas de administração. Entretanto, a sarcoidose é enfermidade de etiologia desconhecida, com grande diversidade de apresentação clínica e de evolução variada, de certo modo, imprevisível, e que apresenta grande taxa de resolução espontânea. Estes fatos fazem com que exista grande dificuldade de análise dos diversos estudos existentes quanto ao tratamento, gerando opiniões distintas (3). Apesar de existir certa dúvida quanto a influência que os corticoesteróides possam ter na história natural da sarcoidose, seguramente esta droga previne a fibrose ocular e cegueira, previne a fibrose e hipertensão pulmonar, normaliza o metabolismo cálcico evitando possível nefrocalcinose e insuficiência renal e alivia, de maneira eficaz, a sintomatologia gerada pela enfermidade (30,112).

Pacientes com grau I, especialmente com eritema nodoso, devem ser observados sem tratamento (2,3), apesar de James et al. (113) terem demonstrado regressão das linfonodomegalias com tratamento (corticóide ou antiinflamatório não esteróide), em 1 de cada 2, e regressão espontânea somente em 1 de cada 6 pacientes não tratados após seis meses de observação. Havendo piora, obviamente, trata-se.

Dificuldade maior existe quanto à indicação terapêutica no grau II. Sendo este sintomático deve ser tratado. Quando assintomático mas com captação aumentada de gálio-67, aumento da ECA sangüínea e alta relação CD4:CD8 no LBA também deve ser tratado. Alguns estudiosos, entretanto, preconizam a observação clínica por seis meses neste grau radiológico, quando este se apresenta assintomático e sem grande disfunção pulmonar (1-3). Caso haja piora ou não melhora após seis meses, trata-se. Posição contrária a esta baseia-se no fato que os corticoesteróides são capazes de abortar o processo inflamatório granulomatoso existente evitando a possível geração de fibrose, devendo-se tratar todo grau II (112).

O grau III apresenta grau de resolução espontânea pequena e, praticamente, deve sempre ser tratado. O LBA, a cintigrafia por gálio-67 e, principalmente, a dosagem sérica da ECA devem ser usados no acompanhamento do tratamento.

O grau IV já apresenta importante fibrose, tendo, portanto, os corticoesteróides pouca ação. Porém, na presença de sinais de atividade da enfermidade, onde a cintigrafia por gálio-67 pode ser extremamente útil, um curso de corticoesteróide deve ser tentado. Diante da ausência de captação na cintigrafia por gálio-67, indiscutivelmente, não há indicação de corticoterapia.

No que tange a sarcoidose extratorácica existe consenso. Destarte, devem ser tratadas com corticoesteróide lesões de órgãos vitais como o SNC e coração, acometimento ocular, lesões hepáticas e renais importantes, envolvimento esplênico (principalmente com anemia, leucopenia, trombocitopenia e hemorragia), o acometimento de vias aéreas superiores (pois, freqüentemente, indicam cronicidade da enfermidade), hipercalcemia e hipercalciúria persistente, lesões glandulares com ressecamento ocular e bucal por acometimento lacrimal e das parótidas, tiroidites, lesões cutâneas, especialmente as deformantes e o lupus pérmio, e, quando intenso, o acometimento articular, ósseo e muscular.

As diversas formas de aplicação de corticoesteróides podem ser usadas. Assim, pulsoterapia tem lugar especial na neurosarcoidose, que tem morbidade importante e aumento da mortalidade. A dose usada deve ser de 500mg de metilprednisolona IV em dias alternados ou 1g a cada semana num total de 4 a 6 injeções, na dependência da resposta terapêutica. Colírios e pomadas oftálmicas com corticóides podem ser tentadas no acometimento ocular, porém se houver

uveíte posterior, corticóide sistêmico deve ser usado. Corticóides tópicos inalatórios podem ser usados no tratamento de manutenção da sarcoidose pulmonar crônica e, especialmente, das vias aéreas superiores. Lesões cutâneas podem ser tratadas com cremes/pomadas ou até mesmo injeções locais de corticóides (3,112), claro que na dependência da extensão destas lesões.

Não existe forma única de regime de tratamento na sarcoidose. A maioria dos autores utiliza a prednisona na dose de 20 a 60mg diários, geralmente em dose única, que é gradualmente reduzida até a dose de manutenção de 5 a 10mg diários ou 10 a 20mg em dias alternados. Recaídas podem ocorrer em torno de 25% dos pacientes, geralmente quando diminui-se a dose para 10 a 15mg/dia ou mesmo após o tratamento. Doses maiores, isto é, 60 a 80mg, podem ser necessárias na presença de uveíte aguda, cardiopatia sarcoidótica, hipercalcemia persistente e acometimento pulmonar extenso (2,3).

Praticamente não há substituto para os corticóides no tratamento da sarcoidose, entretanto, outras drogas podem ser usadas, geralmente quando há algum impedimento no uso daqueles, em determinadas situações especiais ou como uma alternativa para se diminuir e/ou espessar as doses de corticóide. Antiinflamatórios não hormonais, por exemplo, podem ser usados na vigência de eritema nodoso, poliartralgias e irite aguda. Hidroxicloroquina é útil no tratamento de lesões fibróticas crônicas pulmonares e cutâneas. A dose utilizada é de 200mg em dias alternados por 9 meses. Este esquema, de modo geral, evita a toxicidade ocular, porém se faz necessário um acompanhamento oftalmológico. Metotrexate pode ser usado no tratamento do lupus pérmio e lesões cutâneas crônicas, mas também em certas lesões pulmonares crônicas, com o intuito de diminuir e espessar as doses de corticóide. É geralmente usado na dose de 10mg, uma vez por semana durante três meses. Outras drogas imunossupressoras como azatioprina (50mg 3x/dia/3 meses), ciclofosfamida (50mg 1x/dia/3 meses) e clorambucil (5mg 1x/dia/3 meses) também podem ser usadas com o intuito principal de espessar e diminuir a dose de corticóide (112).

Em situações especiais pode ser considerada a possibilidade de transplante de órgãos (pulmonar, cardíaco e hepático), sendo fato interessante a ocorrência de granulomas nos órgãos transplantados, mesmo com imunoterapia efetiva (112).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Teirstein AS. Sarcoidosis, a Ship in search of a sail. In: James DG. Sarcoidosis and other granulomatous disorders. Lung Biology in Health and Disease, vol. 73, New York: Marcel Dekker, Inc., 1994: 745-761.
- 2-Bethlem EP, Bethlem N, James DG. Sarcoidose. In: Bethlem N. Pneumologia, 4 ed., Rio de Janeiro: Editora Atheneu, 1995: 744-763.
- 3-Sharma OP. Sarcoidosis: Clinical management. London: Ed. Butterworths, 1984.
- 4-Shaumann J. Lymphogranulomatosis benign in the lighth of prolonged clinical observations and autopsy findings. Br J Dermatol 1936; 48: 399.
- 5-Pinner M. Noncaseating tuberculosis. Am Rev Tuberc 1937; 36: 706.
- 6-Mankiewicz E. Mycobacteriophages isolated from persons with tuberculous and non-tuberculous conditions. Nature (Lond) 1961; 191: 1416-1417.
- 7-Mankiewicz E. The relationship of sarcoidosis to anonymous bacteria. In: Proc. 3rd. Internat. Conf. on Sarcoidosis. Acta Med Scand 1964; 425 (suppl): 68-73.
- 8-Chapman JS & Speight M. Futher studies of mycobacterial antibodies in the sera of sarcoidosis patients. In: Proc. 3rd. Internat. Conf. on Sarcoidosis. Acta Med Scand 1964; 425 (suppl): 61-67.
- 9-Richter J, Bartak F, Halova R. Detection of mycobacteria by fluorescent microscopy in sarcoidosis. In: Proc. 5th Internat. Conf. on Sarcoidosis, Prague: Universita Karlova, 1971: 83-84.
- 10-Scadding JG. Futher observations on sarcoidosis associated with M. tuberculosis infection. In: Proc. 5th Internat. Conf. on Sarcoidosis, Prague: Universita Karlova, 1971: 89-92.
- 11-Hanngren A, et al. Is sarcoidosis due to an infectious interaction between virus and mycobacterium? In: Proc. 6th Internat. Conf. on Sarcoidosis, Tokyo: University of Tokyo Press, 1974: 8-11.
- 12-Bowman BV, Koehler RM, Kubina G. On the isolation of infectious agents from granulomas of patients with sarcoid. Am Rev Resp Dis 1973; 107: 467.
- 13-Saabor SA, Jonhson NM, Mcfadden. Detection of mycobacterial DNA in sarcoidosis and tuberculosis with polymerase chain reaction. Lancet 1992; 339: 1012-1015.
- 14-Mitchell IC, Turk JL, Mitchell DN. Detection of mycobacterial rRNA in sarcoidosis with liquid-phase hybridization. Lancet 1992; 339: 1015-1017.
- 15-Gerdes J, et al. Mycobacterial nucleic acids in sarcoid lesions. Lancet 1992; 339: 1536.
- 16-Bocart D, et al. A search for mycobacterial DNA in granulomatous tissues from patients with sarcoidosis using the polymerase chain reaction. Am Rev Respir Dis 1992; 145: 1142-1148.
- 17-Cain H & Kraus B. The ultrastructure and morphogenesis of asteroid bodies in sarcoidosis and other granulomatous disorders. In: Jones Williams W,

- Davies BH, eds. Proc. 8th Int. Conf. on Sarcoidosis. Cardiff: Alpha Omega, 1978: Press 30-37.
- 18-Williams JW & Williams D. The properties and development of conchoidal bodies in sarcoid and sarcoi-like granulomas. *J Pathol Bacteriol* 1968; 96: 491-494.
 - 19-Spiteri MA, Poulter LW, James DG. The macrophage in sarcoid granuloma formation. *Sarcoidosis* 1989; 6 (suppl 1): 12-14.
 - 20-Maycock RL, et al. Manifestation of sarcoidosis: Analysis of 145 patients with review of nine series selected from the literature. *Am J Med* 1963; 35: 67.
 - 21-Larson EB, Featherstone HJ, Petersdorf RG. Fever of undetermined origin: diagnosis and follow-up of 105 cases 1970-1980. *Medicine* 1982; 61: 269.
 - 22-Berkman YM & Javors BR. Anterior mediastinal lymphadenopathy in sarcoidosis. *AJR* 1974; 120: 821-831.
 - 23-Siltzbach LE, et al. Course and prognosis of sarcoidosis around the world. *Am J Med* 1974; 57: 847.
 - 24-Sherlock S, Dooley JC. *Diseases of the Liver and Biliary System*, 9th ed., Oxford: Blackwell, 1993: 461.
 - 25-Waxman JS, Sher JH. The spectrum of central nervous system sarcoidosis: a clinical and pathologic study *Mt Sinai J Med* 1979; 46: 309-317.
 - 26-Manz HJ. Pathobiology of neurosarcoidosis and clinicopathologic correlation. *Can J Neurol Scand* 1986; 73: 283-290.
 - 27-Silverman KJ, Hutchins GM, Bulkley BH. Cardiac sarcoid: a clinicopathologic study of 84 unselected patients with systemic sarcoidosis. *Circulation* 1979; 58: 1204-1211.
 - 28-Smellie H & Hoyle C. The natural history of pulmonary sarcoidosis. *Q J Med* 1960; 29: 539-558.
 - 29-Kirks DR, McCormick VD, Greenspan RH. Pulmonary sarcoidosis: roentgenographic analysis of a 150 patients. *Am J Roentgenol* 1973; 117: 777-786.
 - 30-James DG & Williams WJ. *Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*. Philadelphia: Saunders, 1985.
 - 31-Wurm K, Reindel H, Heilmey L. *Der Lungnboec in Roentgenbild*. Stuttgart: Goerg Thieme Verlag, 1958.
 - 32-DeRemee RA. The roentgenographic staging of sarcoidosis: historic and contemporary perspectives. *Chest* 1983; 83: 128-133.
 - 33-Brauner MW, et al. Pulmonary sarcoidosis: evaluation with high-resolution CT. *Radiology* 1989; 172: 467-471.
 - 34-Gurney JW. Cross-sectional physiology of the lung. *Radiology* 1991; 178: 1-10.
 - 35-Siltzbach LE. Sarcoidosis: clinical features and management. *Med Clin N Am* 1967; 51: 483.
 - 36-Marshall R & Karlsh AJ. Lung function in sarcoidosis. *Thorax* 1971; 26: 402-405.
 - 37-Koerner SK, et al. Transbronchial biopsy for the diagnosis of sarcoidosis. *N Engl J Med* 1975; 293: 268-270.
 - 38-Fraser RG, et al. *Diagnosis of Diseases of the Chest*, 3rd. ed., Philadelphia: Saunders, 1991: 2604-2647.
 - 39-Tierstein AS, Siltzbach LE. Sarcoidosis of the upper lung fields simulating pulmonary tuberculosis. *Chest* 1973; 64: 303-308.
 - 40-Bergin CJ, et al. Sarcoidosis: correlation of pulmonary parenchymal pattern at CT with results of pulmonary function tests. *Radiology* 1989; 171: 619-624.
 - 41-Muller NR, Kullinig P, Miler RR. The CT findings of pulmonary sarcoidosis: analyses of 25 patients. *AJR* 1989; 152: 1179-1182.
 - 42-Solomon A, Kreel L, Mcnicol M, Johnson N. Computed tomography in pulmonary sarcoidosis. *J Comput Assist Tomogr* 1979; 3: 754-758.
 - 43-Hamper UM, et al. Typical and atypical CT manifestations of sarcoidosis *J Comput Assist Tomogr* 1986; 10(7): 928-930.
 - 44-Muller NR, et al. Disease activity in idiopathic pulmonary fibrosis: CT and pathologic correlation. *Radiology* 1987; 165: 731-734.
 - 45-Hansell DM. High resolution computed tomography in sarcoidosis and extrinsic allergic alveolitis: imaging insights. *Sarcoidosis* 1992; 9: 21-28.
 - 46-Line BR, et al. Gallium-67 scanning to stage the alveolitis of sarcoidosis: correlations with clinical studies, pulmonary function studies, and bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 449-446.
 - 47-Klech H, Kohn H, Kummer F, Mostbeck A. Assessment of activity in sarcoidosis. Sensitivity and specificity of 67 gallium scintigraphy, serum ACE levels, chest roentgenography, and blood lymphocyte subpopulations. *Chest* 1982; 82: 732-738.
 - 48-Gupta RG, Oparil S, Szidon J, Ddaise M. Clinical significance of serum angiotensin-converting enzyme levels in sarcoidosis. *J Lab Clin Med* 1979; 93: 940-949.
 - 49-James DG, et al. A worldwide review of sarcoidosis. *Ann. N. Y Acad Sci* 1976; 278: 321.
 - 50-Henneman PH, Caroli FL, Dempsey FF. The mechanism responsible for hypercalciuria in sarcoidosis. *J Clin Invest* 1954; 33: 941.
 - 51-Rudberg-Rooos I. Course and prognosis of sarcoidosis as observed in 296 cases. *Acta Tuberc Scand* 1962; 41(suppl 52): 1.
 - 52-Cushard WG, Simon AB, Canterbury JM. Parathyroid function in sarcoidosis. *N Engl J Med* 1972; 286: 395.

- 53-Lebacqz EG, et al. Hypercalciuria in sarcoidosis with normocalcemia: pathogenesis and treatment. In: Williams WJ & Davies BH. Proceedings of the Eighth International Conference on Sarcoidosis, Cardiff: Ed. Alpha Omega, 1980: 215.
- 54-Papapoulos SE, et al. 1,25-Dihydroxycholecalciferol in the pathogenesis of the hypercalcemia of sarcoidosis. *Lancet* 1979; 1: 627-630.
- 55-Bell NH, et al. Evidence that increased circulating 1,25-dihydroxyvitamin D is the probable cause for abnormal calcium metabolism in sarcoidosis. *J Clin Invest* 1979; 64: 218-255.
- 56-Adams JS, et al. Metabolism of 25-hydroxyvitamin D₃ by cultured pulmonary alveolar macrophages in sarcoidosis. *J Clin Invest* 1983; 72: 1856-1860.
- 57-Barbour GL, et al. Hypercalcemia in anephric patient with sarcoidosis: evidence for extrarenal generation of 1,25-dihydroxyvitamin D. *N Engl J Med* 1981; 305: 440-443.
- 58-Lieberman J. Elevation of serum angiotensin-converting enzyme (ACE) level in sarcoidosis. *Am J Med* 1975; 59: 365-372.
- 59-Selroos OBN. Biochemical markers in sarcoidosis. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1986; 24: 185-216.
- 60-Fanburg BL. Serum angiotensin 1-converting enzyme in the diagnosis and determination of activity of sarcoidosis. In: Fanburg BL. Sarcoidosis and Other Granulomatous Diseases of the Lung, New York: Ed. Marcel Dekker, 1983: 263-272.
- 61-Rizzato G. Markers of activity. *Sem Respir Med* 1986; 8: 30-40.
- 62-Studdy PR, James DG. The specificity and sensitivity of serum angiotensin converting enzyme in sarcoidosis and others diseases. Experience in twelve centers in six different countries. In: Chrétien J, Marsac J, Saitiel LC. Sarcoidosis, Paris: Ed. Pergamon Press, 1983: 332-344.
- 63-Silverstein E, Friedland J, Stanek AE. Pathogenesis of sarcoidosis. Mechanism of angiotensin converting enzyme elevation: T-lymphocyte modulation of enzyme induction in mononuclear phagocytes: Enzyme properties. In: Chrétien J, Marsac J, Saitiel LC. Sarcoidosis, Paris: Ed. Pergamon Press, 1983: 319.
- 64-Schoenberger CI, et al. Lung inflammation on sarcoidosis: comparison of serum angiotensin-converting enzyme levels with bronchoalveolar lavage and gallium-67 scanning assessment of the T lymphocyte alveolitis. *Thorax* 1982; 37: 19-25.
- 65-Cohen RD, et al. Does serum angiotensin converting enzyme reflect intensity of alveolitis in sarcoidosis? *Thorax* 1985; 40: 497-500.
- 66-Sugimoto M, et al. Activation of alveolar macrophages in pulmonary sarcoidosis: lack of correlation with serum angiotensin-converting enzyme activity. *Jpn J Med* 1986; 25: 135-143.
- 67-Baughman RP, et al. Comparison of gallium-67 scanning, bronchoalveolar lavage, and serum angiotensin-converting enzyme levels in pulmonary sarcoidosis: predicting response to therapy. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 676-681.
- 68-Hollinger WM, et al. Prediction of therapeutic response in steroid-treated pulmonary sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 65-69.
- 69-Choudat D, et al. Serum activity of angiotensin converting enzyme and pulmonary radiography as prognosis criteria in sarcoidosis. *Eur J Respir Dis* 1983; 64: 355-359.
- 70-Rust M, et al. Prognosis value of chest radiograph, serum angiotensin-converting enzyme and T helper cell count in blood and in bronchoalveolar lavage of patients with pulmonary sarcoidosis. *Respiration* 1985; 48: 231-236.
- 71-Finkel R, et al. Pulmonary function tests, serum angiotensin-converting enzyme levels, and clinical findings as prognostic indicators in sarcoidosis. *Ann N Y Acad Sci* 1986; 465: 665-671.
- 72-Harf R, et al. Prognostic value of ACE lysozyme and pulmonary lymphocytosis in sarcoidosis: results of a multicentric prospective study. In: Grassi C, Rizzato G, Pozzi E. Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders, Amsterdam: Ed. Elsevier, 1988: 595-597.
- 73-Lieberman J. Angiotensin-converting enzyme (ACE) and serum lysozyme in sarcoidosis. In: Lieberman J. Sarcoidosis, Orlando, FL: Ed. Grune & Stratton, 1985: 145-159.
- 74-Römer FK, Jacobsen F. The influence of prednisone on angiotensin-converting enzyme activity in patients with and without sarcoidosis. *Scand J Clin Lab Invest* 1982; 43: 377-382.
- 75-Pascual RS, et al. Usefulness of serum lysozyme measurement in diagnosis and evaluation of sarcoidosis. *N Engl J Med* 1973; 289: 1074-1076.
- 76-Selroos O, Klockars M. Serum lysozyme in sarcoidosis. *Scand J Respir Dis* 1977; 58: 110-116.
- 77-Turton CWG, et al. Value of measuring serum angiotensin I converting enzyme and serum lysozyme in the management of sarcoidosis. *Thorax* 1979; 34: 57-62.
- 78-Osserman EF, Lawlor DP. Serum and urinary lysozyme (muramidase) in monocytic and monomyelocytic leukemia. *J Exp Med* 1966; 124: 921-951.
- 79-Grörhagen-Riska C. Angiotensin converting enzyme. I. Activity and correlation with serum lysozyme in sarcoidosis, other chest or lymph node diseases and healthy persons. *Scand J Respir Dis* 1979; 60: 83-93.

- 80-Klockars M, Selroos O. Immunohistochemical demonstration of lysozyme in the lymph nodes and Kveim reaction papules in sarcoidosis. *Acta Pathol Microbiol Scand Sect A* 1977; 85: 169-173.
- 81-Silverstein E, et al. Elevation of granulomatous lymph node and serum lysozyme in sarcoidosis and correlation with angiotensin-converting enzyme. *Am J Clin Pathol* 1977; 68: 219.
- 82-Hunninghake GW, Crystal RG. Pulmonary sarcoidosis: a disorder mediated by excess helper T-lymphocytes activity at sites of disease activity. *N Engl J Med* 1981; 305: 429-434.
- 83-Agostini C, et al. Pulmonary alveolar macrophages in patients with sarcoidosis and hypersensitivity pneumonitis: characterization by monoclonal antibodies. *J Clin Immunol* 1987; 7: 64-70.
- 84-Barth J, et al. Diminished activity of tartrate resistant acid phosphatase in alveolar macrophages from patients with active sarcoidosis. *Thorax* 1988; 43: 901-904.
- 85-Hunninghake GW, et al. Role of interleukin-2 release by lung T-cells in active pulmonary sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 634-638.
- 86-Muller-Quernheim J, et al. Compartmentalized activation of the interleukin-2 gene by lung T lymphocytes in active pulmonary sarcoidosis. *J Immunol* 1986; 137: 3475-3483.
- 87-Bethlem EP. Biópsia Pulmonar Transbroncoscópica na Sarcoidose Gânglio-pulmonar. Rio de Janeiro 1987. (Tese - Mestrado - ITP/UFRJ).
- 88-Agostini C, et al. Pulmonary alveolar macrophages from patients with active sarcoidosis express type IV collagenolytic proteinase. An enzymatic mechanism for influx of mononuclear phagocytes at sites of disease activity. *J Clin Invest* 1989; 84: 605-612.
- 89-Rennard SI, et al. Production of fibronectin by the human alveolar macrophage: mechanism for the recruitment of fibroblasts to sites of tissue injury in interstitial lung diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 7147-7151.
- 90-Klech H, et al. World wide clinical survey on bronchoalveolar lavage (BAL) in sarcoidosis. Experience in 62 centres in 19 countries. *Sarcoidosis* 1986; 3: 113-122.
- 91-Haslam PL. Bronchoalveolar Lavage. *Semin Respir Med* 1984; 6: 55-70.
- 92-Costabel U, et al. Sensitivity and specificity of BAL findings in sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1992; 9 (suppl 1): 211-214.
- 93-Costabel U, et al. Predictive value of bronchoalveolar T-cell subsets for the course of pulmonary sarcoidosis. *Ann NY Acad Sci* 1986; 465: 418-426.
- 94-Ceuppens JL, et al. Alveolar T-cell subsets in pulmonary sarcoidosis: correlation with disease activity and effect of steroid treatment. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 563-568.
- 95-Gerli R, et al. Helper inducer T cells in the lungs of sarcoidosis patients: analysis of their pathogenic and clinical significance. *Chest* 1989; 95: 811-816.
- 96-Verstraeten A, et al. Predictive value of bronchoalveolar lavage in pulmonary sarcoidosis. *Chest* 1990; 88: 560-567.
- 97-Valeyre D, et al. The relationship between disease duration and non-invasive pulmonary exploration in sarcoidosis with erythema nodosum. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 938-943.
- 98-Ward K, et al. Prognostic value of bronchoalveolar lavage in sarcoidosis: the critical influence of disease presentation. *Thorax* 1989; 44: 6-12.
- 99-Bjermer L, et al. The mast cell and signs of pulmonary fibroblast activation in sarcoidosis. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1987; 82: 298-302.
- 100-Rankin JA, et al. An analysis of the inter-relationships among multiple bronchoalveolar lavage and serum determination, physiologic tests, and clinical disease activity in patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1991; 8: 21-28.
- 101-James DG, Rizzato G, Sharma OP. Bronchopulmonary lavage (BAL): a window of the lungs. *Sarcoidosis* 1992; 9: 3-14.
- 102-Kataria YP. Cutaneous granulomata in response to injection with autoclaved bronchoalveolar lavage cell preparation in sarcoidosis patients. In: Grassi C, Rizzato G, Pozzi E. *Sarcoidosis*, Amsterdam: Ed. Excerpta Medica, 1988: 139-142.
- 103-Semenzato G. Assessment of disease activity in sarcoidosis: Deeds and misdeeds. *Sarcoidosis* 1993; 10: 100-103.
- 104-Bethlem EP, et al. Biópsia pulmonar transbroncoscópica na sarcoidose gânglio-pulmonar: experiência em 33 casos. *Pulmão RJ* 1991; 1(1): 21-24.
- 105-Whitcomb ME, et al. The role of fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest* 1980; 74: 205-208.
- 106-Teirstein AS. Fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of sarcoidosis. In: Fanburg, B.L., *Sarcoidosis and Other Granulomatous Diseases of the Lung*, New York: Ed. Marcel Dekker, 1983: 323.

- 107-Teirstein AS, Siltzbach LE, Dorph D. Report of international questionnaire regarding diagnostic procedures in sarcoidosis: the impact of fiberoptic bronchoscopy. In: Williams WJ, Davies BH. Sarcoidosis, Cardiff: Ed. Alpha Omega, 1980: 230-237.
- 108-Siltzbach LE. The Kveim test in sarcoidosis: a study of 750 patients. JAMA 1961; 178: 476-482.
- 109-Siltzbach LE. The international Kveim test study: 1960-1966. In: Turiaf T, Chabot J. Proceedings of IV International Conference on Sarcoidosis, Paris: Ed. Masson, 1967: 201-213.
- 110-Siltzbach LE. Surveillance of Kveim test results. In: Ivai K, Hoso Y. Proceedings of VI International Conference on Sarcoidosis, Tokyo: Ed. University of Tokyo Press, 1974: 79-83.
- 111-Nelson CT. Kveim reaction in sarcoidosis. Arch Dermat Syph 1948; 60: 377-389.
- 112-James DG. Treatment. In: JAMES, D.G., Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. Lung Biology in Health and Disease vol 73, New York: Marcel Dekker, Inc., 1994: 607-617.
- 113-James DG, Carstairs LD, Trowell J, Sharma OP. Treatment of sarcoidosis: report of a controlled therapeutic trial. Lancet 1967; 1: 526-528.

Fibrose Pulmonar Idiopática:

Considerações Diagnósticas e Terapêuticas

Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnostic and Therapeutic Therapy

José Antônio Baddini Martinez (*)

A fibrose pulmonar idiopática (FPI), também conhecida como alveolite fibrosante criptogenética, é uma moléstia caracterizada por intensa inflamação das paredes alveolares, acompanhada por fibrose progressiva dos espaços intersticiais, levando a remodelação e distorção da arquitetura pulmonar irreversíveis (1,2). Como consequência, instala-se um quadro funcional restritivo com alterações graves das trocas gasosas e insuficiência respiratória progressiva. Apesar dos inúmeros progressos atingidos pela medicina atual em diversos campos, o prognóstico dos pacientes portadores de FPI continua, via de regra, sombrio (3,4).

Ao contrário do que seu nome possa sugerir, FPI é uma entidade clínica bem estabelecida, com características clínicas, histológicas, funcionais e história natural próprias. Contudo, para que o seu diagnóstico seja feito, outras causas de doença intersticial difusa devem ser excluídas, tais como pneumonite de hipersensibilidade ou toxicidade pulmonar por drogas.

Epidemiologia

A real incidência de casos de FPI é desconhecida (5). Estimava-se que nos EUA a sua prevalência seria entre 3 e 6 casos por 100.000 habitantes. Um trabalho recente feito no Novo México encontrou taxas de prevalência entre 27 e 29 casos por 100.000 habitantes (6). No momento, não sabemos ao certo se o último achado represente um real aumento da incidência da moléstia ou seja ape-

nas reflexo de um maior reconhecimento da doença pelos clínicos. A FPI pode aparecer em qualquer idade, muito embora sua apresentação seja bem mais comum entre a quinta e sétima décadas de vida. Vários estudos têm demonstrado uma ligeira predominância da doença em indivíduos do sexo masculino. São bem reconhecidos ainda casos de FPI com incidência familiar (7).

Patogênese

A etiologia precisa da FPI é desconhecida. Admite-se, entretanto, que seja um processo inflamatório imunologicamente mediado. Uma hipótese atraente seria a de que o distúrbio se instalaria em pacientes geneticamente predispostos, secundariamente à inalação de algum agente aéreo ambiental. A favor dessa hipótese, estudos epidemiológicos sugerem que a FPI seja mais prevalente em indivíduos fumantes, expostos a poeiras, metais, produtos químicos, ambientes urbanos poluídos ou ao ambiente agrícola (5,6,8).

Outra hipótese tenta associar o desenvolvimento da doença a possíveis agentes infecciosos, em especial de natureza viral. Assim, por exemplo, há sugestões de que o vírus da hepatite C e o citomegalovírus possam estar envolvidos na gênese da doença (9). Seja qual for o insulto inicial, instala-se nos pulmões uma reação inflamatória intensa e danosa ao parênquima pulmonar.

Várias linhas de evidência apontam para o envolvimento do sistema imune no desenvolvimento da FPI. Elevações de numerosos fatores imunológi-

* Professor-Doutor da Divisão de Pneumologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Endereço para correspondência: Departamento de Clínica Médica do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto. Av. Bandeirantes, 3.900 - CEP: 14048-900 - Ribeirão Preto - São Paulo. Tel: (016) 602-2706 - Fax: (016) 633-6695. - E-mail: jabmarti@fmrp.usp.br

cos não específicos são encontrados no soro de aproximadamente um terço dos pacientes, tais como crioglobulinas, fator reumatóide, anticorpos antinucleares e imunocomplexos circulantes (11). Estudos clínicos utilizando a técnica do lavado broncoalveolar (LBA) também apontam elementos celulares tais como macrófagos e linfócitos T e B, como ativos participantes na gênese do processo (12,13).

Os macrófagos alveolares parecem desempenhar um papel importante nos estágios iniciais da doença ao liberar inúmeros mediadores, não só com o potencial de provocar lesão tecidual, bem como de recrutar outros tipos celulares para o palco da inflamação (13). O acúmulo de neutrófilos e de macrófagos pode levar a uma maior liberação de radicais oxidantes que contribuem para a destruição do parênquima pulmonar. Linfócitos T liberam citocinas diversas que amplificam a resposta imune e também contribuem para a atração de fibroblastos, com resultante deposição de matriz extracelular e colágeno. Recentemente tem sido demonstrado que as células epiteliais e endoteliais pulmonares também possuem expressiva função metabólica e, portanto, interagem ativamente com as demais células ao longo do processo.

O número de mediadores inflamatórios reconhecidos como envolvidos na gênese da fibrose pulmonar cresce dia-a-dia, e a maneira como eles interagem entre si é ainda grandemente desconhecida. Querer implicar um único fator como sendo o mais importante num processo tão complexo seria uma ingenuidade e uma super-simplificação. De qualquer modo, são atribuídos a substâncias como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), fator de transformação do crescimento beta (TGF- β), interleucina-8, fator de crescimento fibroblástico (FGF), fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF) e fator de crescimento dos hepatócitos (HGF), papéis chave no desenvolvimento da doença (14).

Alterações Anatomopatológicas

O substrato anatomopatológico dos casos de FPI corresponde, na grande maioria das vezes, a chamada pneumonia intersticial usual (do inglês UIP) (3,4). Tal padrão anatomopatológico caracteriza-se pelo acometimento preferencial dos lobos inferiores e por uma distribuição predominantemente subpleural (15). Microscopicamente observa-se lesões de distribuição heterogênea, evidenciando uma associação de infiltrados celulares fibróticos e áreas císticas em regiões muito próximas, significando

processo inflamatório em diferentes fases de atividade. Esse aspecto é denominado na literatura inglesa de "patchy disease", e sugere que os pulmões de pacientes com UIP estejam recebendo diversas agressões ao longo do tempo. Os infiltrados inflamatórios comprometem as paredes alveolares levando a espessamento septal devido ao acúmulo de linfócitos, monócitos e plasmócitos. Raros neutrófilos e eosinófilos também podem ser encontrados. Nas áreas fibróticas predominam os fibroblastos com deposição de matriz extracelular e colágeno. A medida que a desorganização estrutural se acentua, há colapso das paredes alveolares com formação de áreas císticas de paredes espessas e revestidas por epitélio bronquiolar metaplásico, caracterizando o "pulmão em favo de mel" (do inglês *honeycombing lung*). Este último aspecto, quando muito proeminente, caracteriza o chamado pulmão em estágio final (*end stage lung*) (15).

Outro padrão anatomopatológico que pode aparecer em pacientes com FPI é a chamada pneumonia intersticial descamativa (do inglês DIP). Esse distúrbio caracteriza-se pelo acúmulo difuso de agregados de macrófagos na luz dos alvéolos. Na DIP, os septos alveolares apresentam apenas alterações discretas, com acúmulo insipiente de células mononucleares, mas sem alterações importantes da estrutura tecidual (15). Ainda hoje existe uma polêmica quanto a adequada interpretação da DIP (16). Para muitos seria uma entidade anatomopatológica e clínica totalmente independente da FPI. Para outros, apenas um estágio muito inicial de lesão pulmonar que evoluiria mais tarde para UIP. De qualquer modo, a incidência de achados do tipo DIP em biópsias pulmonares tem caído muito nos últimos anos, sendo de fato hoje um achado incomum.

Quadro Clínico

No nosso presente grau de conhecimento existe uma forte suspeita de que a moléstia tenha início muito tempo antes do surgimento dos primeiros sintomas, evoluindo assintomática durante anos. Dessa maneira, quando os sintomas surgem, os pacientes normalmente apresentam alterações radiográficas e anatomopatológicas acentuadas.

Pacientes com FPI costumam ter como queixa principal a dispnéia (3,4,17). Ela habitualmente é de início insidioso, surgindo aos pequenos esforços, mas nas fases avançadas da doença pode ser incapacitante, aparecendo mesmo em repouso. A tosse costuma ser seca, freqüentemente refratária aos agentes antitussígenos, tornando-se, às vezes, o sin-

toma mais incômodo para certos pacientes. Ao exame físico, baqueteamento digital pode ser encontrado em até 50% dos pacientes (17). À ausculta, estertores finos bilaterais acometendo as bases pulmonares são um achado presente em 80% dos casos. Tais estertores costumam ter um timbre especial seco, recebendo a denominação "em velcro". Nas fases avançadas pode ser observado taquipnéia, cianose e sinais de *cor pulmonale*. Muito embora a FPI não se acompanhe de envolvimento extrapulmonar, fraqueza, dores articulares e perda de peso podem estar presentes. A ocorrência de febre é rara e a sua presença sugere outro diagnóstico.

Avaliação Laboratorial e Diagnóstico

Uma história clínica detalhada é parte essencial do diagnóstico diferencial de todos os processos intersticiais pulmonares e, em especial, em casos de FPI. O clínico deve excluir causas conhecidas de doença intersticial através da pesquisa de doenças sistêmicas associadas, tais como colagenoses, antecedentes ocupacionais, passatempos, etc. Após um criterioso exame físico, a investigação através de estudos subsidiários compreende:

Radiografia de Tórax: Uma radiografia de tórax típica de FPI mostra volumes pulmonares diminuídos com um infiltrado intersticial que é mais proeminente nas bases e nas regiões subpleurais dos pulmões (1,3,4). O infiltrado é predominantemente reticular, freqüentemente delimitando áreas areolares sugestivas de *honeycombing lung*. Nas fases mais avançadas, abaulamento do arco médio da imagem cardíaca e outros sinais de hipertensão pulmonar podem estar presentes. A presença de achados como efusões pleurais ou adenomegalias sugere outros diagnósticos. Admite-se que possam ser encontradas radiografias de tórax totalmente normais em até 10% dos casos de FPI (18).

Tomografia Computadorizada de Tórax com Cortes de Alta Resolução (TCAR): É um exame de extrema importância no diagnóstico diferencial das doenças infiltrativas difusas dos pulmões, sendo mais sensível e mais específico do que as radiografias simples de tórax para a detecção de FPI (19,20,21). Os achados tomográficos correlacionam-se parcialmente com as manifestações histopatológicas e, por isso, além de possibilitar uma boa avaliação da extensão da doença, tentativas têm sido feitas de utilizar a TCAR como um método para medida do grau de atividade inflamatória do processo (21). A FPI caracteriza-se à TCAR pela presença de opacidades reticulares, as

quais correspondem a áreas de fibrose irregular. As alterações mostram um predomínio de acometimento pelas regiões periféricas e subpleurais, mais acentuado nas zonas pulmonares basais e posteriores. Os achados de fibrose correspondem a espessamentos do interstício inter e intralobular, resultando em um padrão reticulado fino. As interfaces com vasos, brônquios e reflexões da pleura adquirem aspecto irregular. Em áreas de fibrose mais intensa os brônquios segmentares e subsegmentares tornam-se dilatados, caracterizando as bronquiectasias de tração. Entre 24 e 90% dos casos estão presentes, em número variável, cistos de parede espessa, caracterizando áreas de *honeycombing*. Tais cistos geralmente variam entre 2 e 20mm de diâmetro e são acompanhados por distorção grosseira da arquitetura pulmonar. Também podem estar associadas áreas de opacificação em vidro despolido ou vidro fosco. Esse padrão radiológico caracteriza-se por uma tênue opacificação dos espaços aéreos sem provocar o total velamento dos vasos sangüíneos adjacentes. Admite-se que o vidro despolido corresponda a alterações histológicas inflamatórias do tipo infiltrados celulares ou exsudação alveolar. Ele geralmente indica atividade do processo e doença potencialmente responsiva ao tratamento. Entretanto, esse padrão radiológico também pode ser evidenciado na presença de fibrose septal pouco intensa ou *honeycombing* com cistos muito pequenos, abaixo do poder de resolução da TCAR. Portanto, vidro despolido deve ser considerado como um processo ativo somente quando não estejam associados na mesma área outros achados de fibrose. Em pacientes fumantes, além das alterações típicas de FPI, podem ser observadas áreas de enfisema, às vezes formando grandes bolhas, principalmente nos ápices.

Os achados descritos correspondem a expressão radiológica da pneumonia intersticial usual. Portanto, aspectos semelhantes são encontrados em pacientes com doença intersticial secundária a colagenoses como, por exemplo, a artrite reumatóide. Outro diagnóstico diferencial importante a ser feito são os casos de pneumonite de hipersensibilidade crônica, os quais podem simular FPI. Nesta última condição, entretanto, existe uma tendência para os infiltrados serem mais proeminentes em ápices e também costumam estar presentes nódulos centrilobulares e áreas mais extensas de vidro despolido.

Estudos Funcionais Respiratórios: Os testes de função pulmonar são úteis para avaliar a extensão da

doença e servem como um parâmetro inicial para a avaliação da eficácia da terapêutica instituída. Os achados espirométricos característicos correspondem a padrões restritivos, com quedas de volumes e capacidades pulmonares, e preservação dos fluxos aéreos (1,3,4,22). Eventualmente, em casos muito avançados, fluxos aéreos excessivos podem ser observados. Em pacientes grandes fumantes, os volumes pulmonares costumam não estar tão comprometidos, provavelmente refletindo um componente de hiperinsuflação relacionado ao enfisema (23,24,25). A medida de difusão do monóxido de carbono (DLCO) é o teste de função pulmonar estática mais sensível e pode estar diminuída mesmo quando os volumes estão preservados (1,3,4). As suas alterações refletem os danos ao leito vascular e a perda da superfície alvéolo-capilar para trocas. A gravidade das alterações histológicas parecem se correlacionar melhor com o DLCO propriamente dito do que com o DLCO corrigido pela ventilação alveolar (DLCO/VA), muito embora esse aspecto ainda seja motivo de discussão (26,27).

Nos estádios iniciais da FPI a gasometria pode ser normal em repouso. Contudo, pacientes com FPI tipicamente mostram hipocapnia, alcalose respiratória, e hipoxemia com uma diferença alvéolo-capilar alargada (1,3,4). Em pacientes fumantes a hipoxemia costuma ser mais acentuada devido a presença de áreas de enfisema concomitante (23,24,25). Hiper-capnia raramente é encontrada, geralmente significando fase terminal da doença. Classicamente, pacientes com FPI acentuam muito a sua hipoxemia durante a realização de exercícios, ou mesmo com a sua atividade cotidiana (27).

Os testes da capacidade de exercício em cicloergômetro ou esteira são um método mais sofisticado de avaliação funcional dos pacientes com FPI (1,3,4,22,27,28). As alterações observadas costumam ser: extrema limitação da tolerância ao exercício, baixo valor do consumo de oxigênio atingido, alargamento da diferença alvéolo-capilar, alcalose respiratória, aumento do espaço morto, aumento da ventilação minuto em relação ao nível de consumo de oxigênio e baixo pulso de oxigênio. Admite-se que as alterações das trocas gasosas durante o exercício sejam o parâmetro funcional mais sensível para a detecção da FPI (29). De fato, medidas seriadas das trocas gasosas com o exercício seriam um dos mais sensíveis parâmetros para acompanhar a evolução da doença. Entretanto, por requerer equipamentos de alto custo, pessoal especialmente treinado e familiarizado com os procedimentos, e ainda ser de

aplicabilidade limitada em idosos e em pacientes intensamente debilitados, é um método pouco usado na rotina diária. Admite-se que testes de exercício menos sofisticados, tais como a medida da saturação arterial de oxigênio após o teste da caminhada dos seis minutos, possam se mostrar úteis no acompanhamento de alguns pacientes.

Broncoscopia com Lavado Broncoalveolar e Biópsias Transbrônquicas: A realização de broncoscopia para a obtenção do lavado broncoalveolar (LBA) e biópsias transbrônquicas costuma fazer parte da avaliação de qualquer processo infiltrativo difuso pulmonar. Entretanto, a sua real utilidade em casos de FPI ainda é motivo de discussão. O método do LBA tem sido extremamente útil para elucidar os mecanismos inflamatórios e imunes envolvidos com a gênese da doença. A obtenção de material representativo dos espaços aéreos distais permitiu identificar tipos celulares e incontáveis mediadores relacionados com o desenvolvimento do processo (12,13,14). Inúmeros estudos também têm tentado correlacionar os dados do LBA com os achados histológicos, clínicos e o prognóstico dos pacientes (30,31,32,33). Assim, elevações nas contagens de neutrófilos e/ou eosinófilos são encontradas em até 90% dos casos de FPI. Os pacientes com eosinófilos elevados parecem ter doença histologicamente mais avançada e um curso clínico pior. Linfocitose é encontrada em menos de 15% dos LBA de pacientes e tem sido relacionada a lesões histológicas mais celulares nas biópsias, associando-se, portanto, a maiores chances de resposta ao tratamento. Apesar do seu inegável valor como método de pesquisa, o LBA tem utilidade clínica limitada no manuseio da FPI. É nossa opinião que as decisões relativas a terapia de tais pacientes podem ser tomadas baseando-se apenas em

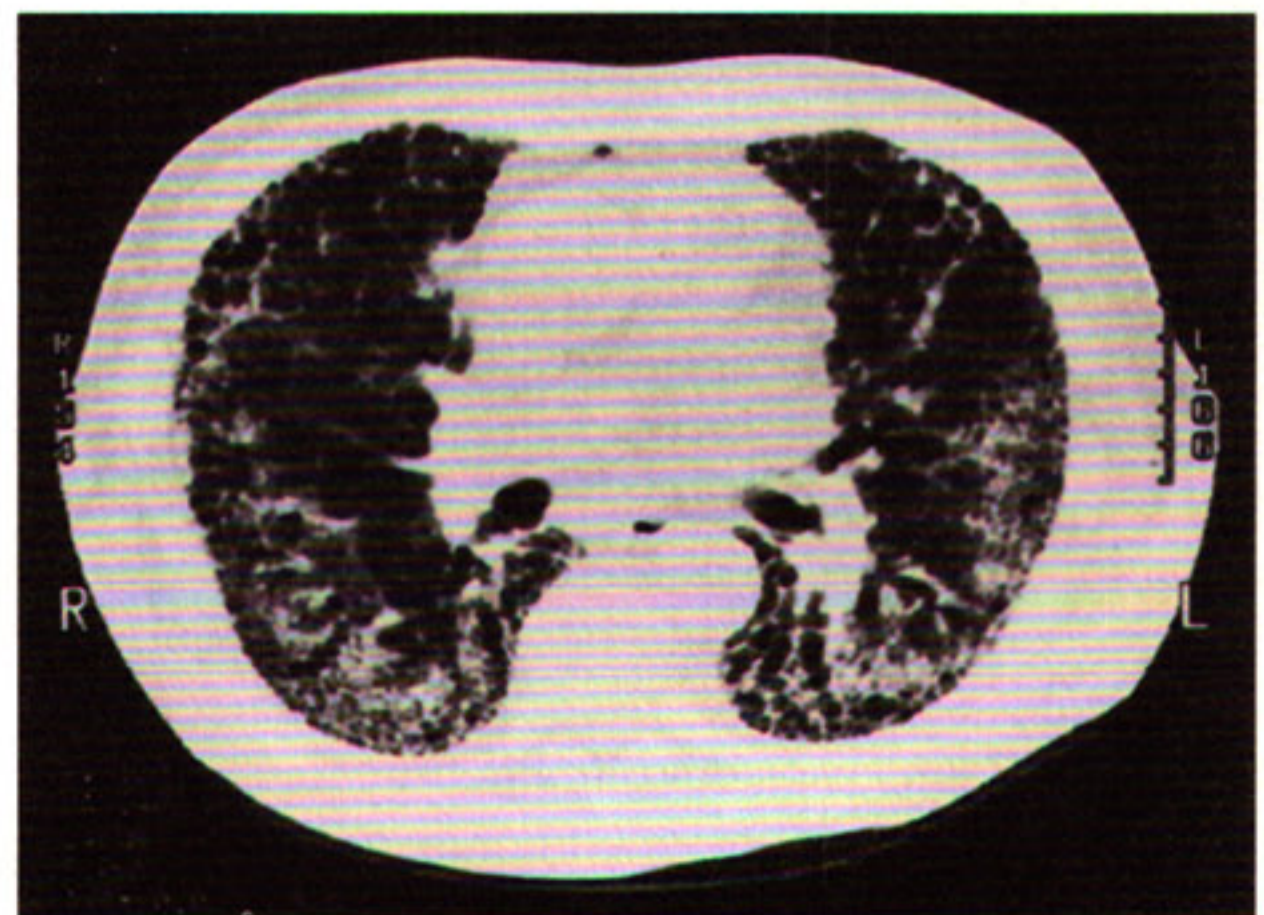


Fig. 1 - Aspecto tomográfico típico de um paciente com FPI.

dados clínicos, tomográficos e funcionais respiratórios. A coleta seriada de LBAs ao longo do tratamento não se justifica como uma medida de rotina. Um número expressivo de autores é da opinião que, dentro do contexto da FPI, o LBA ainda deve ser considerado como uma arma de investigação experimental.

As biópsias transbrônquicas habitualmente são de pouca utilidade para a confirmação diagnóstica de FPI. Sendo uma moléstia que acomete mais as regiões subpleurais, suas lesões são normalmente inacessíveis a tentativas de obtenção de fragmentos por pinças endoscópicas. Elas podem ser úteis quando a suspeita principal são processos de distribuição peribronquiolar, como, por exemplo, silicose, ou para excluir possíveis quadros infecciosos como causas de descompensação aguda em pacientes com FPI recebendo tratamento imunossupressor.

Biópsia Pulmonar por Videotoracoscopia ou a Céu Aberto: É o padrão ouro de diagnóstico para a FPI (1,3,4). Mais recentemente a obtenção de tecido através de videotoracoscopia tem-se mostrado tão útil quanto as abordagens cirúrgicas tradicionais, com a vantagem de necessitar de um período de drenagem torácica e internação mais curtos, levando a menos desconforto e complicações para os pacientes (34). O recomendado é obter-se biópsias com dimensões entre dois e três centímetros, de pelo menos dois lobos diferentes. Deve-se biopsiar áreas com comprometimento inicial ou moderado, evitando-se regiões de doença terminal. Nesse sentido a TCAR geralmente é de ajuda inestimável para a localização do melhor local de biópsia. A ponta da língua e o lobo médio devem sempre ser evitados, pois inflamação e fibrose não específicas são frequentemente encontradas nessas regiões.

Além de possibilitar uma comprovação definitiva do diagnóstico, a biópsia pulmonar cirúrgica pode trazer informações de natureza prognóstica. Sistemas semiquantitativos e por morfometria têm sido utilizados na análise de biópsias cirúrgicas de pacientes com FPI (35,36). Os resultados mostram que, em se tratando de biópsias realizadas em locais representativos, quanto maior a intensidade da fibrose, piores as chances de resposta ao tratamento.

Somos da opinião que a biópsia pulmonar deva ser realizada sempre que possível, desde que não represente um grande risco para o paciente. É mandatória em casos de difícil definição, como, por exemplo, na suspeita de pneumonite de hipersensibilidade em fase crônica. Entretanto, em um número expressivo de casos, o diagnóstico acabará sendo

feito baseado apenas em dados clínicos e tomográficos. Os exemplos mais encontrados dessas situações são pacientes de idade avançada, em geral maior do que 70 anos, insuficiência respiratória grave, grandes fumantes com enfisema associado, ou na presença de comorbidade significativa como insuficiência coronariana ou renal.

Mapeamento Pulmonar com Radioisótopos: Diferentes tipos de mapeamentos têm sido propostos para, através da captação pulmonar de radioisótopos, avaliar a "atividade inflamatória" da FPI. Assim, por exemplo, o citrato de gálio (67) costuma ter sua captação pulmonar aumentada em pacientes com FPI, e o grau dessa captação parece correlacionar-se com padrões histológicos mais celulares (37). Entretanto, já foi demonstrado que os resultados dos mapeamentos com Ga (67) não correlacionam-se com as respostas ao tratamento medicamentoso (38). Esse fato, somado ao alto custo e dificuldades operacionais de padronização, explica o abandono do seu uso nos principais centros médicos especializados na área.

Outros mapeamentos radioativos têm sido propostos para avaliar "atividade" da FPI. Entre eles, destaca-se o estudo do clearance do pentacetato de dietilenotriamina (DTPA), o qual seria uma medida da permeabilidade alvéolo-capilar. Estudos preliminares sugerem que um *clearance* aumentado do Tc-DTPA e da taxa do metabolismo da 18F-deoxiglucose correlacionam-se com subsequente deterioração clínica (39). Tais métodos ainda estão em fase de pesquisa e mais estudos são necessários para identificar a sua real utilidade na prática clínica diária.

Fase Acelerada da Fibrose Pulmonar Idiopática

A FPI na grande maioria das vezes é uma doença de evolução arrastada, cursando para insuficiência respiratória progressiva quando não houver resposta ao tratamento antiinflamatório instituído. Entretanto, em alguns casos, uma evolução com exacerbações é vista com a deterioração respiratória ocorrendo por "surto". Exacerbações agudas fulminantes também têm sido observadas, as quais se manifestam com o surgimento de um padrão alveolar sobreposto às alterações radiológicas prévias (40). Nessa situação costuma ocorrer piora intensa da dispnéia, acentuação da hipoxemia arterial e, não raro, febre. Estudos provenientes de autópsias mostram que o substrato anatomopatológico desse quadro é o dano alveolar difuso, ou um padrão de pneumonia em organização

superimposto às lesões fibróticas prévias. Tais quadros são difíceis de serem distinguidos de infecções oportunistas, principalmente em pacientes que venham em uso de altas doses de esteróides ou imunossupressores. Nesse contexto, adquire importância a realização de exames subsidiários invasivos, em especial broncoscopia com lavado broncoalveolar e biópsias transbrônquicas. Na nossa experiência estas exacerbações são mais freqüentes quando se promove uma diminuição muito rápida das doses dos esteróides. Admite-se que elas sejam de cunho imunológico e o tratamento preconizado é o aumento da imunossupressão, geralmente na forma de pulsos de metilprednisolona.

Tratamento

Uma análise crítica dos resultados obtidos com as modalidades terapêuticas atuais mostra claramente que as drogas disponíveis são altamente insatisfatórias. Admite-se que os medicamentos atuem basicamente sobre o componente inflamatório, tendo quase nenhum efeito sobre a fibrose já estabelecida. Somente 10 a 30% dos pacientes vão apresentar alguma melhora e, mesmo entre estes, a ocorrência de recaídas com posterior progressão é freqüente (1,2,3,4). As medicações disponíveis atualmente são os corticosteróides, os imunossupressores e agentes potencialmente inibidores da síntese do colágeno.

Corticosteróides: Admite-se que tais medicamentos atuem em inúmeros aspectos do processo inflamatório. Eles inibem a síntese da maioria das citocinas conhecidas e interferem na função dos macrófagos ao diminuir a liberação de enzimas proteolíticas, radicais oxidantes e fatores quimiotáticos para outras células. Além disso, os esteróides também modificam o tráfego e a função dos neutrófilos, alterando a configuração de receptores e moléculas de adesão, não somente ao nível neutrofílico como também ao nível das células endoteliais. As doses recomendadas são elevadas para aumentar as probabilidades de resposta ao tratamento (41).

Nos casos de doença crônica progressiva, o esteróide habitualmente usado é a prednisona. A dose inicial recomendada é de 1mg/kg/dia, sendo que nós raramente ultrapassamos os 60mg diários (1,2,3,4,42). Nessas doses é muito comum o surgimento de efeitos colaterais significativos, tais como ganho de peso, edemas, osteoporose, hipertensão arterial, dispepsia, hiperglicemia, catarata, distúrbios do comportamento, infecções, etc. De particular

importância para pacientes com FPI é o desenvolvimento de miopatia, a qual, em afetando os músculos da respiração, pode simular progressão da doença. No nosso meio a infecção tuberculosa sempre é motivo de preocupação, sendo portanto adequado a administração profilática de isoniazida em pacientes com intradermorreação de Mantoux maior ou igual a 10mm. Em função do exposto é imperativo um acompanhamento clínico rigoroso dos pacientes, bem como o uso de antiácidos, cálcio e vitamina D profilaticamente.

Nós administramos as altas doses de prednisona por pelo menos quatro semanas e, havendo boa tolerância, procuramos mantê-las por mais um ou dois meses. Após essa primeira fase, iniciamos processo de retirada da medicação com diminuição progressiva das doses, de tal modo que, ao final do sexto mês, o paciente esteja recebendo em torno de 0,25mg/kg/dia. Admite-se que os esteróides tenham um início de ação rápido e que portanto seus resultados já devam ser notados ao final do terceiro mês. Havendo resposta satisfatória eles deverão ser mantidos até completar-se pelo menos um ano e, para muitos autores, para o resto da vida. Nos casos sem resposta habitualmente, associa-se um agente imunossupressor.

Além da prednisona oral, também tem sido preconizado o uso de metilprednisolona em pulsos (43). O regime utilizado geralmente é de 1 a 2 gramas semanais por períodos ainda não completamente estabelecidos, em geral três meses. Após isso, pode-se substituir os pulsos por prednisona oral, em doses entre 0,5mg e 0,25mg/kg/dia. A aparente vantagem da pulsoterapia é uma menor incidência de efeitos colaterais. Entretanto, faltam trabalhos comparando a sua eficácia com a abordagem tradicional com prednisona.

Uma condição na qual claramente se dá preferência a pulsoterapia são as formas agudas rapidamente progressivas (40,41). Nessas situações costuma-se usar entre 1 e 2 gramas de metilprednisolona ao dia e, uma vez suplantada a fase crítica, terapia semelhante a da doença crônica é instituída.

Vale ainda ressaltar que no momento faltam trabalhos da eficácia de outros esteróides no tratamento da FPI, como por exemplo, o deflazacort.

Imunossupressores: São medicamentos capazes de inibir de maneira não seletiva a resposta imune. Quando pneumologistas utilizam esse termo, geralmente estão referindo-se aos agentes citotóxicos (44). A real utilidade dessas drogas no tratamento da FPI ainda não está completamente estabelecida,

pois a maioria dos estudos disponíveis é de não controlados e que envolvem casuísticas pequenas. Um outro fator que confunde a interpretação dos resultados é a influência do uso, concomitante ou prévio, da terapia com esteróides. Devido ao grande potencial para o desenvolvimento de sérios efeitos colaterais e infecções oportunistas, tais drogas são geralmente empregadas como elementos de segunda linha no tratamento da FPI. As substâncias desse grupo mais freqüentemente utilizadas são a ciclofosfamida e a azatioprina.

A ciclofosfamida é um agente alquilante largamente utilizado na terapia das doenças autoimunes (44). Admite-se que ela atue promovendo ligações cruzadas entre as hélices das moléculas de DNA, interferindo assim com a proliferação de vários tipos celulares do sistema imune, como por exemplo, os linfócitos. Sua metabolização é hepática e diversos dos seus metabólitos possuem ações imunomoduladoras e mutagênicas. As doses preconizadas são de 1 a 2mg/kg/dia via oral. Geralmente iniciamos com 50mg/dia e aumentamos progressivamente as doses, nunca ultrapassando 200mg/dia. Hemogramas periódicos são necessários pois a droga induz leucopenia, devendo as doses serem corrigidas para manter um número de leucócitos superior a 4000/mm³.

Uma série de efeitos adversos é atribuída ao uso crônico da ciclofosfamida (44). A depressão da medula óssea, levando a anemia, leucopenia e plaquetopenia, é freqüentemente encontrada. Cistite hemorrágica já foi descrita em até 34% dos pacientes. Câncer de bexiga pode desenvolver-se entre 2 e 15% dos casos e correlaciona-se com a dose total acumulada. Esta é uma droga teratogênica potente, sendo obrigatório o uso de métodos anticoncepcionais em mulheres férteis por até seis meses após o final da administração. Toxicidade gonadal pode ocorrer em ambos os sexos, as vezes levando a esterilidade permanente. Uma maior incidência de neoplasias, em especial linfomas e leucemias, correlaciona-se com a administração prolongada da droga. Além de toxicidade pulmonar aguda ou na forma de pneumonia intersticial crônica, outros efeitos colaterais são a indução de náuseas, vômitos, diarreia, anorexia e hepatite aguda. Devido ao seu perfil de toxicidade, pacientes em uso de ciclofosfamida deverão ser submetidos a hemogramas e exames de sedimento urinário inicialmente quinzenais e, após estabilização da dose, mensais.

Tais pacientes também deverão beber grandes quantidades de líquidos diariamente.

Existem pelo menos oito estudos não controlados sugerindo que a ciclofosfamida, geralmente associada a prednisona em baixas doses, possa ser benéfica no tratamento de pacientes com FPI - recentemente revistos por Linch III et al. (44). Em um deles foi observado que as chances de resposta ao agente parecem ser maiores nos pacientes com doença em fase intermediária, caracterizada por uma capacidade pulmonar total entre 60 e 79% do predito (45).

A ciclofosfamida também pode ser usada na forma de pulsos endovenosos semanais, a semelhança do que é feito em doenças vasculares do colágeno (46). As doses preconizadas são de 0,5 a 1,0g/m² de superfície corporal a cada três ou quatro semanas. Geralmente não ultrapassamos 1g em cada sessão. Esta é uma forma de administração mais prática e, ao que parece, cursa com menor incidência de efeitos colaterais. Contudo, não se sabe ao certo se ela é mais ou menos eficaz do que a administração via oral do medicamento.

A azatioprina é uma droga análoga das purinas que age inibindo a síntese de DNA, tendo discretos efeitos na síntese de RNA e proteínas (44). Ela tem-se mostrado menos potente e menos tóxica do que os agentes alquilantes no tratamento das doenças autoimunes. As doses orais recomendadas são de 1 a 2mg/kg/dia. Geralmente iniciamos com 50 a 100mg/dia e procuramos não exceder 200mg/dia. Como o grau de leucopenia não parece correlacionar-se com a eficácia terapêutica da droga, as doses não são ajustadas em função da contagem leucocitária. Entretanto, hemogramas periódicos devem ser feitos para manter-se a contagem leucocitária acima de 4000 por mm³. Mesmo sendo uma droga menos tóxica do que a ciclofosfamida, diversos efeitos colaterais podem surgir com o seu emprego prolongado, entre eles depressão da medula óssea em qualquer das suas séries, náuseas, diarreia, pancreatite (3,3%) e hepatite (0,3%). Toxicidade gonadal pode ocorrer, mas costuma ser reversível. O seu potencial carcinogênico é controverso, mas já foi relatada a ocorrência de câncer de pele, colo uterino e linfomas após seu uso. Estima-se que efeitos teratogênicos possam aparecer em até 3% das mulheres em uso da droga durante a gestação.

Pelo menos cinco trabalhos avaliaram a utilidade da azatioprina em pacientes com FPI - re-

centemente revistos por Lynch III et al. (44). O estudo de melhor desenho envolveu apenas 27 pacientes e, ao seu final, sugeriu que a azatioprina associada a prednisona em baixas doses, parece ser mais efetiva em aumentar a sobrevida do que a terapia isolada com prednisona (47). O custo do tratamento com azatioprina costuma ser mais elevado do que o da ciclofosfamida.

A maioria dos autores concorda que os agentes imunossupressores demorem mais tempo do que os esteróides para começar a agir (1,2,3,4,41). Desse modo, uma resposta satisfatória pode vir a aparecer apenas seis meses após o início do seu uso.

Inibidores da Síntese do Colágeno: Nesse grupo de drogas enquadram-se a colchicina e a penicilamina.

A colchicina tem sido preconizada nos últimos anos para o tratamento de diversas doenças fibróticas. Estudos experimentais em animais sugerem que ela possa ser útil no tratamento da FPI. Vários efeitos são atribuídos a colchicina, entre eles, a interrupção da divisão celular, inibição da migração dos neutrófilos e inibição da produção de uma série de mediadores, tais como a fibronectina ou fatores de crescimento derivados dos macrófagos. A colchicina ainda parece interferir com a secreção de colágeno pelos fibroblastos. As doses recomendadas são de 0,6mg via oral, uma ou duas vezes ao dia em função da tolerância do paciente. A medicação geralmente é bem tolerada e os efeitos colaterais incluem náuseas, vômitos, dores abdominais e diarreia.

Existe um único trabalho clínico que sugere um efeito benéfico da colchicina em pacientes com FPI (48). Sendo um trabalho retrospectivo, envolvendo apenas 18 doentes, muitos deles sem comprovação histológica da doença, tais resultados devem ser tomados com precaução.

A penicilamina é um agente com a capacidade de inibir a síntese do colágeno ao interferir com a sua polimerização, além de suprimir a função dos linfócitos T. A maior parte da experiência com a droga deriva do seu uso em pacientes com doença intersticial pulmonar associada a esclerose sistêmica progressiva. Em casos com FPI, a experiência é pequena. Poucos estudos não controlados sugerem que a droga seria capaz de diminuir o ritmo de progressão da doença e mesmo aumentar a sobrevida de tais pacientes (49). Recomenda-se que os pacientes iniciem tomando entre 125 e 250mg uma única vez ao dia. Quatro a oito semanas após as doses podem subir para 500mg/dia.

Havendo tolerância, pode-se chegar até 1000mg ao dia. Os efeitos colaterais descritos são náuseas, vômitos, diarreia, anorexia, alterações do paladar, depressão da medula óssea, *miastenia gravis*, lesões renais e mesmo toxicidade pulmonar.

Prognóstico e Avaliação da Resposta ao Tratamento

Um grande número de dúvidas ainda persiste em relação ao tratamento da FPI. Frequentemente nos deparamos com questões do tipo: todos os pacientes devem ser tratados? Quando a terapia deve ser iniciada? Qual é a melhor terapia? Como o curso e a resposta ao tratamento devem ser avaliados?

A FPI é uma moléstia que pode mostrar evolução variável, alguns pacientes cursando com doença pouco agressiva com sobrevida superior a dez anos, e outros evoluindo rapidamente para o óbito (1,3,4). A maioria dos casos, entretanto, vai progredir de maneira lenta e progressiva para a insuficiência respiratória, estando a sobrevida média na maior parte dos estudos entre quatro e cinco anos. Insuficiência respiratória aparece como *causa mortis* em 39% dos casos, entretanto, insuficiência cardíaca, tromboembolismo pulmonar, infecções respiratórias e acidentes vasculares cerebrais também contam por um número expressivo dos óbitos (50). É bem reconhecido que pacientes com FPI apresentam uma maior incidência de carcinoma broncogênico (1,3,4).

Atualmente é consenso que todo paciente com um diagnóstico bem firmado de FPI deva receber algum tipo de tratamento devido ao mau prognóstico associado à moléstia. Dentro deste contexto torna-se importante determinar fatores que ajudem na detecção de pacientes com maiores chances de resposta a terapia instituída (51,52,53,54,55,56). São características que costumam se associar a um pior prognóstico: sexo masculino, presença de dispnéia moderada ou severa aos exercícios, história de tabagismo intenso, perda de função pulmonar moderada ou severa na apresentação (melhor avaliada pelo DLCO e trocas gasosas no exercício), e o predomínio de lesões reticulares e áreas de *honeycombing* na TCAR.

Dados clínicos que se associam com melhores chances de resposta ao tratamento e prognóstico são: sexo feminino, pouca idade, sintomas de início recente, alterações funcionais respiratórias pouco pronunciadas e um predomínio de lesões em vidro despolido na TCAR.

Uma vez instituído o tratamento, uma questão que se coloca é como avaliar os seus resultados. Muito frequentemente os dados clínicos e funcionais apontam em diferentes direções, sendo difícil para o médico classificar o paciente como tendo melhorado, piorado ou permanecido inalterado. Para contornar essas dificuldades já foi proposto o uso de um sistema de escore incluindo variáveis clínicas, radiológicas e funcionais (57). Na nossa experiência o sistema em questão é pouco prático por requerer aparelhagem sofisticada para estudo da fisiologia do exercício, equipamento esse não acessível para a maioria dos centros médicos brasileiros. Além disso, muitos pacientes não conseguem realizar tais exames devido a doença respiratória e/ou cardiovascular avançadas.

Mais recentemente alguns trabalhos sugerem que medidas mais simples da função pulmonar sejam úteis na avaliação do prognóstico e progressão de pacientes com FPI (58,59,60). Os valores na apresentação da capacidade pulmonar total (CPT), isoladamente ou associada a capacidade vital forçada (CVF), correlacionaram-se com as curvas de sobrevivência em um estudo de 99 pacientes. Em um outro trabalho, pacientes que mostraram quedas maiores ou iguais a 10% na CVF, após um ano de tratamento, tiveram sobrevivência significativamente inferior a dos demais casos. O mesmo ocorreu em relação aos pacientes que tiveram quedas iguais ou superiores a 20% nas medidas do DLCO.

Para muitos autores, o fato de um paciente com FPI não mostrar deterioração em vigência do tratamento já seria um sinal de resposta às drogas utilizadas (1,3,4).

Uma Abordagem para o Tratamento da FPI

Na nossa opinião todo paciente com FPI deve ser tratado de maneira agressiva para maximizar suas chances de resposta. Quanto mais precoce for detectada e tratada a doença, maiores são as chances de conter a progressão do processo. Entretanto, como a toxicidade das drogas disponíveis não é pequena, uma avaliação das melhores opções terapêuticas deve ser particularizada para cada indivíduo. Tendemos a usar uma droga pouco tóxica como a colchicina, às vezes associada a prednisona em baixas doses, nos pacientes com idade superior a 70 anos, portadores de doença pouco extensa, cuja TCAR mostre apenas lesões reticulares ou *honeycombing*. Por outro lado, em pacientes mais jovens com graves alterações funcionais e

tomográficas, poderemos optar desde o início por um "esquema tríplice", associando esteróides, imunossuppressores e colchicina ou penicilinamina. Na presença de comorbidade importante, como diabetes mellitus insulino dependente ou hipertensão arterial severa, um agente citotóxico poderá se tornar a primeira opção. Um esquema geral da orientação, seguida por nós na maioria das vezes, encontra-se ilustrado nas figuras 2 e 3.

Primeiramente procuramos classificar o paciente como portador de uma doença em fase inicial, moderada ou avançada. Para tanto nos baseamos na duração dos sintomas, o aspecto da TCAR, medidas da CVF e, quando disponível, no grau de fibrose da biópsia a céu aberto. Casos que tenham 3 ou 4 dessas características favoráveis são classificados iniciais; casos com nenhuma característica favorável são considerados avançados e, as demais situações, casos intermediários.

Para pacientes com doença inicial, começamos o tratamento com prednisona em altas doses e realizamos nova avaliação funcional três meses após. Havendo aumento maior ou igual a 10% na CVF ou CPT, o paciente será mantido com esteróides por pelo menos um ano com acompanhamento clínico trimestral. Não havendo aumento da CVF ou CPT, ou ainda no surgimento de efeitos colaterais insuportáveis, optamos pela manutenção do esteróide em baixas doses e a associação de um imunossupressor, geralmente ciclofosfamida oral. Esse esquema deverá ser mantido por pelo menos mais um ano de duração.

Em pacientes com doença intermediária utilizamos inicialmente a prednisona em altas doses e, uma vez atingido níveis de 20mg/dia, obrigatoriamente introduzimos ciclofosfamida oral. Esse esquema também deverá ser mantido por um período mínimo de um ano.

Finalmente, pacientes com doença avançada além de serem tratados como os portadores de doença intermediária, deverão ser encaminhados para um centro de transplante pulmonar para uma pré-avaliação.

Transplante Pulmonar

O transplante pulmonar atualmente é uma opção terapêutica para pacientes com FPI em estágio avançado. Geralmente está indicado o transplante pulmonar unilateral. São considerados candidatos ideais ao procedimento, pacientes com idade inferior a 60 anos (alguns centros já admitem 65 anos), com

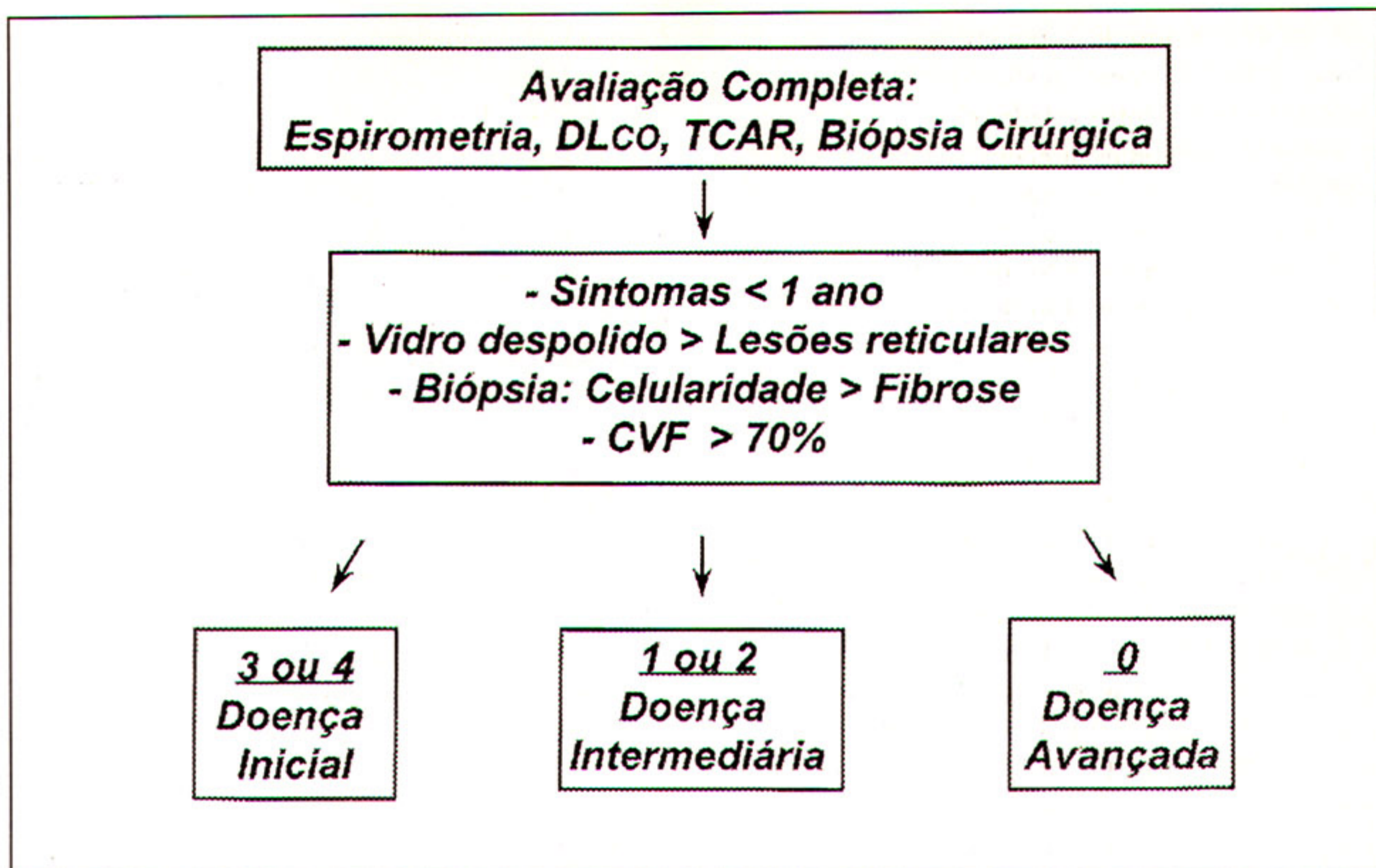


Fig. 2 - Esquema proposto para classificação da gravidade dos casos de FPI.

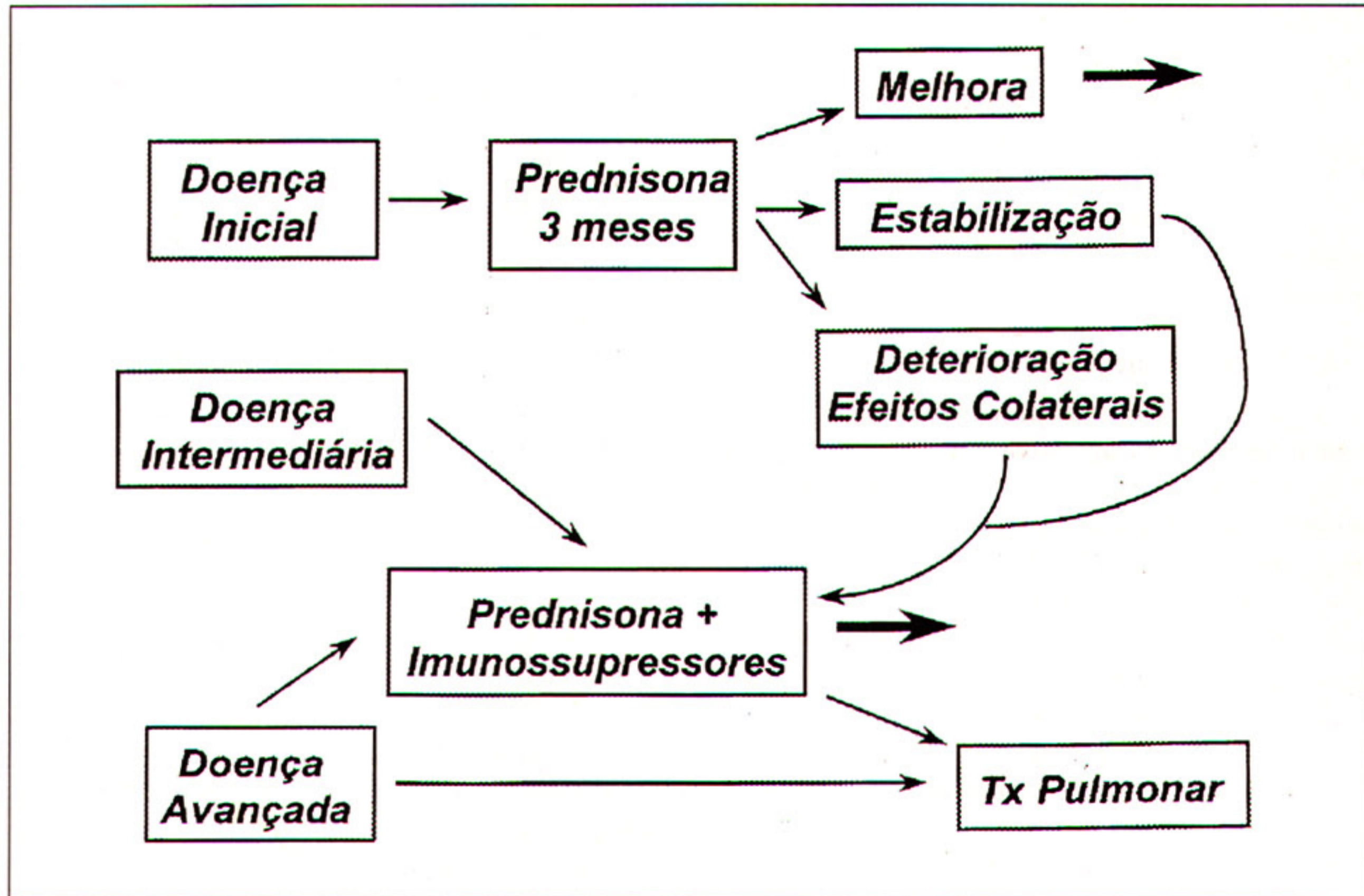


Fig. 3 - Representação esquemática de uma abordagem terapêutica proposta para pacientes com FPI.

CVF menor do que 60% do previsto, que não tenham respondido à terapia medicamentosa apropriada e sem nenhuma outra comorbidade significativa (61). Nos Estados Unidos, a sobrevida dos pacientes submetidos a transplante pulmonar unilateral está em torno de 70% no primeiro ano, 60% no segundo e 40% no terceiro ano pós-cirurgia. Desta forma, muito embora a qualidade de vida dos pacientes tenda a melhorar muito, questões ainda permanecem acerca do impacto dessa cirurgia sobre a sobrevida de tais indivíduos (62). No nosso país, infelizmente, ainda são poucos os centros que colecionam bons resultados com tal procedimento.

Perspectivas Futuras

Da presente explanação fica claro que o prognóstico atual dos pacientes com FPI é pobre, e que as modalidades terapêuticas não são satisfatórias. Portanto, novas linhas de pesquisa são necessárias. Uma droga ainda em fase experimental com resultados promissores é o agente antifibrótico perfenidona (63). Outras abordagens em estudo são o uso de substâncias antioxidantes, inibidores da sintetase do óxido nítrico, bloqueadores específicos de citoquinas, inibidores de integrinas leucocitárias e terapia gênica (64). Uma grande quantidade de investimentos e trabalho ainda serão gastos antes que venhamos a vencer completamente essa terrível moléstia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Meier-Sydow J, Weiss SM, Buhl R, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: current clinical concepts and challenges in management. *Semin Respir Med* 1994; 15:77-96.
- 2- Raghu G. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A rational clinical approach. *Chest* 1987; 92: 148-154.
- 3-Panos RJ & King Jr TE. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. In: Lynch III JP & DeRemee RA (ed), *Immunologically mediated pulmonary diseases*, 1 ed, Philadelphia: Lippincott 1991; 1-39.
- 4-King TE. Idiopathic pulmonary fibrosis. In: Schwarz, MI & King TE (ed), *Interstitial lung disease*, 2 ed., St. Louis: Mosby 1993; 367-403.
- 5-Coultas DB. Epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Semin Respir Med* 1993; 14:181-196.
- 6-Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, et al. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 967-972.
- 7-Solliday NH, Williams JA, Gaensler EA, et al. Familial chronic interstitial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108: 193-204.
- 8-Iwai K, Mori T, Yamada N, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: epidemiologic approaches to occupational exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 670-675.
- 9-Ueda T, Ohta K, Suzuki N, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and high prevalence of serum antibodies to hepatitis c virus. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 266-268.
- 10-Yoneman M, Kasuga I, Kusumotoh H, et al. Elevation of antibodies to cytomegalovirus and other herpes virus in pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 1997; 10:2040-2045.
- 11-Chapman JR, Charles PJ, Venables PJW, et al. Definition and clinical relevance of antibodies to nuclear ribonucleoprotein and other nuclear antigens in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 439-443.
- 12-Haslam PL, Turton CWG, Heard B, et al. Bronchoalveolar lavage in pulmonary fibrosis: comparison of cells obtained with lung biopsy and clinical features. *Thorax* 1980; 35: 9-18.
- 13-Agostini C, Siviero M, Semenzato G. Immune effector cells in idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 1997; 3: 348-355.
- 14-Agostini C & Semenzato G. Immunology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 1996; 2: 364-369
- 15-McAdams HP, Christenson MLR, Wehunt, WD, et al. The alphabet soup revisited: the chronic interstitial pneumonias in the 1990s. *Radiographics* 1996; 16: 1009-1034.
- 16-Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE, et al. Natural History and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Engl J Med* 1978; 298: 801-809.
- 17-Turner-Warwick M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: clinical features and their influence on Survival. *Thorax* 1980; 35: 171-180.
- 18-Epler GR, McCloud TC, Gaensler EA, et al. Normal chest roentgenograms in chronic diffuse infiltrative lung disease. *N Engl J Med* 1978; 298: 935-939.
- 19-Nishimura K, Kitaichi M, Izumi T, et al. Usual interstitial pneumonia: histologic correlation with high-resolution ct. *Radiology* 1992; 182: 337-342.
- 20-Orens JB, Kazerooni EA, Martinez FJ, et al. The sensitivity of high-resolution ct in detecting idiopathic pulmonary fibrosis proved by open lung biopsy: a prospective study. *Chest* 1995; 108: 109-115.
- 21-Wells AU, Rubens MB, Du Bois RM. Serial CT in fibrosing alveolitis: prognostic significance of the initial patterns. *Am J Roentgenol* 1993; 161:1159-1165.

- 22-Agusti C, Xaubet A, Agusti AGN, et al. Clinical and functional assessment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results of a 3 year follow-up. *Eur Respir J* 1994; 7: 643-650.
- 23-Hanley ME, King TE, Schwarz MI, et al. The impact of smoking on mechanical properties of the lungs in idiopathic fibrosis and sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1102-1106.
- 24-Schwartz DA, Merchant RK, Helmers RA, et al. The influence of cigarette smoking on lung function in patients with idiopathic psulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 504-506.
- 25-Martinez JAB, Pereira CAC, Silva RCC, et al. The effect of cigarette smoking on exercise performance in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: A318.
- 26-Kanensiger LC, Rapoport DM, Epstein H, et al. Volume adjustment of mechanics and diffusion in interstitial lung disease: lack of clinical relevance. *Chest* 1989; 96:1036-1042.
- 27-Agusti AGN, Roca J, Gea J, et al. Mechanisms of gas-exchange impairment in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 219-225.
- 28-Marciniuk DD, Sridhar G, Clemens, RE, et al. Lung volumes and expiratory flow limitation during exercise in interstitial lung disease. *J Appl Physiol* 1994; 77: 963-973.
- 29-Fulmer JD, Roberts WC, Von Gal ER, et al. Morphologic-physiologic correlates of the severity of fibrosis and degree of cellularity in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 1979; 63: 665-676.
- 30-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.
- 31-Turner-Warwick M & Haslam PL. The value of serial bronchoalveolar lavages in assessing the clinical progress of patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 26-34.
- 32-Watters LC, Schwarz MI, Cherniack 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 Dis* 1987; 135: 696-704.
- 33-Schwartz DA, Helmers RA, Dayton CS, et al. Determinants of bronchoalveolar lavage cellularity in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Appl Physiol* 1991; 71: 1688-1693.
- 34-Bernsard DD, McIntyre RC, Simon JS, et al. Comparison of video thoracoscopic lung biopsy to open lung biopsy In the diagnosis of interstitial lung disease. *Chest* 1993; 103: 765-770.
- 35-Cherniack RM, Colby TV, Flint A. Quantitative assessment of lung pathology in idiopathic pulmonary fibrosis. The bal cooperative group steering committee. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 892-900.
- 36-Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK, et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 199-203.
- 37-Line B, 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.
- 38-Bogin RM, Buschman DS, Cherniack RM, et al. The role of gallium lung scanning in the evaluation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1988; 94: 73.
- 39-Kaplan JD, Trulock EP, Anderson DJ, et al. Pulmonary vascular permeability in interstitial lung disease: a positron emission tomographic study. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1495-1498.
- 40-Akira M, Hamada H, Sakatani M, et al. CT findings during phase of accelerated deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Roentgenol* 1997; 168: 79-83.
- 41-Mortenson RL & King Jr TE, Idiopathic Pulmonary Fibrosis. In: Lichtenstein, LM & Fauci, AS (ed), *Current therapy in allergy, immunology and rheumatology*. St. Louis: BC Dicker, 1992: 233-241.
- 42-Mapel DW, Samet JM, Coultas DB. Corticosteroids and the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: past, present and future. *Chest* 1996; 110: 1058-1067.
- 43-Keogh BA, Bernardo J, Hunninghake GW, et al. Effect of intermittent high dose parenteral corticosteroids on the alveolitis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 18-22.
- 44-Lynch JT & McCune WJ. Immunosuppressive and cytotoxic pharmacotherapy for pulmonary diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 395-420.
- 45-Johnson MA, Wan SK, Snell NJC, et al. Randomised controlled trial comparing prednisolone alone with cyclophosphamide and low dose prednisone in combination in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1989; 44:280-288.
- 46-Baughman RP & Lower EE. Use of intermittent, intravenous cyclophosphamide for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1992; 102: 1090-1094.
- 47-Raghu G, Depaso WJ, Cain K, et al. Azathioprine combined with prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective, double-blind randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 291-296.

- 48-Peters SG, Mcdougall JC, Douglas WW, et al. Colchicine in the treatment of pulmonary fibrosis. *Chest* 1993; 103: 101-104.
- 49-Chapela R, Zuniga G, Selman MD. Penicillamine in the therapy of fibrotic lung diseases. *Int Jour Clin Pharm Ther Tox* 1986; 24: 16-17.
- 50-Panos R, Mortenson RL, Niccoli SA, et al. Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: causes and assessment. *Am J Med* 1990; 88: 396-404.
- 51-Dayton CS, Schwartz DA, Helmers RA, et al. Outcome of subjects with idiopathic pulmonary fibrosis who fail corticosteroid therapy. *Chest* 1993; 103: 69-73.
- 52-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.
- 53-Schwartz DA, Helmers RA, Galvin JR, et al. Determinants of progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 450-454.
- 54-Van Oortegem K, Wallaert B, Marquette CH, et al. Determinants of response to immunosuppressive therapy in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 1994; 7: 1950-1957.
- 55-Lee JS, Im JG, Ahn JM, et al. Fibrosing alveolitis: prognostic implication of ground-glass attenuation at high-resolution CT. *Radiology* 1992; 184: 451-454.
- 56-Wells AU, Hansell DM, Rubens MD, et al. The predictive value of appearances on thin-section computed tomography in fibrosing alveolitis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1076-1082.
- 57-Watters LC, King TE, Schwarz MI, et al. A clinical, radiographic, and physiologic scoring system for the longitudinal assessment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 97-103.
- 58-Hanson D, Winterbauer RH, Kirtland SH, et al. Changes in pulmonary function test results after 1 year of therapy as predictors of survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1995; 108: 305-310.
- 59-Erbes R, Schaberg T, Loddenkemper R, et al. Lung function tests in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: are they helpful for predicting outcome? *Chest* 1997; 111: 51-57.
- 60-Kirtland SH & Winterbauer RH. Pulmonary function tests and idiopathic pulmonary fibrosis: simple may be better. *Chest* 1997; 111:7-8.
- 61-Trulock EP, Lung Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 789-818.
- 62-Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, et al. Effect of diagnosis on survival benefit of lung transplantation for end stage lung disease. *Lancet* 1998; 351: 24-27.
- 63-Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: a need for treatment with drugs other than corticosteroids. A role for antifibrotic agents? *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 285-287.
- 64-Hunninghake, GW & Kalica AR. Approaches to the treatment of pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 915-918.

Pneumonite de Hipersensibilidade (PH)

Hypersensitivity Pneumonitis

Carlos Alberto de Castro Pereira (*), Ester Coletta (**)

1) Conceito

Pneumonite de hipersensibilidade é uma resposta imunologicamente mediada dos alvéolos e bronquíolos decorrente da inalação de antígenos finamente dispersos, usualmente partículas de proteínas animais e esporos microbianos; agentes químicos são ocasionalmente implicados.

A doença ainda é pouco diagnosticada em nosso meio (1,2).

2) Etiologia

A exposição é necessária mas não é suficiente para causar a doença. A natureza do antígeno inalado, as circunstâncias da exposição e a reatividade imunológica do hospedeiro contribuem para o risco de PH.

Os agentes devem ter tamanho suficiente para deposição bronquiolar e alveolar (<5µm). Uma grande variedade de ocupações e recreações que resultam em contato com antígenos orgânicos dispersos no ar, aumentam o risco para desenvolver PH. A lista é extensa, mais de 300 etiologias para PH tendo sido descritas.

As três maiores categorias de antígenos que causam PH são os agentes microbianos, proteínas animais e substâncias químicas de baixo peso molecular (3, 4, 5).

Agentes Microbianos: incluem bactérias, fungos e amebas. Contaminantes microbianos são ubiqüitários no ambiente e, provavelmente, causam muito mais casos de PH do que se reconhece clinicamente. Ambientes quentes e úmidos são ideais.

Bactérias: actinomicetos termofílicos, incluindo *Faenia reactivigula* (antigamente *Micropolyspora faeni*), *Thermactinomyces vulgaris*, *T. sachari*, *T. viridis* e *T. candidus* causam o pulmão do fazendeiro, o protótipo da PH, inexistente entre nós. Estas bactérias multiplicam-se em material orgânico úmido, em temperaturas entre 30 a 60°C. Sob certas condições de umidade, secretam enzimas que causam decomposição de material vegetal, tais como o feno e cana de açúcar. Elas são frequentemente encontradas contaminando sistemas de ventilação e umidificação, nos quais temperatura de 60°C e água estagnada são encontradas. Nos Estados Unidos, onde a umidificação por ar quente em fábricas e edifícios é comum, mais casos são relatados em comparação a países onde sistemas de ar frio são a norma.

Pulmão do umidificador é o nome genérico para uma forma de PH associada com a inalação de água contaminada de sistemas de condicionamento de ar e de umidificadores domésticos, de escritório e industriais (6,7). A doença também foi relatada por contaminação de chuveiros, piscinas e numa sauna. Vários organismos foram implicados como actinomicetos termofílicos, *sphaeropsidales*, *Penicillium*, protozoários e *Klebsiella oxytoca* (8). Recentemente, cinco casos associados a banhos térmicos foram descritos, onde se isolou *M. avium* (9). Seu papel ainda é tido como incerto. Cogumelos são cultivados em estrume animal. Posteriormente, no processo de pasteurização, actinomicetos termofílicos podem crescer e liberar toxinas quando do processamento.

* Responsável pelos ambulatórios de Doenças Intersticiais da Escola Paulista de Medicina e Hospital do Servidor Público Estadual - SP.

** Patologista da Escola Paulista de Medicina e Hospital do Servidor Público Estadual - SP.

Bactérias não termofílicas usadas em pós detergentes, contaminando umidificadores, também podem causar PH. Um surto de PH por *Bacillus subtilis* ocorreu em 6 membros de uma família exposta durante uma reforma doméstica, devido a pó de madeira contaminado do assoalho do banheiro. O *Bacillus subtilis* é bastante utilizado na fabricação de detergentes onde também pode causar PH.

Recentemente, vários casos de PH foram descritos em trabalhadores de fábricas de automóveis expostos a fluido metálico contaminado por *Pseudomonas fluorescens* (10, 11).

Fungos: muitos componentes podem tornar-se suspensos no ar e atuar como antígenos, incluindo esporos de fungos, fragmentos micelianos e toxinas. Os esporos são principalmente dispersos pelo vento e seu número depende de várias condições ambientais e climáticas. *Alternaria* e *Cladosporium* predominam no ambiente externo. Dentro das residências, a flora é dominada por *Penicillium*, *Aspergillus*, *Rhizopus*, *Mucor* e leveduras. Os locais com condições favoráveis para crescimento incluem: depósitos de lixo, áreas de depósitos de alimentos, papel de parede, móveis estofados e áreas de umidade aumentada, tais como cortinas de chuveiro, porões úmidos e emissões de vaporizadores (12). Saunas, reservatórios de água aquecida, banheiras quentes e piscinas podem tornar-se contaminados com fungos capazes de causar PH.

Exposição aos fungos domésticos associados com decomposição da madeira e paredes úmidas em habitações pobres é a causa mais comum de PH na Austrália. Esta forma de PH é provavelmente bastante usual no Brasil, embora pouco reconhecida. PH de verão, causada pela levedura do *Trichosporon cutaneum*, presente no tatame e madeiras, é a forma mais prevalente de PH no Japão (13).

Em muitos casos de PH, decorrente de exposição a fungos, múltiplas espécies são identificadas, sugerindo que uma mistura complexa de antígenos pode estar envolvida.

Outras situações em que os fungos têm sido casualmente associados a PH envolvem a contaminação de diversos tipos de madeira como em serrarias e corte de árvores.

Amebas: as espécies *Naegleria gruberi* e *Acanthamoeba castellanii* foram implicadas em PH pela exposição a umidificadores contaminados, mas seu papel precisa ser melhor esclarecido.

Proteínas Animais: particulados de uma variedade de fontes animais podem causar PH quando inala-

dos. Antígenos aviários têm sido demonstrados nas penas, excrementos e soro de pintos, patos, periquitos, papagaios, pombos, canários, perus, gansos e são altamente imunogênicos. As maiores exposições se associam com a limpeza de pombais, gaiolas e galinheiros. O pulmão dos criadores de pássaros (PCP) é a forma de PH mais comum no Reino Unido (14) e a mais observada no México e Brasil (15). Antígenos aviários representam uma mistura complexa de proteínas de alto e baixo peso molecular; os pacientes usualmente se tornam sensibilizados a uma larga variedade destes antígenos. A IgA secretória e suas subfrações foram tidas como componentes antigênicos maiores. A poeira que reveste as penas, composta de finas partículas de queratina de 1mm, coberta com IgA, seria um potente antígeno. Pássaros que voam produzem grande quantidade destas partículas, especialmente pombos e periquitos, o que explica porque estes pássaros são causa mais freqüente de PH do que pintos e perus.

Recentemente, a mucina intestinal dos pombos foi descrita como um antígeno importante. Conjuntamente com a IgA, a mucina é secretada pelos tratos gastrintestinal e respiratório e pode contaminar as penas e surgir nas fezes. A produção de frações da IgG contra mucina parece marcar a doença e separar, razoavelmente, resposta apenas decorrente da exposição (16).

PH pode também ser causada por exposição a penas de acolchoados, travesseiros e almofadas. Além disso, casos têm sido descritos por contato indireto – algumas mulheres adquiriram PH por manipulação de macacão dos maridos, criadores de pombos.

Trabalhadores de laboratório, veterinários e manipuladores de peles e pelos (peleteiros) estão sob risco de PH pela exposição a proteínas animais inaladas.

Processamento de grãos e farinha - durante o curso de processamento, os grãos podem tornar-se colonizados com uma variedade de microorganismos e insetos. Inalação de grãos infestados com gorgulho do trigo *Sitophilus granarius* pode causar uma forma de PH conhecida como pulmão do moleiro ou moageiro. O corte de casca de moluscos e o polimento para produzir botões causou PH em dois trabalhadores.

Substâncias Químicas: as formas induzidas por substâncias químicas de PH são geralmente menos reconhecidas do que os casos clássicos decorrentes de proteínas animais e antígenos microbianos, mas

muitos dos agentes inorgânicos que causam doença são comuns na indústria. Alguns agentes causadores de PH são de origem sintética (fabricação de plásticos, tintas, indústria eletrônica, piretro, resinas e outros químicos). A exposição ocupacional a químicos orgânicos em fase gasosa ou aerossolizados pode resultar em PH.

Isocianatos são largamente usados para produção de polímeros de poliuretano usados na fabricação de espumas flexíveis e rígidas, elastômeros, adesivos e revestimentos. Vários isocianatos podem causar PH, além de asma ocupacional (17,18).

Anidrido trimetílico, usado em plásticos, resinas e tintas e como um agente curador para resinas epoxi, se associa com uma síndrome PH-símile, acompanhada por anemia. Parece atuar como um hapteno. Raros casos de PH têm sido descritos pela exposição ao pesticida piretro, do reagente de Pauli, usado em cromatografia e do sulfato de cobre usado na mistura de Bordeaux para *spray* em parreiras.

História de Exposição Ambiental e Doméstica Deve Investigar:

- Animais domésticos (especialmente pássaros).
- *Hobbies* e atividades recreacionais (especialmente envolvendo produtos químicos, penas ou poeiras orgânicas).
- Presença de umidificadores, desumidificadores ou vaporizadores.
- Saunas e banheiras quentes.
- Vazamentos em porões e sótãos.
- Infiltração de móveis e carpetes.
- Mofo visível.
- Penas em travesseiros, almofadas ou roupas de cama.

História de Exposição Ocupacional:

- Cronologia das ocupações prévias e atuais.
- Descrição do trabalho e práticas específicas.
- Lista específica de exposições a substâncias químicas e poeiras.
- Melhora dos sintomas com afastamento (frequentemente ausente).
- Presença de sintomas respiratórios/constitucionais nos demais trabalhadores expostos.

3) Prevalência

É variada em diferentes países. No Brasil, a prevalência e a incidência são desconhecidas.

4) Tabagismo e PH

Em diversos grupos expostos às causas potenciais para PH, demonstrou-se que os fumantes têm níveis menores de anticorpos precipitantes e menor frequência da doença (19). Acredita-se que a fumaça do cigarro acentue as atividades supressoras de macrófagos e linfócitos. O fumo reduz a resposta inflamatória inicial, mas retarda uma eventual recuperação, uma vez desenvolvida a doença e mantida à exposição. Os fumantes podem ter uma forma mais insidiosa e crônica com pior prognóstico.

5) Patogenia

Poucos indivíduos expostos desenvolvem a doença, de modo que além do antígeno é necessária uma condição própria do indivíduo. Acredita-se que a patogenia da PH envolva dois mecanismos: hipersensibilidade mediada por imuno-complexos e uma reação de hipersensibilidade tardia mediada por células T (20). As duas podem ocorrer seqüencialmente: o primeiro mecanismo inicia e media a síndrome da PH aguda, enquanto a última media as síndromes subaguda e crônica. Reações de hipersensibilidade desencadeadas por imunocomplexos induzem lesão pulmonar aguda mediada por neutrófilos dependentes do complemento. Em contraste, reações de hipersensibilidade tardia mediadas por células T induzem reação granulomatosa. Contudo, a despeito de múltiplas investigações, não existem evidências convincentes de que os imunocomplexos sejam importantes na PH e, assim, seu papel é especulativo (21).

Na PH, reações de hipersensibilidade tardia mediadas por células T ocorrem dentro de 24-48 horas depois do início da lesão pulmonar decorrente, supostamente, de imunocomplexos. As características patológicas envolvem infiltrados intensos de células mononucleares consistindo de linfócitos T, células plasmáticas, macrófagos ativados e células gigantes. A medida que a doença progride, os infiltrados de células mononucleares são acompanhados por granulomas não caseosos, graus variáveis de fibrose intersticial e remodelamento do parênquima pulmonar.

Análise do lavado broncoalveolar mostrou alguns achados com implicação para a fisiopatologia (22). O número de linfócitos está grandemente elevado. Ocorre aumento da população CD4 e CD8, com predomínio destas, de modo que a relação é menor que o normal. Contudo, em alguns grupos de PH esta relação é variável. Nos pulmões de criado-

res de pássaros freqüentemente a relação CD4/CD8 não é reduzida, tendo sido em média acima de 1 em 3 estudos publicados. A relação CD4/CD8 é variável, dependendo da fase da doença, tipo e dose do agente inalado e condições imunológicas.

As células CD4 exercem papel importante na formação do granuloma. O papel das células CD8 não é claro. CD4 de memória, circulantes, antígeno-reativos, gerados por sensibilização prévia, migram para o parênquima pulmonar em resposta a quimiocinas como o RANTES. Os linfócitos se diferenciam em TH1 que produzem IL-2 e INF- γ . Este induz a produção de TNF e IL-1 pelos macrófagos que ampliam a resposta. Os macrófagos produzem também uma larga variedade de mediadores ativos que atraem outros macrófagos para a lesão, resultando na formação do granuloma que consiste de células epitelióides e células gigantes multinucleadas (22).

Os macrófagos têm um papel importante na patogenia, processando e apresentando o antígeno dos linfócitos T-helper nas fases iniciais da resposta imune. Os mastócitos e seus produtos são também importantes nos eventos inflamatórios iniciais das doenças granulomatosas. Os mastócitos liberam citocinas pró-inflamatória tais como TNF- α e IL-1.

6) Achados Clínicos

Algumas classificações foram propostas, porém, a clássica, que divide a doença em aguda, subaguda e crônica, ainda é a mais aceita.

A forma aguda resulta da exposição intensa a um antígeno no ambiente ocupacional, doméstico ou atmosférico. É a forma mais clássica e mais facilmente reconhecida, mas os sintomas podem ser confundidos com uma infecção viral ou bacteriana, e os pacientes são freqüentemente tratados com antibióticos. Ao exame físico, taquipnéia e estertores são observados; sibilos são raros.

Os sintomas aparecem 4 a 8 horas após a exposição a um antígeno conhecido e incluem febre, calafrios, mal-estar, aperto no peito, tosse e dispnéia. Expectoração, quando presente, é escassa e mucóide. Cefaléia frontal e artralgia são comuns. Estes sintomas gradualmente diminuem nas próximas 24-48 horas mas, freqüentemente, recorrem depois da próxima exposição antigênica. Exemplo típico é o pulmão de fazendeiro. O quadro freqüentemente é diagnosticado como pneumonia atípica. A remoção resulta na melhora em

dias ou semanas. A doença pode recorrer com re-exposição.

Os achados laboratoriais ajudam pouco. A prova de função pulmonar usualmente revela distúrbio restritivo e a gasometria hipoxemia arterial.

Os achados radiológicos têm correlação pobre com a gravidade dos sintomas ou impedimento funcional. Quando presentes, cessada a exposição, desaparecem em 4 a 6 semanas.

A radiografia é freqüentemente normal, mas pode revelar micronódulos, opacidade difusa em vidro fosco, ou mesmo extensas consolidações (Fig. 1). PH é uma das doenças difusas mais comuns associadas com radiografia normal. No estudo clássico de Epler, 10% dos pacientes com doenças intersticiais tinham radiografia simples normal; esta percentagem subiu para 38% nos pacientes com PH (23). Os granulomas e a pneumonite intersticial freqüentemente resultam em lesões discretas indetectáveis.

Em um estudo de indivíduos de risco, trabalhadores de uma piscina, 10 de 11 casos comprovados por biópsia tinham radiografias normais (24). Assim, a TC é freqüentemente necessária para confirmar a presença de pneumonite. Contudo, a sensibilidade da TCAR não é absoluta, tendo sido anormal em apenas 5 de 11 doentes da mesma série. Na presença de TCAR normal, o mapeamento com gálio pode detectar a doença.

A forma subaguda resulta de uma exposição menos intensa, mas contínua a antígenos inalados, usualmente no ambiente doméstico. O exemplo típi-

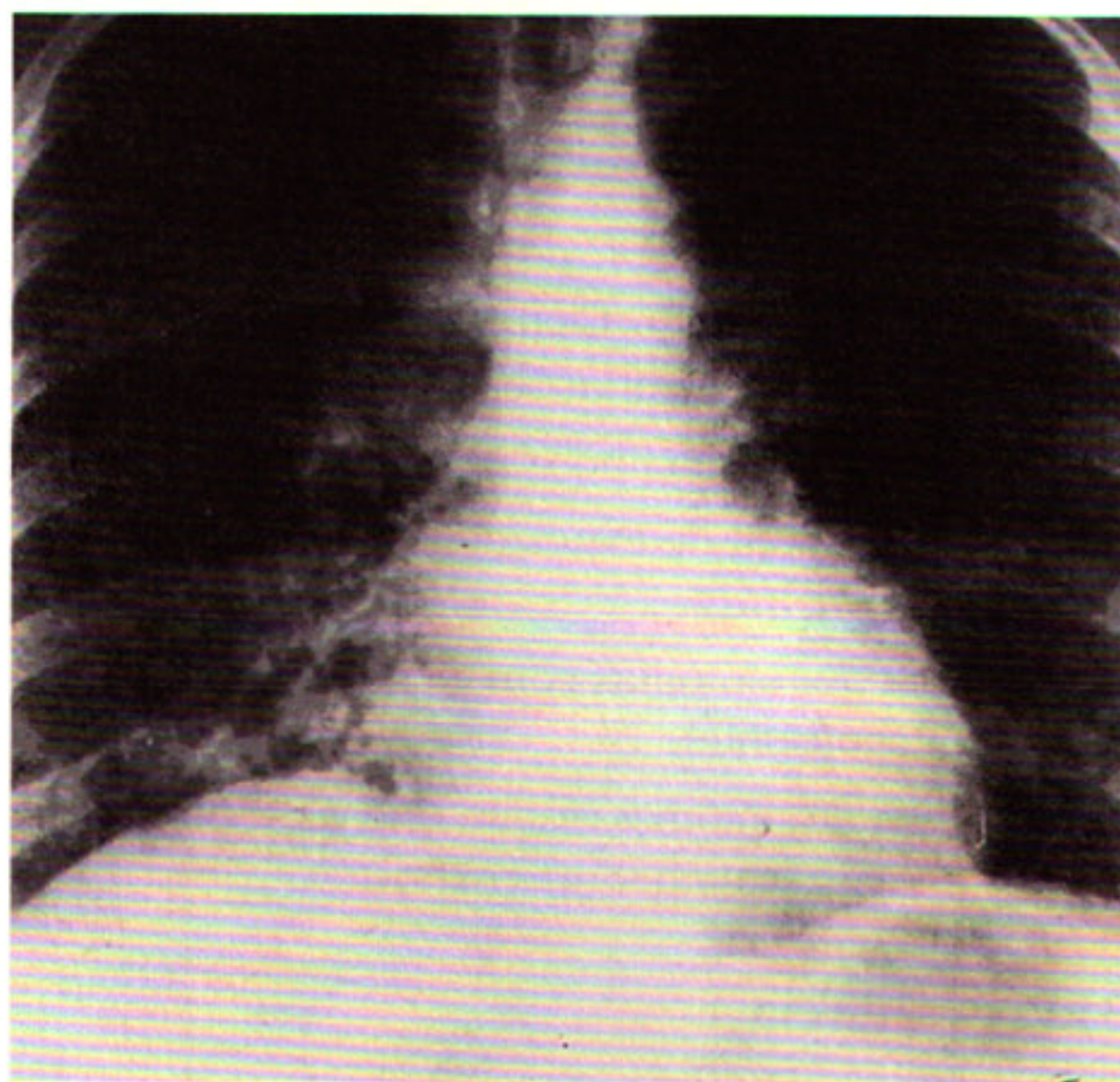


Figura 1

co é a exposição a pássaros em gaiolas. Os principais sintomas são dispnéia de exercício, fatigabilidade fácil, tosse com expectoração mucóide, anorexia, mal-estar e perda de peso. Ao exame físico são detectados estertores difusos. A prova funcional demonstra distúrbio restritivo ou misto com DCO reduzida. A radiografia pode ser normal ou mostrar opacidades micronodulares ou reticulares, às vezes predominando em lobos superiores. A TCAR mostra micronódulos difusos, atenuação em vidro despolido, alçaponamento de ar focal ou enfisema e alterações fibróticas leves (Fig. 2). A tomografia em expiração frequentemente revela alçaponamento de ar, o que se correlaciona com a presença de bronquiolite (25). Os nódulos refletem pneumonia intersticial, bronquiolite celular e granulomas, enquanto que as opacidades lineares e irregulares correspondem a áreas de fibrose (26). Opacidades em vidro fosco e nódulos usualmente indicam lesões reversíveis. Finalmente, se a inalação é mais insidiosa e crônica (longo tempo, baixa exposição) uma forma crônica de PH pode resultar. Se não reconhecida e não tratada, a PH subaguda pode progredir para PH crônica.

Na forma crônica, o principal sintoma é dispnéia de exercício. Outros achados incluem tosse e fadiga, as vezes acompanhada por anorexia e perda de peso acentuada. Baqueteamento digital pode ser encontrado e tem valor preditivo. Em PH de criadores de pássaros a presença de baqueteamento é observada em aproximadamente metade dos casos da forma crônica e aponta para um maior risco de progressão da doença.

Vários casos evoluem para fibrose irreversível e *cor pulmonale*. A doença frequentemente é confundida nesta fase com fibrose pulmonar idiopática.

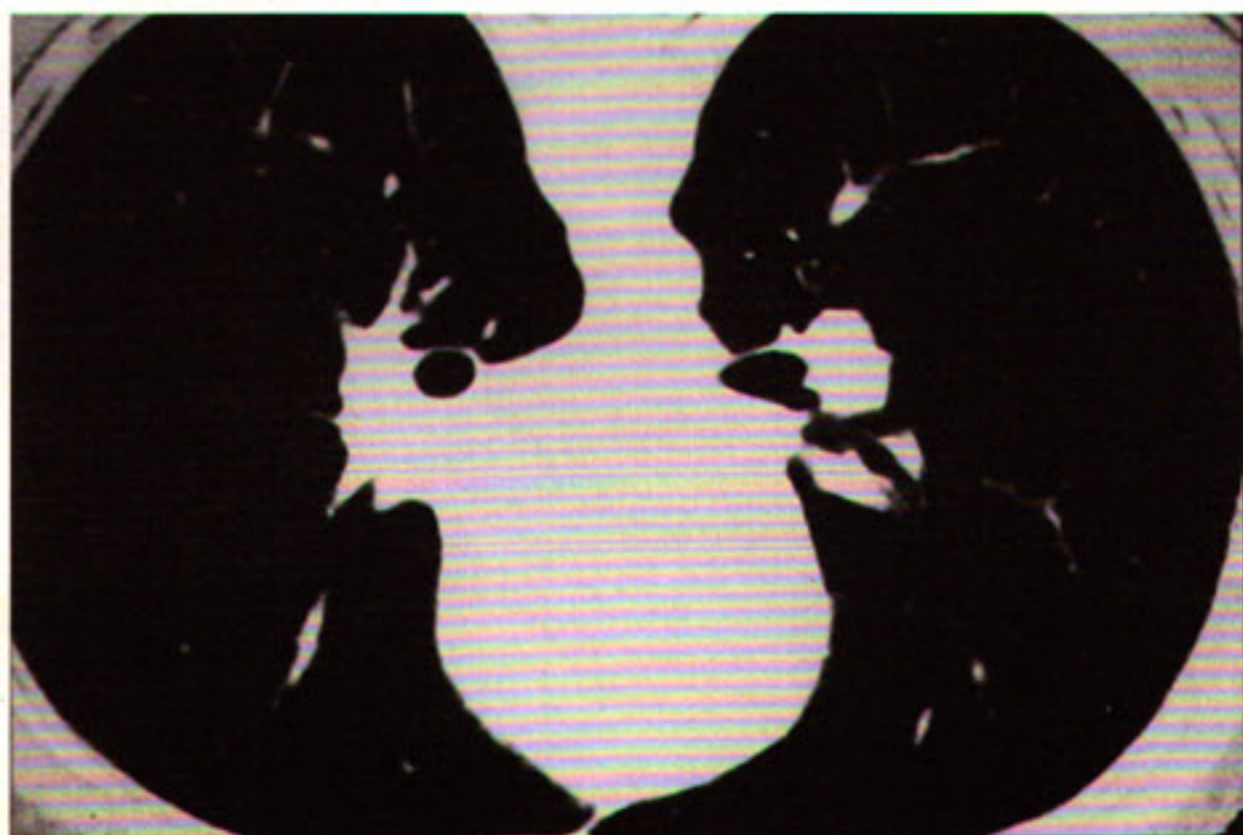


Figura 2

Estertores são comuns e sibilos podem ser achados ocasionalmente pela hiper-responsividade associada. Grasnidos à ausculta (*"squawks"*) são sons musicais breves que aparecem do meio para o final da inspiração; descritos como típicos da PH crônica, podem, entretanto, ser detectados em FPI e bronquiectasias. Decorrem da abertura das vias aéreas periféricas comprometidas frequentemente na PH.

Imagens em vidro despolido são comuns nas formas subaguda e crônica, e devem sugerir o diagnóstico na presença de fibrose pulmonar avançada se presente em áreas sem bronquiectasia de tração e faveolamento (27). A presença de nódulos centrolobulares é igualmente comum na PH e pode ajudar na diferenciação da fibrose pulmonar idiopática (28). Na forma crônica, faveolamento é observado em 50% dos casos.

Embora a fibrose decorrente da PH possa predominar em lobos superiores e poupar os seios costofrênicos, em vários casos os achados são idênticos aos encontrados na fibrose pulmonar idiopática. Quando a fibrose predomina nos lobos superiores, o que ocorre em aproximadamente metade dos casos, os principais diagnósticos diferenciais são: sarcoidose, tuberculose e aspergilose broncopulmonar alérgica.

7) Testes de Função Pulmonar

Os achados são os usuais das doenças difusas – restrição, hipoxemia que piora com exercício, hipocapnia e redução da DCO. A DCO é mais sensível. Testes sensíveis demonstram, frequentemente, obstrução de vias aéreas periféricas, mascaradas na espirometria pelo aumento da retração elástica com relação VEF1/CVF preservada (29). Hiper-responsividade brônquica é demonstrada numa percentagem variável de casos. Em expostos a pombos pode haver obstrução ao fluxo aéreo como manifestação principal (30).

Teste de provocação pode ser feito com a re-exposição ao local suspeito. A resposta é tardia e inclui sintomas e distúrbio restritivo. O teste pode não ser inócua e, em geral, não é indicado.

Não há correlação entre alterações funcionais e gravidade ou prognóstico da PH. Pacientes com acentuada redução da CV e DCO podem se recuperar completamente, enquanto outros com disfunção leve podem caminhar para fibrose irreversível.

Na fase aguda, 4 a 6 semanas podem ser necessárias para resolução completa, cessada a exposição.

8) Lavado Broncoalveolar (LBA)

Achados semelhantes podem ser encontrados em indivíduos assintomáticos com exposição antigênica.

Linfocitose marcada (maior que 20% e, frequentemente, excedendo 50% das células recuperadas) é um achado inespecífico mas de auxílio, desde que este nível de linfocitose é incomum em doenças geralmente consideradas no diagnóstico diferencial.

A relação CD4+/CD8+ é usualmente reduzida a menos que 1 (normal $2,3 \pm 0,2$). Este achado foi, entretanto, descrito na sarcoidose numa proporção de casos e não é observado em muitos casos de PH. Pacientes com maior número de linfócitos CD8 parecem ter doença menos progressiva. Os neutrófilos podem estar acima de 5% após exposição antigênica recente, ou na doença avançada (31). Nesta última, eosinófilos podem estar presentes (>5%).

Mastócitos elevados (> 1%) e o achado de células plasmáticas, associados com linfocitose marcada, parecem ser específicos para PH, e indicam resposta recente ao antígeno; declinam após 1 a 3 meses após cessada a exposição (32). Os achados do lavado broncoalveolar variam com o estágio da doença, agentes desencadeantes e tempo de cessação da exposição, embora as alterações possam persistir por anos, a despeito da melhora de outros parâmetros clínicos, limitando a utilidade do lavado broncoalveolar para acompanhamento da doença (33).

9) Testes Laboratoriais

Anticorpos IgG precipitantes podem ser pesquisados contra muitos antígenos potenciais, tais como fungos, sangue ou produtos de secreções animais.

A presença de precipitinas séricas é comum, mas meramente reflete exposição, desde que 10 – 50% (dependendo do antígeno investigado) dos expostos assintomáticos tenham anticorpos detectáveis no soro. A detecção também depende dos antígenos disponíveis; resultados falso-negativos também ocorrem. Purificação de antígenos aviários com valor diagnóstico são esperados futuramente.

A enzima conversora da angiotensina raramente se eleva na PH, o que auxilia no diagnóstico diferencial com a sarcoidose.

Outros exames como hemograma demonstram achados inespecíficos.

10) Biópsia e Histopatologia ⁽³⁴⁻³⁸⁾

É indicada em pacientes sem critérios clínicos suficientes para diagnóstico definitivo ou para excluir outras doenças que requerem tratamento diferente. Biópsias transbrônquicas são frequentemente suficientes, exceto nos casos avançados com muita fibrose. Nesta situação, biópsias abertas podem revelar achados mais característicos, além da fibrose. É essencial que o patologista seja informado da possibilidade diagnóstica; os achados podem ser sutis e devem ser interpretados com conhecimento dos dados clínicos; 5 a 7 fragmentos pela BTB devem ser retirados. Outras doenças granulomatosas devem ser excluídas.

A pneumonia de hipersensibilidade se apresenta histologicamente como uma pneumonia intersticial crônica não específica, com aparência temporal uniforme. Nos estágios iniciais as lesões constituídas por células inflamatórias estão distribuídas predominantemente em torno dos bronquíolos respiratórios e progressivamente formam acúmulos discretos distri-



Fig. 3A - Pneumonia de hipersensibilidade. Infiltrado inflamatório crônico peribronquiolar, estendendo-se para os septos alveolares. H.E. 50 X.

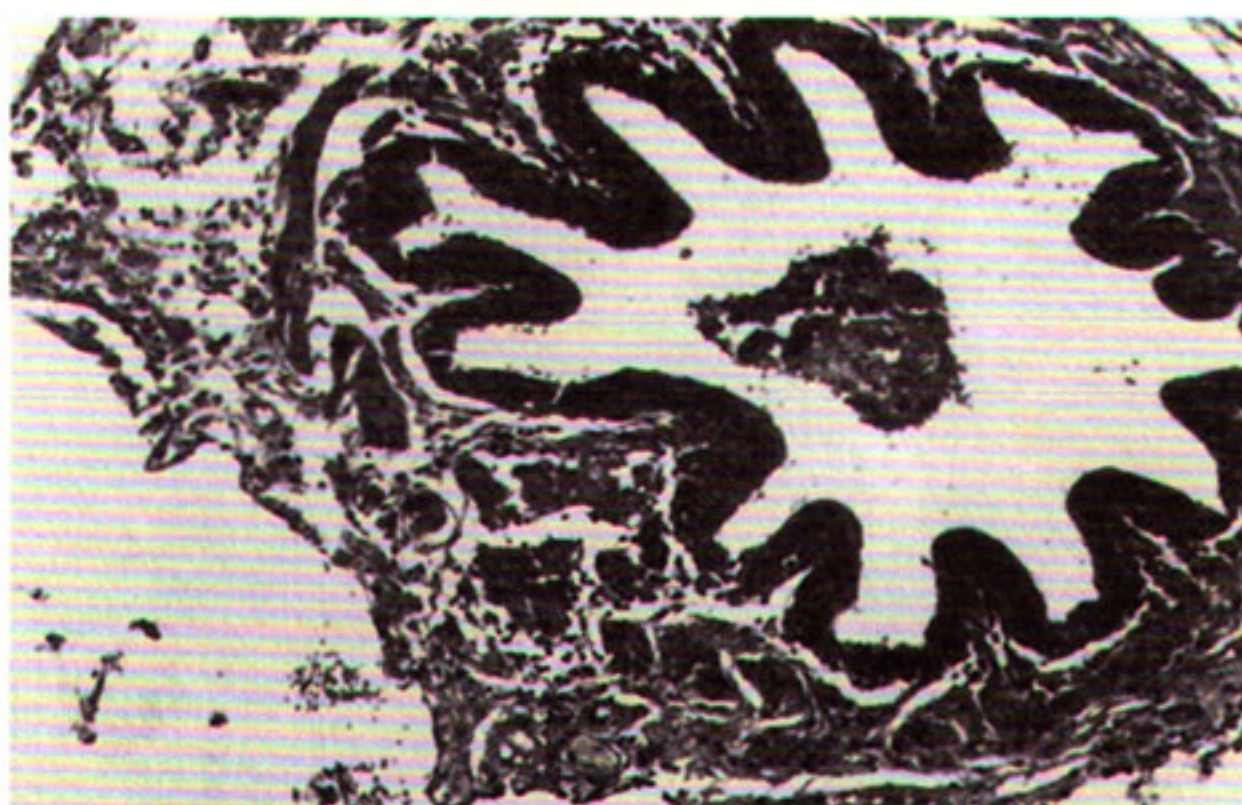


Fig. 3B - Pneumonia de hipersensibilidade. Células gigantes multinucleadas e infiltrado inflamatório crônico na parede de bronquíolo. H.E. 100X.

buídos difusamente nos pulmões, causando alargamento dos septos alveolares (figs. 3A e 3B). Linfócitos são a maioria das células inflamatórias. Plasmócitos, acúmulos de células epitelióides e histiócitos multinucleados podem ser observados em menor número. Neutrófilos e eosinófilos são ocasionais. Fibrose é mínima. Edema intra-alveolar e intersticial pode ser observado na fase aguda. Pequenos granulomas não necróticos constituídos por histiócitos epitelióides, células gigantes multinucleadas do tipo corpo estranho e do tipo Langhans e linfócitos podem ser observados em 70% das biópsias (figs. 4A e 4B). Estes granulomas são mal definidos e pobremente circunscritos, na maioria das vezes localizados no interstício peribronquiolar. Material tipo corpo estranho dentro do citoplasma de células gigantes pode ser encontrado em 60% do material de biópsia, podendo ser birrefringente ou não,

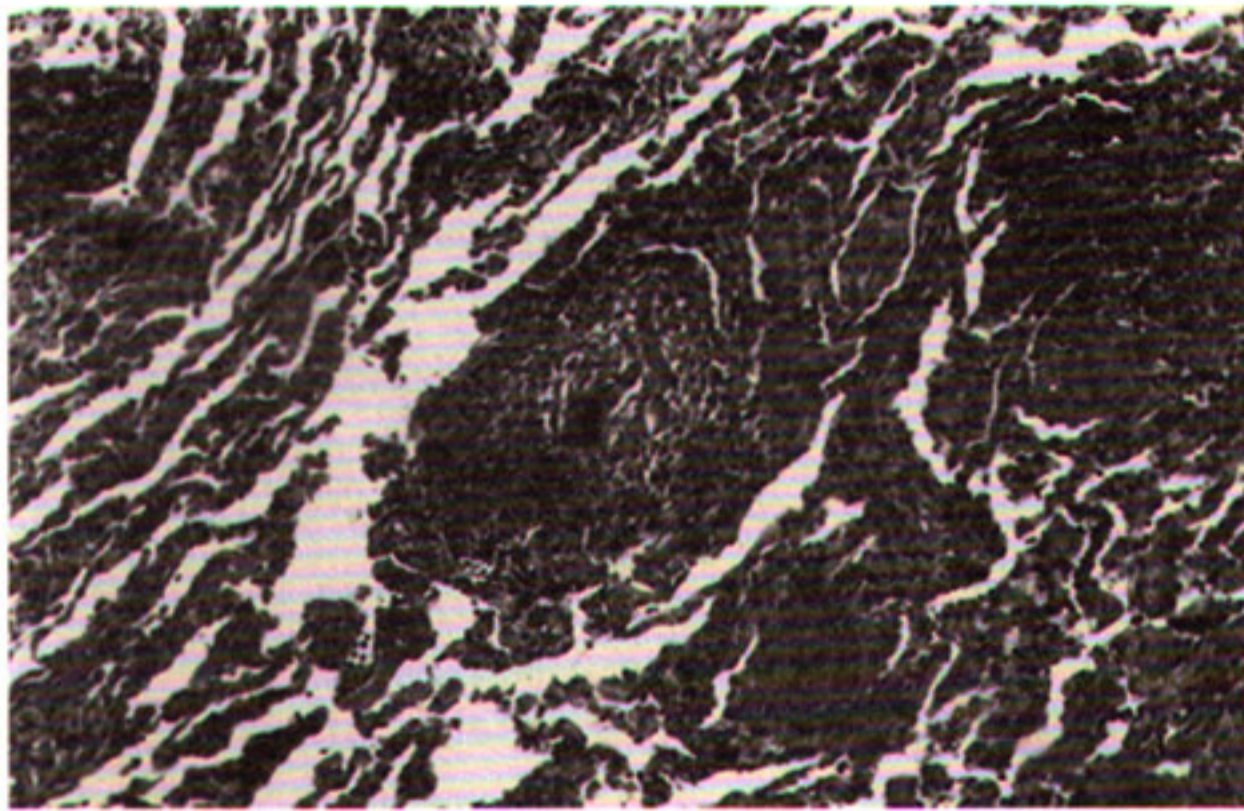


Fig. 4A - Pneumonia de hipersensibilidade. Granulomas não necróticos, mal definidos, localizados no interstício peribronquiolar. H.E. 40X.

sendo melhor observado à luz polarizada (fig. 5A). Devido ao envolvimento da parede bronquiolar pelo processo inflamatório e granulomatoso, focos de bronquiolite obliterante ou bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOPO) acompanham outras alterações em 2/3 dos casos de pneumonia de hipersensibilidade. Estes achados são representados histologicamente por acúmulos intra-alveolares de células inflamatórias mononucleares e células do conjuntivo, fibroblastos e miofibroblastos. Chamados de corpos de Masson, são resultantes da organização do exsudato fibrinoso e proteináceo, podendo atapar e, as vezes, incorporar-se parcialmente à parede alveolar, causando fibrose dos septos alveolares. Uma pneumonia não resolvida com organização do exsudato fibrinoso e presença de neutrófilos intra-alveolares pode ser observado em mais da metade das biópsias pulmonares, e ede-

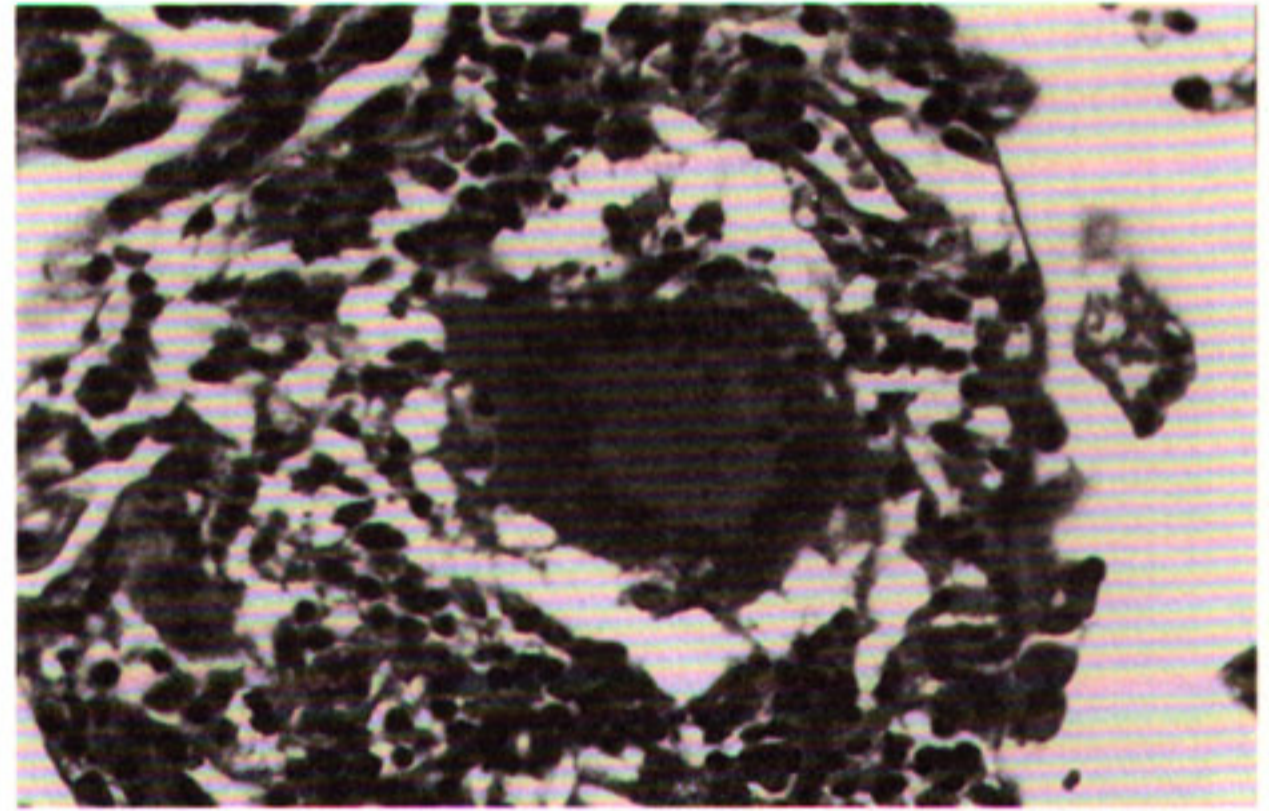


Fig. 4B - Pneumonia de hipersensibilidade. Acúmulos de histiócitos epitelióides e célula gigante multinucleada tipo corpo estranho alargando septos alveolares H.E. 400X.

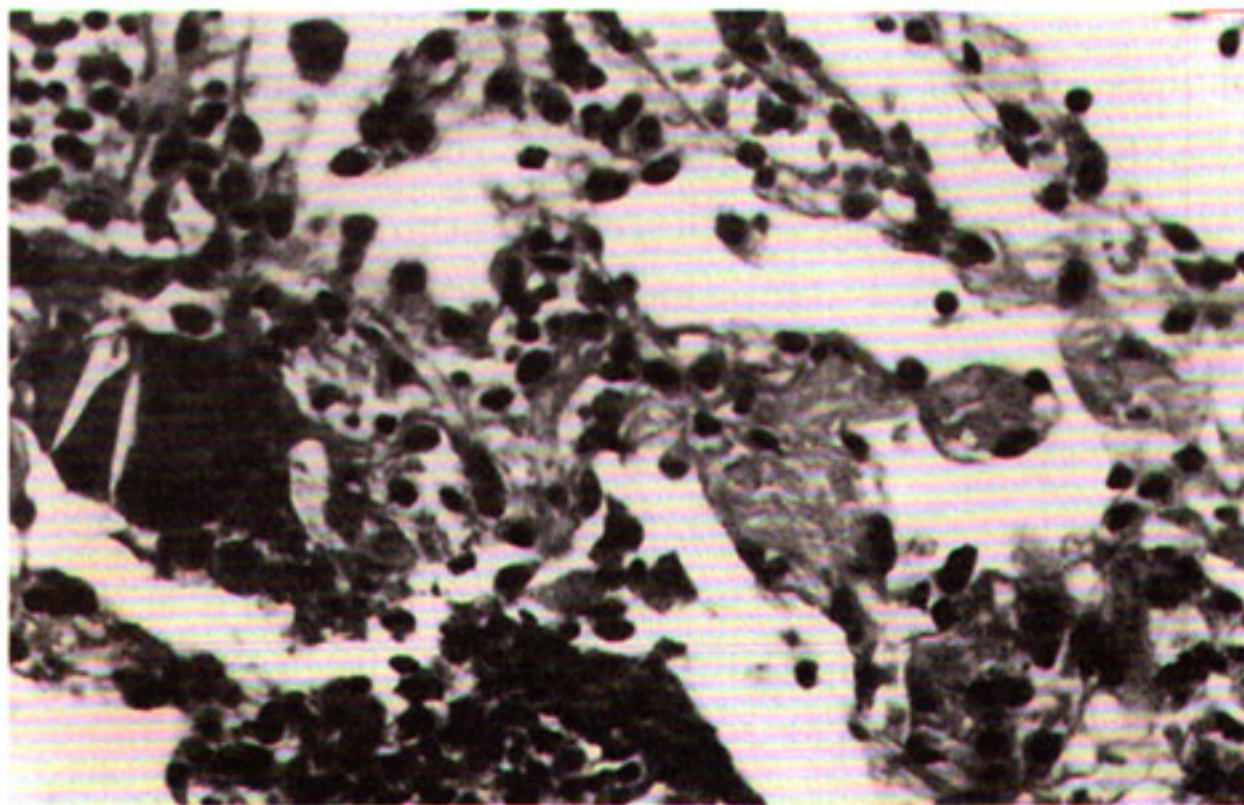


Fig. 5A - Pneumonia de hipersensibilidade. Célula gigante multinucleada contendo material tipo corpo estranho no citoplasma. Espessamento septal por mononucleares. H.E. 400X.

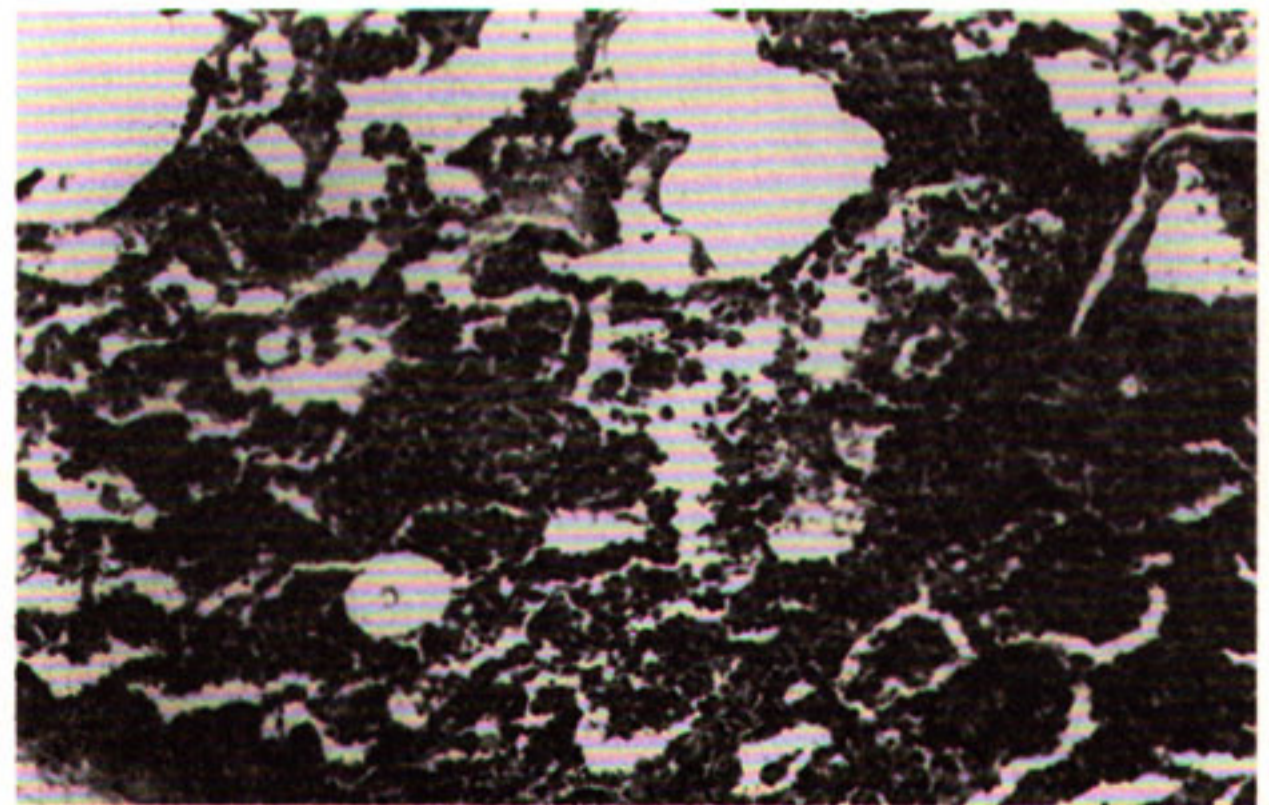


Fig. 5B - Pneumonia de hipersensibilidade. Exsudato fibrinoso e neutrofílico intra-alveolar. Edema focal. H.E. 40X.

ma intra-alveolar acompanha o quadro histológico (fig. 5B). Macrófagos xantomizados podem ser encontrados nos espaços alveolares, em muitos casos reflexo da obstrução bronquiolar (fig. 6A). Achados semelhantes no interstício alveolar são habitualmente associados à doença dos criadores de pombo, mas não são específicos desta entidade (fig. 6B).

Na fase crônica da doença observa-se fibrose intersticial mais extensa, usualmente em menor grau que a encontrada nas biópsias de pacientes com fibrose pulmonar idiopática. Em muitos casos, há fibrose em torno de pequenas vias aéreas. As artérias pulmonares podem apresentar fibrose intimal caracterizando algum grau de hipertensão pulmonar, mas envolvimento inflamatório vascular não é usualmente presente. Com a progressão da doença, fibrose intersticial difusa com formação de áreas de "faveolamento" do parênquima pulmonar podem ser observadas. A fibrose é predominantemente peribronquiolar e em torno dos vasos e o componente inflamatório constituído por linfócitos e escassos plasmócitos. Granulomas não são facilmente identi-

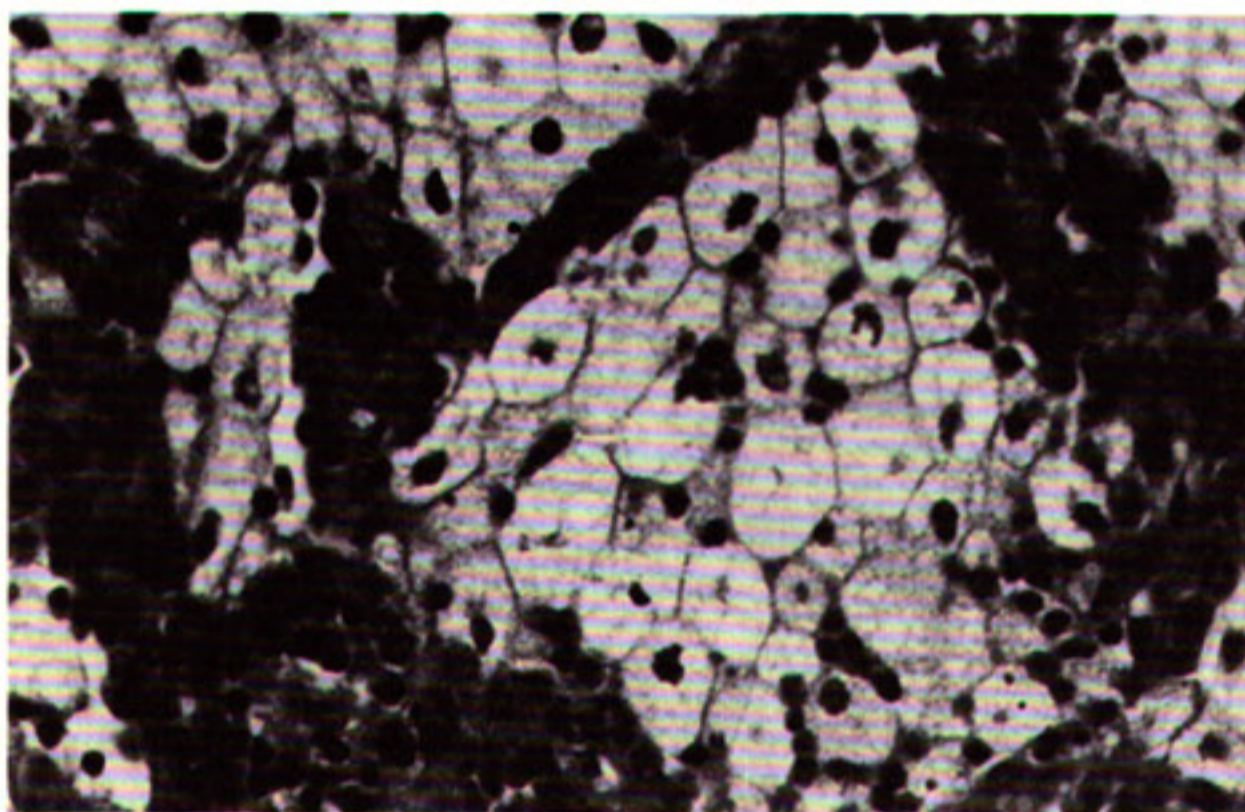


Fig. 6A - Pneumonia de hipersensibilidade. Histiócitos xantomizados preenchendo alvéolos. H.E. 400x

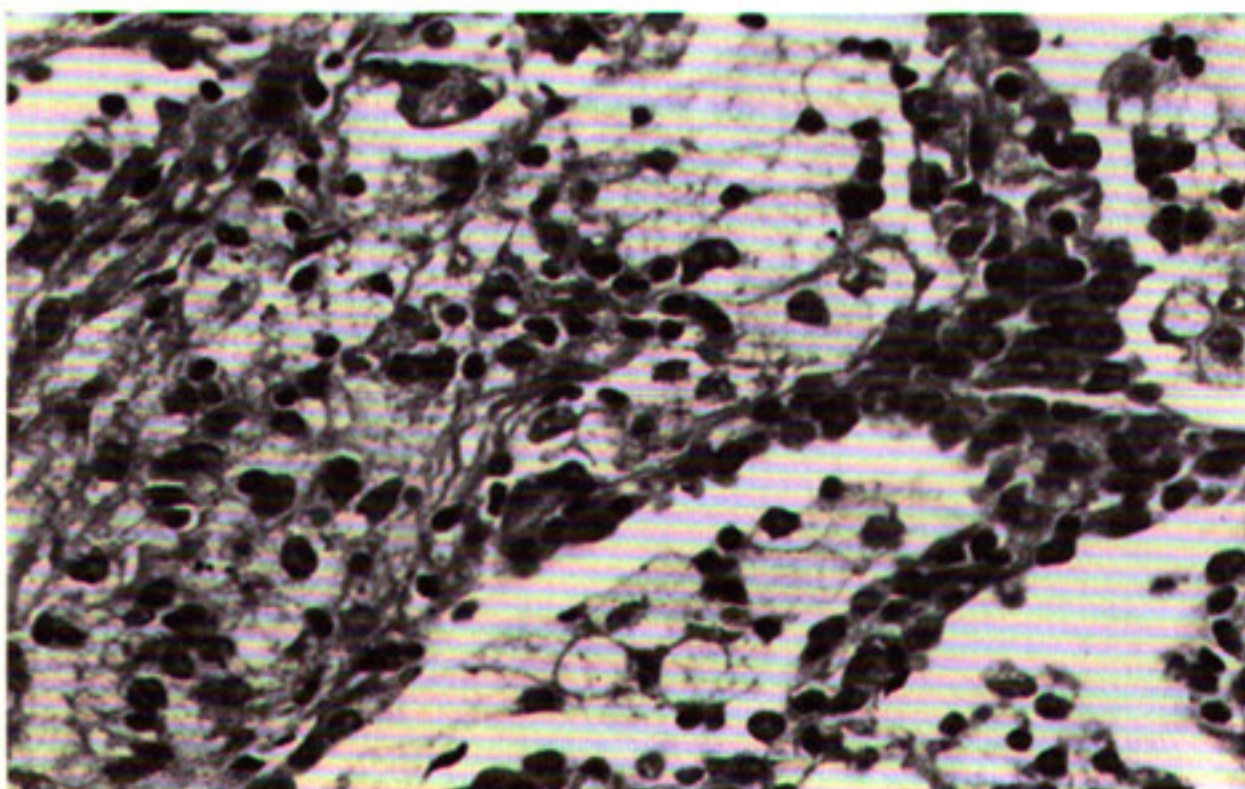


Fig. 6B - Pneumonia de hipersensibilidade. Acúmulo de histiócitos epitelióides e xantomizados do interstício intra-alveolar. H.E. 400x

ficados. Entre os diagnósticos diferenciais histológicos estão incluídas todas as inflamações granulomatosas e colorações específicas para fungos e micobactérias devem ser realizadas. Sarcoidose, beriliose, lesões induzidas por drogas, pneumonia intersticial linfóide (PIL), pneumonia intersticial usual (PIU) e bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOPO) devem ser afastadas. Na sarcoidose e beriliose os granulomas são mais definidos e a inflamação do interstício e dos bronquíolos é menos intensa. Os granulomas da sarcoidose são habitualmente encontrados na distribuição dos vasos linfáticos, sangüíneos e brônquios. Podem coalescer e substituir parte do parênquima. A extensão do processo inflamatório além do processo granulomatoso não é observada, como ocorre na pneumonia de hipersensibilidade.

Lesões pulmonares induzidas por drogas podem se apresentar histologicamente como reação de hipersensibilidade com granulomas e inflamação crônica não específica.

As pneumonias intersticiais linfóides (PIL) podem exibir granulomas intersticiais não necróticos. Infiltrado linfóide denso com centros germinativos, se estendendo para os septos alveolares com distorção dos mesmos, auxilia no seu diagnóstico. O diagnóstico diferencial de pneumonia de hipersensibilidade na sua fase crônica e final e pneumonia intersticial usual (PIU) é muitas vezes difícil. Na pneumonia intersticial usual granulomas são ausentes, o infiltrado inflamatório intersticial é menos celular, com distribuição ao acaso e caracteristicamente tem aparência temporal não uniforme.

Na bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOPO), embora possa ser observada fibrose com inflamação peribronquiolar e presença de "plugs" fibrosos (corpos de Masson) intrabronquiolares e intra-alveolares, o interstício não exhibe espessamento e granulomas não são observados.

Alguns achados histológicos podem ser considerados diagnósticos ou altamente sugestivos de pneumonia de hipersensibilidade, embora seu diagnóstico definitivo deva ser feito após correlação com dados clínicos e confirmado através de dados laboratoriais.

Três achados histológicos podem ser considerados diagnósticos desta entidade:

- Pneumonia intersticial crônica temporalmente uniforme com predomínio peribronquiolar.
- Granulomas não necróticos e/ou acúmulos de histiócitos epitelióides.
- Focos de bronquiolite obliterante.

Achados altamente sugestivos são representados por pneumonia intersticial crônica associada a granulomas e/ou histiócitos epitelióides, mas sem bronquiolite obliterante.

O encontro de pneumonia intersticial não específica, especialmente com bronquiolite obliterante e/ou predominância peribronquiolar, é achado que deve ser considerado como provável de pneumonia de hipersensibilidade.

11) Critérios Diagnósticos

Critérios diagnósticos foram sugeridos mas todos têm problemas significativos que limitam sua utilidade (39). Todos foram desenvolvidos antes da disponibilidade da TCAR e LBA. A maioria se aplica a casos agudos, típicos. Todos se baseiam em radiografia anormal ou precipitinas positivas, achados frequentemente ausentes. Não existem critérios diagnósticos para doença subaguda ou crônica aceitos universalmente (40,41,42). O diagnóstico de PH num paciente pode ter importância de Saúde Pública, desde que outros indivíduos expostos ao mesmo ambiente possam ser afetados.

A PH é pouco diagnosticada por diversas razões (43). História ocupacional e ambiental não é feita de rotina em pacientes com queixas respiratórias; os sinais e sintomas são inespecíficos e encontrados em muitas outras doenças, tais como asma, influenza, pneumonias virais e sarcoidose; a radiografia pode ser normal, bem como a função pulmonar.

Critérios diagnósticos:

1) Exposição identificada por:

- História.
- Investigação aerobiológica ou microbiológica.
- Presença de IgG específicos (precipitinas séricas).

2) Achados clínicos, radiológicos e funcionais compatíveis:

- Respiratórios (\pm constitucionais), específico se surgem ou pioram várias horas após a exposição.
- Opacidades em vidro fosco, reticulares ou nodulares na TCAR ou radiografia de tórax.

Espirometria anormal, DCO reduzida, hipoxemia repouso/exercício.

3) LBA – linfocitose, usualmente com relação CD4/CD8 baixa; presença de mastócitos e plasmócitos.

4) Teste de inalação positivo

- Se exposição ao mesmo ambiente

5) Histopatologia compatível

- Granulomas mal-formados, não caseosos.
- Infiltrado de células mononucleares.
- Bronquiolite.

Na presença de exposição evidente com quadro agudo, o diagnóstico pode ser aceito com a presença de um critério adicional (2,3,4 ou 5). Nas formas subaguda e crônica, na presença de exposição, dois critérios adicionais devem ser preenchidos; a biópsia pode ser diagnóstica isoladamente. Na ausência de exposição, três critérios devem estar presentes para o diagnóstico.

Em pacientes não expostos a suspeita pode ser levantada por achados tomográficos, ou do LBA, ou biópsia transbrônquica, ou aberta. Neste caso é crítico que seja feita uma tentativa detalhada para identificar o antígeno específico. Isto frequentemente requer um levantamento detalhado do ambiente doméstico e de trabalho. Completa remoção do paciente de seu ambiente usual por 2 a 3 semanas pode resultar em melhora espontânea, e a re-exposição pode resultar em sintomas agudos que ajudam a identificar precipitantes ambientais.

Se há um caso índice confirmado, outros casos serão aceitos com exposição comum, por dados clínicos e de imagem apenas. Exposição a pássaros, se for comum em determinado país ou local, perde o valor como indicador de exposição, tornando-se a biópsia mais necessária.

Erros diagnósticos comuns – o diagnóstico não é feito ou é tardio por vários motivos:

- História de exposição detalhada não é feita.
- A radiografia é normal em muitos casos.
- Interpretação da biópsia é dada como inespecífica.

A suspeita de PH deve ser levantada nas seguintes situações:

- "Pneumonias ou gripes recorrentes", especialmente se regulares (em certas estações, dias da semana ou após certos eventos).
- Presença de animais domésticos, mesmo sem contato direto.
- Vazamentos ou infiltrações de água em casa ou no trabalho, ou contato com piscinas, saunas e banheiras quentes.
- Outras pessoas têm sintomas semelhantes ou deixaram o emprego por sintomas recorrentes.
- Paciente melhora longe de casa ou do trabalho (como após férias).

- Doença intersticial nodular e/ou com padrão em vidro fosco associados a perfusão em mosaico na TCAR expiratória na ausência de tabagismo.
- Diagnóstico de fibrose pulmonar de causa inaparente.

12) Tratamento e Prevenção

O afastamento do agente usualmente resulta em regressão da doença, mas tratamento com corticosteróide pode ser necessário em casos mais graves.

Identificação dos antígenos responsáveis é de importância crítica no manejo do caso índice e para prevenção da sensibilização de outros indivíduos. A eliminação completa da exposição às vezes não é possível sem o afastamento do ambiente causal. Isto significa, às vezes, mudança de residência ou de trabalho, mas não garante melhora. Medidas mais enérgicas devem ser tomadas para afastamento, especialmente quando a doença é progressiva.

Pessoas que criam pássaros freqüentemente relutam em livrar-se deles. Se o fazem, a recuperação pode não estar assegurada já que altos níveis de antígenos podem ser detectados no ambiente doméstico por períodos prolongados de tempo após a remoção dos animais e limpeza ambiental (44).

Prevenção: A redução à exposição pode ser conseguida minimizando-se o contato com agentes incitantes potenciais, pela redução da contaminação microbiana no ambiente de trabalho ou doméstico, ou usando-se equipamento protetor. Contaminação dentro de casa usualmente está relacionada com umidade. Deve ser feita a manutenção preventiva dos equipamentos de ar condicionado e ventilação. Umidificadores e vaporizadores devem ser esterilizados freqüentemente com cloro ou peróxido de hidrogênio.

Vazamentos devem ser consertados e se infiltrações de papéis de parede e carpetes forem demonstradas, estes devem ser trocados.

Dispositivos que limitam a inalação de antígenos podem ser úteis quando a eliminação completa dos antígenos é impossível.

Um declínio acelerado da função pulmonar com a exposição continuada foi demonstrado na maioria das formas de PH. Entretanto, alguns pacientes apresentam remissão completa da doença a despeito da exposição subsequente.

Tratamento Farmacológico: Apenas um estudo controlado comparando o afastamento com e sem uso de corticosteróides foi realizado em pacientes com pulmão de fazendeiro. A DCO elevou-se mais rapidamente nas primeiras semanas no grupo tratado, porém, a longo prazo os resultados foram semelhantes (45). Corticóides devem ser usados na doença aguda grave e na doença progressiva. Prednisona deve ser usada em dose alta, 1mg/kg/dia por 30 dias, seguida de redução para manutenção de 10-15 mg/dia. Medir função pulmonar após 30 dias. Com melhora, iniciar a redução gradual. A prednisona é interrompida quando o paciente é considerado curado ou se não há resposta clínica ou funcional. Se as anormalidades pulmonares ocorrem ou pioram durante a redução da prednisona, o esquema de manutenção é prolongado indefinidamente. Num estudo recente de 18 casos, nove foram tratados com prednisona e nove com beclometasona por 6 meses, tendo havido melhora funcional semelhante (46). Os dois grupos foram afastados da exposição. Outros estudos devem ser feitos para confirmar estes achados.

Após afastamento do antígeno aviário, o tempo médio para normalização ou melhora da função pulmonar com a remoção da exposição é de três meses.

Se há hiper-reatividade brônquica ou obstrução ao fluxo aéreo, broncodilatador e corticóide inalatório podem ser dados.

13) Prognóstico

O prognóstico é variável, dependendo da forma clínica. Nas formas aguda e subaguda pode haver recuperação completa; pacientes com a forma crônica podem melhorar, permanecer estáveis, ou progredir apesar do afastamento e tratamento (47, 48).

O prognóstico é influenciado por vários fatores:

- quanto maior o tempo de exposição, pior é o prognóstico. Dois ou mais anos de exposição indicam menor possibilidade de recuperação.
- Maior intensidade de exposição resulta em declínio acelerado da função pulmonar.
- A presença de baqueteamento digital, fibrose na biópsia e faveolamento indicam evolução desfavorável (49, 50).

A natureza da apresentação (aguda vs subaguda) e o grau ou tipo de anormalidade funcional na ocasião do diagnóstico não se correlacionam claramente com a recuperação ou progressão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Rubin AS, Hetzel JL, Zelmanovitz S, Porto NS. Pneumopatia alérgica extrínseca. Relato de um caso. *J Pneumol* 1994; 20:40-42.
- 2-Scarpinella-Bueno MA, Martinez FAB, Rodrigues Jr M, Faresin SM, Ferreira RG, Bogossian M. Pneumonite de hipersensibilidade: relato de dois casos e revisão de literatura. *J Pneumol* 1995; 21:255-260.
- 3-Selman M. Hypersensitivity pneumonitis In: Schwarz MI, King TE (Eds) *Interstitial Lung Disease*. BC Dekker Inc. 1998:393-422.
- 4-Selman M. Hypersensitivity pneumonitis: clinical manifestations, pathogenesis, diagnosis, and therapeutic strategies. *Sem Resp Med* 1993, 14:353-364.
- 5-Sharma OP, Fujimura N. Hypersensitivity pneumonitis: a noninfectious granulomatosis. *Sem Respir Infect* 1995; 10:96-106.
- 6-Garnier M, Lieberman P, Fink J, Lockwood DG. Humidifier lung. An outbreak in office workers. *Chest* 1980; 77:183.
- 7-Suda T, Sato A, Ida M, Gemma H, Hayakawa H, Chida K. Hypersensitivity pneumonitis associated with home ultrasonic humidifiers. *Chest* 1995; 107:711-717.
- 8-Kane GC, Marx JJ, Prince DS. Hypersensitivity pneumonitis secondary to *Klebsiella oxytoca*. A new case of humidifier lung. *Chest* 1993, 104:627.
- 9-Embil J, Warren P, Yakus M, et al. Pulmonary illness associated with exposure to *Mycobacterium-avium* complex in hot tube water- hypersensitivity pneumonitis or infection? *Chest* 1997:813-816.
- 10-Bernstein DL, Lummus ZL, Santilli G, et al. Machine operator's lung. A hypersensitivity pneumonitis disorders associated with exposure to metalworking fluid aerosol. *Chest* 1995; 108:636.
- 11-Kreiss K, Cox-Ganser J. Metalworking fluid-associated hypersensitivity pneumonitis: a workshop summary. *Am J Ind Med* 1997; 32:423-432.
- 12-Hogan MB, Patterson R, Pore RS, Corder WT, Wilson NW. Basement shower hypersensitivity pneumonitis secondary to *Epilobium nigrum*. *Chest* 1996; 110:855-856.
- 13-Ando M, Suga M. Hypersensitivity pneumonitis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 1997; 3:391-395.
- 14-Bourke SJ, Boyd G. Pigeon fancier's lung. *BMJ* 1997; 315:70-71.
- 15-Selman M, Salas J, Pardo A, Pérez-Padilla R. Pigeon breeder's disease: a paradigm for understanding hypersensitivity pneumonitis. *Clin Pulm Med* 1995; 2:98-105.
- 16-Baldwin CI, Todd A, Bourke SJ, Allen A, Calvert JE. IgG subclass responses to pigeon intestinal mucin are related to development of pigeon fanciers' lung. *Clin Exp Allergy* 1998; 28:349-357.
- 17-Baur X. Hypersensitivity pneumonitis (extrinsic allergic alveolitis) induced by isocyanates. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95:1004-1010.
- 18-Simpson C, Garabrant D, Torrey S, et al. Hypersensitivity pneumonitis-like reaction and occupational asthma associated with 1,3-bis(isocyanatomethyl) cyclohexane prepolymer. *Am J Ind Med* 1996; 30: 48.
- 19-McSharry C, Banham SW, Boyd G. Effect of cigarette smoking on the antibody response to inhaled antigens and the prevalence of extrinsic allergic alveolitis among pigeon breeders. *Clin Allergy* 1985; 15:487.
- 20-Kaltreider HB. Hypersensitivity pneumonitis. *West J Med* 1993; 159:570-578.
- 21-Schkade PA, Routes JM. Hypersensitivity pneumonitis in a patient with hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol* 1996, 98:710-712.
- 22-Suga M, Yamasaki H, Nakagawa K, Kohrogi H, Ando M. Mechanisms accounting for granulomatous responses in hypersensitivity pneumonitis. *Sarcoidosis Vasculitis and Lung Diseases* 1997; 14:131-138.
- 23-Epler G, McLoud T, Gaensler E, et al. Normal chest roentgenograms in chronic diffuse infiltrative lung disease. *New Engl J Med* 1978; 298:934-939.
- 24-Lynch Da, Rose CS, Way D King TE Jr. Hypersensitivity pneumonitis: sensitivity of high-resolution CT in a population-based study. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 159:469-472.
- 25-Small H, Flower CDR, Traill ZC, Gleeson FV. Air-trapping in extrinsic allergic alveolitis on computed tomography. *Clin Radiol* 1996; 51:684-688.
- 26-Hansell DM, Wells AU, Padley SPG, Müller NL. Hypersensitivity pneumonitis: correlation of individual CT patterns with functional abnormalities. *Radiology* 1996; 199:123-128.
- 27-Sansores R, Salas J, Chapela R, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: use of CT in diagnosis. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 159:957.
- 28-Lynch DA, Newell JD, Logan PM, King TE Jr, Müller NL. Can CT distinguish hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis? *AJR Am J Roentgenol* 1995; 165:807-811.
- 29-Pérez-Padilla R, Gaxiola M, Salas J, Mejía M, Ramos C, Selman M. Bronchiolitis in chronic pigeon breeder's disease: morphologic evidence of a spectrum of small airway lesions in hypersensitivity pneumonitis induced by avian antigens. *Chest* 1996; 110:371-377.
- 30-Bourke SJ, Carter R, Anderson K, et al. Obstructive airways disease in non-smoking subjects with pigeon fancier's lung. *Clin Exp Allergy* 1989; 19:629.
- 31-Reynolds HY. Hypersensitivity pneumonitis: correlation of cellular and immunologic changes with clinical phases of disease. *Lung* 1988; 166:189.
- 32-Drent M, van Nierop MAMF, Gerritsen FA, Wouters EFM, Mulder PGH. A computer program using BALF analysis results as a diagnostic tool in interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:736-741.

- 33-Remy-Jardin M, Remy J, Wallaert B, Muller NL. Subacute and chronic bird breeder hypersensitivity pneumonitis: Sequential evaluation with CT and correlation with lung function tests and bronchoalveolar lavage. *Radiology* 1993; 189:111.
- 34-Flint A, Colby TV. The pulmonary eosinophilias, hypersensitivity pneumonitis, and drug-induced lung disease. In: _____. *Surgical pathology of diffuse infiltrative lung disease*, Flórida: Grune & Stratton, 1987: 63-90.
- 35-Hasleton PS. Hypersensitivity pneumonitis (extrinsic allergic alveolitis). In: Hasleton PS, ed. *Spencer's pathology of the lung*. 5th ed. 1996, 433-447.
- 36-Katzenstein ALA. Immunologic lung disease. In: _____. *Katzenstein and Askin's surgical pathology of non-neoplastic lung disease*, Third edition. United States of America: WB Saunders Company, 1997: 138-167.
- 37-Kawanami O, Basset F, Barrios R, et al. Hypersensitivity pneumonitis in man. Light and electron-microscopic studies of 18 lung biopsies. *Am J Pathol* 1983; 110: 275-289.
- 38-Reyes CN, Wenzel FJ, Lawton BR, et al. The pulmonary pathology of farmer's lung disease. *Chest* 1982; 81: 142-146.
- 39-Rose C, King TE Jr. Controversies in hypersensitivity pneumonitis. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:151.
- 40-Cormier Y, Lacasse Y. Keys to the diagnosis of hypersensitivity pneumonitis: The role of serum precipitins, lung biopsy, and high-resolution computed tomography. *Clin Pulm Med* 1996; 3:72.
- 41-Krasnick J, Meuwissen HJ, Nakao MA, Yeldandi A, Patterson R. Hypersensitivity pneumonitis: problems in diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97:1027-1030.
- 42-Schuyler M. The diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 1997; 111:534-536.
- 43-Salvaggio JE. The identification of hypersensitivity pneumonitis. *Hosp Pract* 1995; 30:57.
- 44-Craig TJ, Hershey J, Engler RJ, et al. Bird antigen persistence in the home environment after removal of the bird. *Ann Allergy* 1992; 69:510.
- 45-Kokkarinen J, Tukiainen HO, Terho EO. Effect of corticosteroid treatment on the recovery of pulmonary function in farmer's lung. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:3-5.
- 46-Ramirez A, Sansores R, Chapela R, et al. Inhaled beclomethasone versus oral prednisone. A clinical trial in patients with hypersensitivity pneumonitis. *Am J Resp Crit Care Med* 1995, 151:A 605.
- 47-Allen DH, Williams GV, Woolcock AJ. Bird breeder's hypersensitivity pneumonitis: progress studies of lung function after cessation of exposure to the provoking antigen. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114:555.
- 48-Bourke SJ, Banhan SW, Carter G, et al. Longitudinal course of extrinsic allergic alveolitis in pigeon breeders. *Thorax* 1989; 44:415-458.
- 49-Pérez-Padilla R, Salas J, Chapela R, Sánchez M, et al. Mortality in Mexican patients with chronic pigeon breeder's lung compared with those with usual interstitial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:49-53.
- 50-Sansores R, Salas J, Chapela R, et al. Clubbing in hypersensitivity pneumonitis. Its prevalence and possible prognostic role. *Arch Intern Med* 1990; 84:839-844.



Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro (SOPTERJ)

REGIONAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Ficha de Inscrição para Novo Sócio

DADOS PESSOAIS

Código

Nome:

Sexo: M F Data de Nascimento: ___/___/___

Endereço Residencial:

Bairro: CEP:

Cidade: UF: DDD: Tel.: Fax:

Local de Trabalho:

Endereço Profissional:

Bairro: CEP:

Cidade: UF: DDD: Tel.: Fax:

Endereço para correspondência: Residencial Profissional CRM: UF:

Endereço Eletrônico:

FORMAÇÃO

Nome da Instituição: Ano:

	Especialidade	Nome da Instituição	Cidade	Ano Conclusão
Residência Médica				
Mestrado				
Doutorado				
Especialização				
Pós-doutorado				
Outros				

PROFISSIONALIZAÇÃO

• Tem Título de Especialista na SBPT? Sim Não Ano:

• Especialidade em exercício:

Pneumologia Cirurgia Torácica Outra

Envolvimento no Ensino Médico

Faculdade: Cargo:

Área de Pesquisa:

Há interesse em vinculação a algum dos departamentos da SOPTERJ?

Sim Não Especificar:

Pneum. Infantil

Cirurgia Torácica

Endoscopia Respiratória

Assinatura do Proponente

Assinatura do Secretário da SOPTERJ

Data: ___/___/___

Secretaria da SOPTERJ: Sociedade de Medicina e Cirurgia - Av. Mem de Sá, 197

20230-150 - Rio de Janeiro-RJ

Tel.: (021) 507-3353 - Fax: (021) 509-0333



Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

SEPS - Entrequadra 714/914 - Sul - Bloco "E" - Sala 116
Fone: (061) 245-6218 - Telefax: (061) 245-1030 - CEP 70390-145 - Brasília-DF

Ficha de Inscrição para Novo Sócio

DADOS PESSOAIS

Código

Nome:

Sexo: M F Data de Nascimento: ___/___/___

Endereço Residencial:

Bairro: CEP:

Cidade: UF: DDD: Tel.: Fax:

Local de Trabalho:

Endereço Profissional:

Bairro: CEP:

Cidade: UF: DDD: Tel.: Fax:

Endereço para correspondência: Residencial Profissional CRM: UF:

Endereço Eletrônico:

FORMAÇÃO

Nome da Instituição: Ano:

	Especialidade	Nome da Instituição	Cidade	Ano Conclusão
Residência Médica				
Mestrado				
Doutorado				
Especialização				
Pós-doutorado				
Outros				

PROFISSIONALIZAÇÃO

• Tem Título de Especialista na SBPT? Sim Não Ano:

• Especialidade em exercício:
Pneumologia Cirurgia Torácica Outra

Envolvimento no Ensino Médico

Faculdade: Cargo:

Área de Pesquisa:

Há interesse em vinculação a algum dos departamentos da SBPT?

Sim Não Especificar:

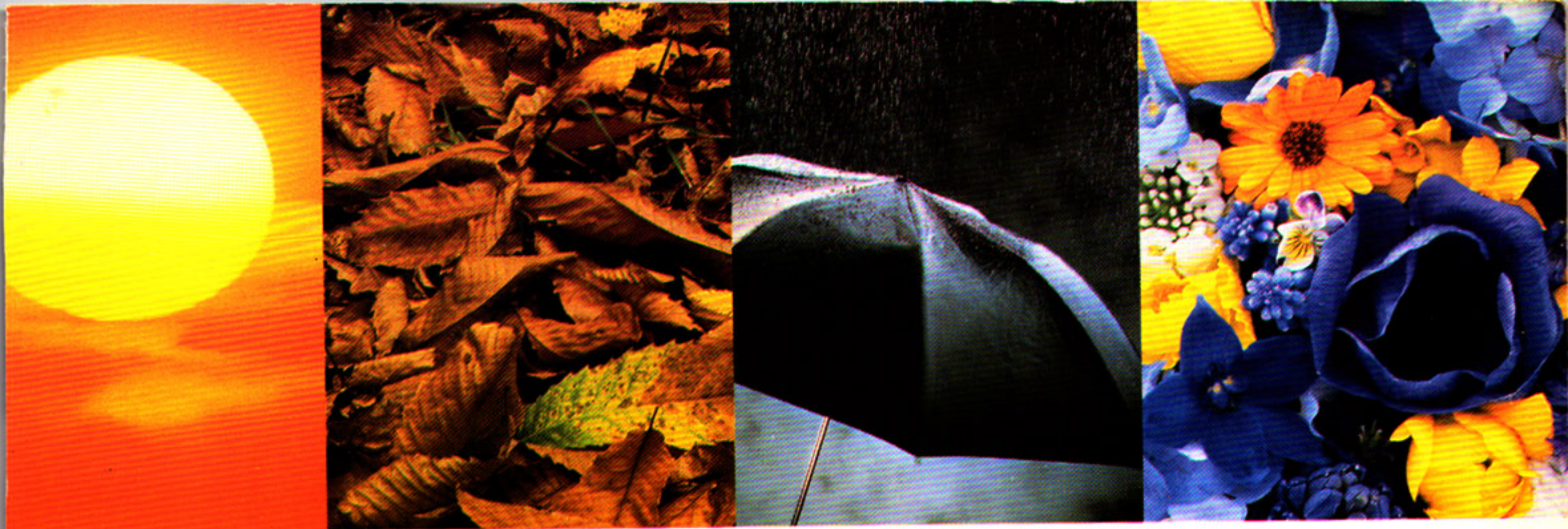
Pneum. Infantil Ensino Cirurgia Torácica

Endoscopia Respiratória Fisiopatologia

Assinatura do Proponente

Assinatura do Secretário da SBPT

Data: ___/___/___



futura

CLARITIN

LORATADINA

Alívio para alergias das 4 estações.

Seguro e eficaz contra Urticária e Rinites Alérgicas.

Não seda.^{1,2}
Dose única e diária.



Aprovado pelo FDA.³

Para maiores detalhes antes de sua prescrição, favor ler a bula completa do medicamento.

 Schering-Plough

Home Page: www.splough.com.br / e. mail: schering@splough.com.br

Central
de Atendimento

0800-117788
 Schering-Plough
Cx. Postal 18388 - CEP 04699-970



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS: 1) SMITH, S.J. Cardiovascular toxicity of antihistamines. Otorinol. Head Neck Surg. v.111, p.384-54, 1994. 2) KREUTNER, W et. al. Antiallergic activity of Loratadine, a non-sedant antihistamine. Allergy, v.42, p.57-63, 1987. 3) PHYSICIANS DESK REFERENCE - PDR. Claritin. Englewood, Micromedex Formato Eletrônico, 1997. (International Healthcare Series, v. 93)
DOCUMENTAÇÃO BIBLIOGRÁFICA À DISPOSIÇÃO DA CLASSE MÉDICA: DEPARTAMENTO MÉDICO - CAIXA POSTAL 55137 - CEP 04799-970 - SÃO PAULO - SP.



Respire fundo.

A Schering-Plough apresenta Nasonex®. A evolução no tratamento da Rinite Alérgica.

• **Rápido início de ação**¹ • **Dose única diária** • Potente inibidor dos mediadores inflamatórios.^{2,3,11} • Baixa biodisponibilidade: $\leq 0,1\%$, contra $< 2\%$ da fluticasona, 11% da budesonida e 22% da triancinolona.*^{4,5,6,7} • Não causa bloqueio do eixo HPA.^{8,9,10} • Embalagem moderna, prática e confortável.



1 frasco de Nasonex® garante em média 1 mês de tratamento.**

**Nas doses habituais recomendadas.

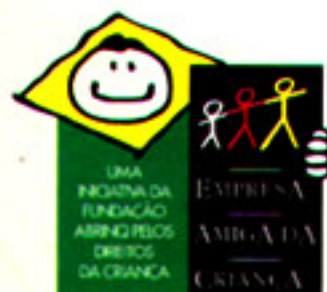
1 VEZ AO DIA

Ref. Bibliográficas: 1) Berkowitz, R.B. et al. Onset of action of mometasone furoate (nasonex) nasal spray in seasonal allergic rhinitis. J.Allergy Clin. Immunol., v.99, p.441, 1997. Suppl. Abstract. 2) Umland, S.P. et al. Effects of mometasone furoate and other glucocorticoids on cytokine production from cultured peripheral blood CD4-T cells. J. Allergy Clin. Immunol., v.97, p.288, 1996. Suppl. Abstract. 3) Crocker, I.C. et al. Glucocorticoids inhibit leukotriene release by mixed leukocytes. J. Allergy Clin. Immunol., v.97, p.289, 1996. Suppl. Abstract. 4) Mandl, M. et al. Comparison of once daily mometasone furoate (Nasonex) and fluticasone propionate aqueous nasal sprays for the treatment of perennial rhinitis. Ann. Allergy Asthma Immunol., v.79, p.370-78, 1997. 5) Physicians Desk Reference-PDR. Flonase. Englewood, Micromedex Formato Eletrônico, 1998. (International Series for Windows, v.97). 6) Bryson, H.M. et al. Intranasal fluticasone propionate: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in allergic rhinitis. Drugs, v.43, p.760-75, 1992. 7) Derendorf-H. et al. Pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after intravenous, oral, and inhaled administration. J.Clin.Pharmacol., v.35, p.302-5, 1995. 8) Brannan D.M. et al. Safety and tolerability of once-daily mometasone furoate aqueous nasal spray in children. Clinical Therapeutics, v.19, p.1330-9, 1997. 9) Brannan, D.M. et al. Lack of systemic activity with intranasal mometasone furoate. J. Allergy Clin. Immunol., v.97, p.198, 1996. Suppl. Abstract. 10) Minshall, E. et al. Assessment by nasal biopsy of long-term use of mometasone furoate aqueous nasal spray (nasonex) in the treatment of perennial rhinitis. Otolaryngol. Head Neck Surg., v.118, p.648-54, 1998. 11) Davies, R.J. et al. Once-daily mometasone furoate nasal spray: Efficacy and Safety of a new intranasal Glucocorticoid for allergic rhinitis. Clinical Therapeutics, v.19, p.27-38, 1997. *Inalatório. PARA MAIORES DETALHES ANTES DE SUA PRESCRIÇÃO, FAVOR LER A BULÁ COMPLETA DO MEDICAMENTO. DOCUMENTAÇÃO BIBLIOGRÁFICA À DISPOSIÇÃO DA CLASSE MÉDICA: DEPARTAMENTO MÉDICO - BIBLIOTECA - CAIXA POSTAL 55137 - CEP 04799-970 SÃO PAULO - SP.

 **Schering-Plough**

Líder mundial em corticoterapia.

Home Page: www.splough.com.br / e. mail: schering@splough.com.br
Rua Alexandre Dumas, 2.220 - 4º andar - CEP 04717-004 - São Paulo - SP



Central
de Atendimento

0800-117788

Cx. Postal 18388 - CEP 04699-970