

Sumário *Content*

Editorial *Editorial*

Carmen Sílvia Valente Barbas, João Valente Barbas Filho 1

Artigo original *Original Article*

O Que São Doenças Pulmonares Fibrosantes?

What Are Fibrotic Lung Diseases?

Carmen S. V. Barbas, João V. Barbas Filho, Carlos R. R. Carvalho 2

Classificação das Pneumonias Intersticiais Idiopáticas: Perspectivas Para os Próximos Dez Anos

Classification of Idiopathic Interstitial Pneumonias: The Next Ten Years

Vera L. Capelozzi 4

Modelos Experimentais de Doenças Pulmonares Fibrosantes

Experimental Models of Fibrotic Lung Diseases

Rosa M. Cabral 10

Sarcoidose Pulmonar: Uma Atualização

Pulmonary Sarcoidosis: An Update

Agnaldo J. Lopes, Cláudia H. da Costa, Rogério Rufino 14

Pneumonite de Hipersensibilidade Crônica

Chronic Hypersensitivity Pneumonitis

Olívia M. Dias, Bruno G. Baldi, André N. Costa 20

Doenças Intersticiais Pulmonares Associadas às Doenças do Tecido Conjuntivo

Interstitial Lung Diseases Associated with Connective Tissue Diseases

André N. Costa, Olívia M. Dias, Ronaldo A. Kairalla 26

Fibrose Pulmonar Idiopática: Uma Atualização

Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Update

Letícia Kawano-Dourado, Ronaldo A. Kairalla, Carlos R. R. Carvalho 33

Aspectos Tomográficos das Doenças Pulmonares Fibrosantes

Tomographic Findings in Fibrotic Lung Diseases

Rodrigo C. Chate, Marcelo B. de G. Funari 38

Aspectos Funcionais das Doenças Pulmonares Fibrosantes

Functional Features of Fibrotic Lung Diseases

Alfredo N. C. Santana, Raquel M. N. Carvalho, Paulo H. R. Feitosa 43

Tratamento das Doenças Pulmonares Fibrosantes

Treatment of Fibrotic Lung Diseases

Luiz P. P. Loivos 46

Instrução para autores *Instructions for the authors*

..... 51

A **Pulmão RJ** tem por missão fazer prospecção, promover e divulgar trabalhos científicos e educativos para médicos, pesquisadores, professores, estudantes e demais partes interessadas, visando contribuir para a pesquisa e o desenvolvimento das melhores práticas médicas relacionadas ao tórax, com ênfase na pneumologia, no Brasil e no Mundo, por meio da distribuição trimestral de uma revista criativa e inovadora que reúne a opinião e a experiência dos mais competentes profissionais e entidades correlatas.

DIRETORIA DA SOPTERJ

Presidente :

Dr. Luiz Paulo Pinheiro Loivos

Vice-presidente:

Dra. Simone Miranda

Capital e Baixada Fluminense:

Dr. Leandro Vianna

Niterói e Região dos Lagos:

Dr. Carlos Leonardo Carvalho Pessôa

Região Serrana:

Dr. Alexandre Bretas Simões

Região Norte:

Dra. Patrícia Andrade Meireles

Região Sul:

Dr. Rená Simões Clemente

Secretário Geral:

Dra. Patrícia Canto Ribeiro

Secretário Adjunto:

Dr. Paulo Cesar de Oliveira

Secretário de Assuntos Científicos:

Dr. Neio Boechat

Secretário de Divulgação:

Dr. Rafael Klas da Rocha Leal

Tesoureiro:

Dr. Luiz Roberto Fernandes Costa

Conselho Fiscal:

Dr. Arnaldo José Noronha Filho

Dr. Flávio José Magalhães da Silveira

Dr. Eucir Rabello

Presidente do Conselho Deliberativo:

Dr. Bernardo Henrique Ferraz Maranhão

Departamento de Cirurgia Torácica:

Dr. Geovanni Antônio Marsico

Departamento de Broncoscopia:

Dr. Eucir Rabello

Departamento de Pneumologia Pediátrica:

Dra. Ana Alice Ibiapina Parente

Departamento de Edição (Revista Pulmão RJ):

Dr. Bernardo Henrique Ferraz Maranhão

Comissão de Asma brônquica:

Dr. Hisbello da Silva Campos

Comissão de Câncer de Pulmão:

Dr. Mauro Zukin

Comissão de Doença Intersticial Pulmonar:

Dr. Domenico Capone

Comissão de Doenças da Pleura:

Dr. Antonio Monteiro da Silva Chibante

Comissão Doenças Ocupacionais e Ambientais:

Dra. Patrícia Canto Ribeiro

Comissão de DPOC:

Dr. Alexandre Pinto Cardoso

Comissão de Educação Médica Continuada:

Dr. Mauro Musa Zamboni

Comissão de Fisiopatologia Pulmonar:

Dr. Roberto Bravo de Souza

Comissão de Defesa Profissional e Honorários Médicos:

Dr. Marcelo Magalhães Pegado

Comissão de Imagem:

Dr. Bernardo Tessarollo

Comissão de Infecção:

Dr. Miguel Abidon Aidé

Comissão de Patologias Respir. Relacionadas ao Sono:

Dr. Ricardo Luiz Menezes Duarte

Comissão de Residência Médica:

Dr. Cristóvão Clemente Rodrigues

Comissão de Tabagismo:

Dra. Alessandra Alves da Costa

Comissão de Terap. Int. e Vent. Mecânica:

Dr. Renato Prado Abelha

Comissão de Tuberculose:

Dr. Jorge Luiz da Rocha

Comissão de Hipertensão Pulmonar:

Dra. Silvana Elena Romano

SOPTERJ

Rua da Lapa, 120 - Grupos 301/302

Centro Rio de Janeiro 20021-180

Fax: (21) 3852-3677

E-mail: sopsterj@rjnet.com.br

Site: www.sopsterj.com.br

Comunicação científica:

Patrícia Rosas CRB/7 3978

e Rafael de Micco Junior CRB/8171/204

Diagramação e arte:

Mariana Castro Dias

mari.designer@gmail.com

Publicação oficial da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Rio de Janeiro. Todos os direitos reservados. Indexada no banco de dados do LILACS (BIREME). **Contato:** pulmaorj@gmail.com. **Circulação:** Trimestral. **Distribuição:** assinantes e, gratuitamente, aos sócios da SOPTERJ, às sociedades regionais de pneumologia, a bibliotecas de faculdades e hospitais universitários do Brasil. **Capa:** Figuras referentes ao artigo Classificação das Pneumonias Intersticiais Idiopáticas: Perspectivas Para os Próximos Dez Anos.

Órgão Financiador:  **FAPERJ**

EXPEDIENTE

Editora Chefe

Profa. Dra. Patrícia Rieken Macedo Rocco
MD, PhD – Professora Titular UFRJ

Editores Adjuntos

Denise Duprat Neves - MD, PhD, Unirio
Bernardo Henrique Ferraz Maranhão - MD, MSc, Unirio
Cyro Teixeira da Silva Junior - MD, PhD, UFF
Jorge Luiz da Rocha - MD, HESM
Luis Paulo Loivos - MD, MS, UFRJ
Marcus Barreto Conde - MD, PhD, UFRJ
Pierre d'Almeida Telles Filho - MD, HERJ
Rafael de Castro Martins - MD, PUC/RIO

Conselho Editorial

Adalberto Sperb Rubin - MD, PhD
Universidade Federal do Rio Grande do Sul - RS

Alexandre Pinto Cardoso - MD, PhD
Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

Antonio Monteiro da Silva Chibante - MD, PhD
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Antonio Ruffino Neto - MD, PhD
Universidade São Paulo e Faculdade de Medicina de Riberão Preto - SP

Antonio Segorbe Luis - MD
Presidente da Sociedade Portuguesa de Pneumologia - PT

Ashley Woodcock - MD
University of Manchester and South Manchester University Hospital - UK

Carlos Alberto de Barros Franco - MD
Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro - RJ

Clemax Sant'Anna - MD, PhD
Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

Clóvis Botelho - MD, PhD
Universidade Federal do Mato Grosso - MT

Domenico Capone - MD, PhD
Universidade do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Edson Marchiori - MD, PhD
Univ. Federal do Rio de Janeiro e Univ. Federal Fluminense - RJ

Eduardo Pamplona Bethlem - MD, PhD
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Elizabeth Giestal de Araujo - MD, PhD
Universidade Federal Fluminense - RJ

Emílio Pizzichini - MD, PhD
Universidade Federal de Santa Catarina e Global Initiative for Asthma - SC

Giovanni Antonio Marsico - MD, PhD
Hospital Geral do Andaraí (MS) e Instituto de Doenças do Tórax (UFRJ)

Helio Ribeiro de Siqueira - MD, MS
Universidade do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Hermano Albuquerque de Castro - MD, PhD
Escola Nacional de Saúde Pública da FIOCRUZ - RJ

Hisbello da Silva Campos - MD, PhD
Centro de Referência Prof. Hélio Fraga - Ministério da Saúde - RJ

Hugo Goulart de Oliveira - MD, PhD
Universidade Federal do Rio Grande do Sul - RS

José Dirceu Ribeiro - MD, PhD
Universidade Estadual de Campinas - SP

José Manoel Jansen - MD, PhD
Universidade do Estado do Rio de Janeiro - RJ

José Roberto Jardim - MD, PhD
Universidade Federal de São Paulo - SP

José Roberto Lapa e Silva - MD, PhD
Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

Julio Abreu Oliveira - MD, PhD
Universidade Federal de Juiz de Fora - MG

Leila John Marques Steidle - MD, PhD
Universidade Federal de Santa Catarina - SC

Lúcia Helena Messias Sales - MD, PhD
Universidade Federal do Pará - PA

Marcelo Chalhoub Coelho Lima - MD, PhD
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - BA

Margareth Pretti Dalcolmo - MD, PhD
Centro de Referência Prof. Hélio Fraga - Ministério da Saúde - RJ

Martyn Partridge - MD, FRCP
Imperial College London and NHLI Division - UK

Mauro Musa Zamboni - MD, MS
Instituto Nacional do Câncer - RJ

Miguel Abidon Aidé - MD, PhD
Universidade Federal Fluminense - RJ

Miguel Aiub Hijjar - MD
Centro de Referência Prof. Hélio Fraga - Ministério da Saúde - RJ

Nelson Rosário Filho - MD, PhD
Universidade Federal do Paraná - PR

Paulo Augusto Camargos - MD, PhD
Universidade Federal de Minas Gerais - MG

Peter John Barnes - MD, PhD
National Heart and Lung Institute and at Imperial College - UK

Renato Sotto-Maior - MD
Hospital de Santa Maria - PT

Robert J. Meyer, MD, FACP, FCCP
United States Food and Drug Administration - USA

Ricardo Marques Dias - MD, PhD
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Rodolfo Acatauassú Nunes - MD, PhD
Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Rogério Rufino - MD, PhD
Univ. do Estado do Rio de Janeiro e National Heart and Lung Institute - UK

Rui Haddad - MD, PhD
Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

Saulo Maia Davila Melo - MD
Universidade Federal de Sergipe - SE

Sergio Menna Barreto - MD, PhD
Universidade Federal do Rio Grande do Sul - RS

Sidney Stuart Braman, MD
Brown Medical School, Rhode Island Hospital, US

Stephen Townley Holgate - MD, FRCPath
Southampton General Hospital - UK

Suzanne Hurd - PhD
Global Initiative for Asthma (GINA) and for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) - USA

Thais Mauad - MD, PhD
Universidade de São Paulo - SP

Vera Luiza Capellozzi - MD, PhD
Universidade de São Paulo - SP

Doenças Pulmonares fibrosantes

Carmen Sílvia Valente Barbas¹, João Valente Barbas Filho²

As doenças pulmonares fibrosantes são caracterizadas pela diminuição progressiva dos volumes e capacidades pulmonares secundária a distorção arquitetural dos pulmões por processo fibrótico do espaço intersticial pulmonar levando a déficit gradual das trocas gasosas, especialmente da oxigenação. Seu reconhecimento, a avaliação das possíveis doenças pulmonares causadoras desse processo, o entendimento aprofundado de sua patogênese, avaliação clínica e laboratorial de sua gravidade e as possíveis possibilidades terapêuticas são de fundamental importância para o adequado manuseio destas doenças debilitantes que podem levar os pacientes ao uso crônico de oxigênio e ao êxito letal. O reconhecimento das formas clínicas responsivas ao tratamento com corticosteróides e imunossupressores como as doenças intersticiais associadas às doenças do colágeno, à sarcoidose, a pneumonia de hipersensibilidade e a pneumonia intersticial não específica é de suma importância para a introdução da terapêutica e seguimento da evolução clínica e funcional dos pacientes. Já o diagnóstico das formas fibrosantes associadas aos diagnósticos descritos anteriormente e o diagnóstico de fibrose pulmonar idiopática (FIPI) é de suma importância para orientação do paciente sobre sua baixa responsividade aos corticosteroides e drogas imunossupressoras, orientação sobre possível uso de novas drogas promissoras, muitas vezes em teste em protocolos de estudo , a orientação do uso contínuo de oxigenioterapia domiciliar e o momento adequado da indicação do transplante pulmonar , se for o caso. Neste número do Pulmão RJ os diversos aspectos das doenças intersticiais fibrosantes serão discutidos como os progressos científicos no entendimento de sua patogênese, a possibilidade de sua predisposição genética e estudos sobre seus possíveis desencadeantes. Serão apresentados os possíveis diagnósticos das doenças que cursam com doença intersticial fibrosante, como fazer sua avaliação radiológica e funcional, como fazer uma avaliação histopatológica aprofundada, quais as possibilidades terapêuticas e orientações de acompanhamento da doença.

1. Professora Livre Docente da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

2. Professor Livre Docente da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Artigo original

O Que São Doenças Pulmonares Fibrosantes?

What Are Fibrotic Lung Diseases?

Carmen S. V. Barbas¹, João V. Barbas Filho¹, Carlos R. R. Carvalho¹

RESUMO

Neste capítulo, discutiremos o que são as doenças pulmonares fibrosantes, que se caracterizam por um distúrbio pulmonar restritivo progressivo associado a uma diminuição da difusão da membrana alvéolo-capilar pulmonar, expressando-se clinicamente por dispnéia e hipoxemia cada vez mais intensas. A doença mais representativa desse grupo é a fibrose pulmonar idiopática, mas a pneumonia intersticial não específica, as doenças intersticiais associadas a doenças do colágeno, sarcoidose, pneumonia de hipersensibilidade crônica e asbestose também podem cursar de maneira fibrogênica progressiva. O reconhecimento de cada uma dessas doenças e da possibilidade de o padrão histológico de pneumonia intersticial usual estar ocorrendo é de fundamental importância para a orientação dos pacientes sobre a pior evolução temporal e a pior resposta ao tratamento medicamentoso. Em pacientes com menos de 65 anos, o transplante pulmonar pode ser uma opção terapêutica.

Descritores: Fibrose pulmonar; Doenças pulmonares intersticiais; Transplante de pulmão.

ABSTRACT

In this chapter, we'll discuss the meaning of fibrotic lung diseases, that are characterized by a restrictive lung disorder associated with a progressive decrease in the diffusion of the alveolar-capillary pulmonary membrane, the clinical manifestations of which are dyspnea and hypoxemia that progressively increase in severity. The disease most representative of this group is idiopathic pulmonary fibrosis, although the same fibrogenic activity can be seen in nonspecific interstitial pneumonia, interstitial diseases associated with collagen vascular diseases, sarcoidosis, hypersensitivity pneumonitis, and chronic asbestosis. It is extremely important to recognize each of these diseases and to be aware of the possibility that the usual interstitial pneumonia histological pattern can occur, in order to provide guidance to patients regarding the poor prognosis, in terms of the course of the disease and the response to drug treatment. In patients below 65 years of age, lung transplantation can be a therapeutic option.

Keywords: Pulmonary fibrosis; Lung diseases, interstitial; Lung transplantation.

1. Disciplina de Pneumologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Carmen S. V. Barbas . Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 45, CEP: 05403-900, São Paulo, SP, Brasil.
Tel/Fax: 55 11 3826-1422. E-mail: carmen.barbas@gmail.com.

Doenças pulmonares fibrosantes são aquelas que cursam com o comprometimento do parênquima/interstício pulmonar e aumento da quantidade do tecido conjuntivo intersticial (1,2). Ocorre a ativação de fibroblastos situados no espaço interalveolar e o aumento da produção de colágeno, tornando os pulmões cada vez menos complacentes e com progressivo déficit nas suas trocas gasosas. Os volumes pulmonares, especialmente o volume residual e a CPT, vão se tornando cada vez menores, fazendo com que a respiração dos pacientes se torne cada vez mais difícil. Com o espessamento do espaço intersticial pulmonar, há uma progressiva diminuição da capacidade de difusão da membrana alvéolo-capilar, tornando os níveis de oxigenação arterial dos pacientes cada vez menores e sua capacidade de executar exercícios cada vez mais comprometida (1-6).

Dentre as doenças pulmonares fibrosantes, a mais característica desse grupo é a fibrose intersticial pulmonar idiopática ou pneumonia intersticial usual (PIU), que costuma incidir em indivíduos acima de 40 anos que apresentam o sintoma de dispneia, inicialmente só aos esforços, e posteriormente progressiva até ao repouso (4-8). A tosse seca é também um sintoma da doença, especialmente à inspiração profunda. No exame físico do paciente, observam-se estertores de finas bolhas em ambas as bases pulmonares. A dessaturação periférica de oxigênio ocorre inicialmente aos esforços e é acompanhada da queixa de cansaço dos pacientes. Na radiografia de tórax, nota-se um espessamento dos septos interlobulares de predomínio basal e cistos periféricos, o que costuma ser mais bem caracterizado na análise da TC de tórax com cortes de alta resolução ou com 1 mm de espessura (4). Na prova de função pulmonar completa, ocorre uma diminuição da CVF, do volume residual, da CPT e da capacidade de difusão, com a preservação dos fluxos pulmonares. Na biópsia pulmonar a céu aberto, observa-se um espessamento do espaço intersticial com infiltrado linfocitário heterogêneo e focos de fibroblastos. O padrão histopatológico da fibrose pulmonar é conhecido como

PIU e compreende uma proliferação anormal de células mesenquimais, graus variados de fibrose, produção exagerada e deposição desorganizada de colágeno e matriz extracelular, distorção da arquitetura pulmonar e formação de cistos subpleurais, conhecidos como cistos em favo de mel. Focos de fibroblastos são formados por concentrações de fibroblastos e miofibroblastos que são característicos do padrão PIU. A resultante do processo fibrótico consiste num complexo retículo que é altamente interconectado e se estende da pleura até o parênquima pulmonar subjacente. Na fibrose pulmonar idiopática, foram relatados efeitos significativos do tratamento de pacientes, comparados a controles, com pirfenidona, nintedanibe e N-acetilcisteína. Evoluções recentes no entendimento da fisiopatologia da doença estão contribuindo de maneira expressiva na busca de novas medicações que possam controlar a evolução da doença no futuro. No momento, o transplante de pulmão pode ser uma opção interessante para os pacientes acometidos pela doença com idade inferior a 65 anos e que não apresentem comorbidades importantes (4-10).

O padrão PIU, característico das doenças pulmonares fibrosantes, as quais costumam evoluir para fibrose progressiva com diminuição dos volumes pulmonares e da troca gasosa, também pode ocorrer nas doenças intersticiais associadas a doenças do colágeno, pneumonia intersticial não usual, sarcoidose, pneumonia de hipersensibilidade crônica e asbestose. O reconhecimento de cada uma dessas doenças e da possibilidade do padrão PIU estar ocorrendo é de fundamental importância para a orientação dos pacientes sobre a pior evolução temporal desse tipo de doença e sobre a pior resposta terapêutica. Assim, na avaliação dos pacientes portadores de doenças intersticiais pulmonares, é importante observar a evolução clínica, tomográfica e funcional (1-10). Se o paciente evoluir com restrição pulmonar progressiva e dessaturação aos esforços, deve ser suspeitado de doença pulmonar fibrosante, e o paciente deve ser acompanhado como tal.

REFERÊNCIAS

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:788.
2. Noble PW, Barkauskas CE, Jiang D. Pulmonary fibrosis: patterns and perpetrators. *J Clin Invest*. 2012 Aug 1;122(8):2756-62. doi: 10.1172/JCI60323.
3. Lota HK, Wells AU. The evolving pharmacotherapy of pulmonary fibrosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2013 Jan;14(1):79-89. doi: 10.1517/14656566.2013.758250.
4. Gross TJ, Hunninghake GW. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2001; 345:517.
5. Katzenstein AL, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1301.
6. Homer RJ, Elias JA, Lee CG, Herzog E. Modern concepts on the role of inflammation in pulmonary fibrosis. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135:780.
7. Hecker L, Thannickal VJ. Nonresolving fibrotic disorders: idiopathic pulmonary fibrosis as a paradigm of impaired tissue regeneration. *Am J Med Sci* 2011; 341:431.
8. Wynn TA. Integrating mechanisms of pulmonary fibrosis. *J Exp Med* 2011; 208:1339.
9. Pandit KV, Milosevic J, Kaminski N. MicroRNAs in idiopathic pulmonary fibrosis. *Transl Res* 2011; 157:191.
10. Navaratnam V, Fleming KM, West J, et al. The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the U.K. *Thorax* 2011; 66:462.

Artigo original

Classificação das Pneumonias Intersticiais Idiopáticas: Perspectivas Para os Próximos Dez Anos

Classification of Idiopathic Interstitial Pneumonias: The Next Ten Years

Vera L. Capelozzi¹

RESUMO

A classificação das pneumonias intersticiais idiopáticas pela *American Thoracic Society/European Respiratory Society* em 2002 incluiu sete entidades clínico-patológicas: fibrose pulmonar idiopática, pneumonia intersticial não específica, pneumonia em organização criptogênica, pneumonia intersticial aguda, bronquiolite respiratória associada a doença pulmonar intersticial, pneumonia intersticial descamativa e pneumonia intersticial linfoide. Todavia, em 2002, muitas áreas de incerteza foram geradas, incluindo a exacerbação aguda da fibrose pulmonar idiopática, a pneumonia intersticial não específica, diretrizes baseadas em evidências para o diagnóstico e gerenciamento da fibrose pulmonar idiopática, assim como as doenças com padrão de fibrose intersticial associada ao tabaco. O objetivo da presente revisão foi propor uma revisão dessa classificação para os próximos dez anos, incluindo o diagnóstico clínico, radiológico e patológico da pneumonia intersticial usual/fibrose pulmonar idiopática; a exacerbação aguda da fibrose pulmonar idiopática, assim como de pneumonia intersticial não específica, doenças pulmonares intersticiais associadas ao tabaco, pneumonia em organização criptogênica e pneumonia intersticial aguda; pneumonias intersticiais idiopáticas raras, como pneumonia intersticial linfoide idiopática e fibroelastose pleuropulmonar idiopática limitada ao lobo superior; padrões histológicos raros, como pneumonia em organização aguda fibrinosa e padrões bronquiolocêntricos das pneumonias intersticiais idiopáticas; e pneumonias intersticiais idiopáticas genéticas, como as pneumonias intersticiais idiopáticas familiares (herdadas) e fibrose pulmonar associada a síndromes hereditárias.

Descritores: Pneumonias intersticiais idiopáticas/classificação; Pneumonias intersticiais idiopáticas/diagnóstico; Pneumonias intersticiais idiopáticas/fisiopatologia.

ABSTRACT

The 2002 American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification includes seven diseases, defined by their clinical, radiological, and pathological features: idiopathic pulmonary fibrosis, non-specific interstitial pneumonia, cryptogenic organizing pneumonia, acute interstitial pneumonia, respiratory bronchiolitis interstitial lung disease, desquamative interstitial pneumonia, and lymphocytic interstitial pneumonia. The new classification system relies on multidisciplinary cooperation (among pathologists, radiologists, and pulmonologists) in order to accurately diagnose these disorders. However, areas of uncertainty remain: acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia; evidence-based guidelines for the diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis, as well as for that of smoking-related interstitial lung disease. The aim of this review is to propose a revised version of this classification for use over the next ten years, including the clinical, radiological, and pathological criteria for the diagnosis of the following: usual interstitial pneumonia/idiopathic pulmonary fibrosis; acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia; smoking-related interstitial lung diseases (respiratory bronchiolitis interstitial lung disease, desquamative interstitial pneumonia, and interstitial fibrosis); cryptogenic organizing pneumonia and interstitial pneumonia; rare idiopathic interstitial pneumonias (idiopathic lymphocytic interstitial pneumonia and idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis limited to the upper lobes); rare histological patterns (acute fibrinous and organizing pneumonia and bronchiolar patterns of interstitial pneumonia); and genetic idiopathic interstitial pneumonias (familial idiopathic interstitial pneumonias and pulmonary fibrosis associated with hereditary syndromes).

Keywords: Idiopathic interstitial pneumonias/classification; Idiopathic interstitial pneumonias/diagnosis; Idiopathic interstitial pneumonias/physiopathology.

1. Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
Apoio Financeiro: FAPESP (Processo 2011 12030 6), CNPq Processo: 474405/2008-7

Endereço para correspondência: Vera Luiza Capelozzi. Avenida Dr. Arnaldo, 455, sala 1143, Cerqueira César, CEP: 01246-903. São Paulo, SP, Brasil.
Tel: 55 11 3061-7427, Fax: 55 11 3064-2744. E-mail: vcapelozzi@lim05.fm.usp.br.

INTRODUÇÃO

Os objetivos maiores do Consenso Multidisciplinar da *American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS)*, em 2012 (1), foram uniformizar a nomenclatura e estabelecer definições e critérios para o diagnóstico das pneumonias intersticiais idiopáticas (PIIs). Essa classificação inclui sete entidades clínico-patológicas: fibrose pulmonar idiopática (FPI), pneumonia intersticial não específica (PINE), pneumonia em organização criptogênica (POC), pneumonia intersticial aguda (PIA), bronquiolite respiratória (BR) associada a doença pulmonar intersticial (BR-DPI), pneumonia intersticial descamativa (PID) e pneumonia intersticial linfóide (PIL). Uma dinâmica interação entre patologistas, radiologistas e pneumologistas para o diagnóstico acurado dessas enfermidades foi enfatizada naquela classificação.

Todavia, em 2002, muitas áreas de incerteza foram geradas, e essas têm sido abordadas na literatura. Nos últimos dez anos, várias publicações abordaram algumas dessas áreas de incertezas, incluindo a exacerbação aguda da FPI (2), a PINE (3), diretrizes baseadas em evidências para o diagnóstico e gerenciamento da FPI (4) e as doenças com padrão de fibrose intersticial associada ao tabaco (FIAT) (5-8). Assim, uma proposta para a reclassificação das PIIs nos próximos dez anos deverá incluir uma revisão da classificação da ATS/ERS (1,9), como a seguir:

I. Diagnóstico clínico, radiológico e patológico da pneumonia intersticial usual (PIU)/FPI, da exacerbação aguda da FPI, assim como de PINE, doenças pulmonares intersticiais (DPIs) associadas ao tabaco (BR-DPI, PID e FIAT), POC e PIA.

II. PIIs raras: PIL idiopática e fibroelastose pleuropulmonar idiopática limitada ao lobo superior.

III. Padrões histológicos raros: pneumonia em organização aguda fibrinosa (POAF) e padrões bronquiocêntricos das pneumonias intersticiais.

IV. PIIs genéticas: PIIs familiares (herdadas) e fibrose pulmonar associada a síndromes hereditárias.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS CLÍNICOS, RADIOLÓGICOS E HISTOPATOLÓGICOS

PIU/FPI

O padrão radiológico de PIU deverá ser caracterizado por predomínio subpleural e basal, anormalidades reticulares, *honeycombing* com ou sem bronquiectasias de tração e ausência de características inconsistentes com o padrão PIU (4). Histologicamente, a PIU deverá ser caracterizada por evidências de fibrose marcante, distorção arquitetural, *honeycombing* em distribuição predominantemente subpleural e paraseptal, e presença de envolvimento de áreas *patchy* do parênquima pulmonar por fibrose, focos de fibroblastos e ausência de características contra o diagnóstico de PIU e, portanto, sugestivas de um diagnóstico alternativo (4). Em 2011, as novas diretri-

zes de FPI (4) reconheceram a TCAR como a técnica diagnóstica que pode prevenir a realização de biópsia pulmonar cirúrgica em pacientes com FPI se os clássicos achados de PIU estiverem presentes. Os critérios maiores e menores que necessitavam ser preenchidos em 2002 para o diagnóstico de FPI, a partir de 2011, puderam ser estabelecidos após a exclusão de outras causas de DPI e a presença do padrão PIU na TCAR e/ou na biópsia pulmonar cirúrgica. Uma alteração significativa no direcionamento do diagnóstico de FPI, a partir de 2000, foi a inclusão de intervalos de confiança para os critérios da TCAR segundo a seguinte classificação: definitivamente PIU (Figura 1), PIU provável (Figura 2), PIU possível e não PIU (Quadro 1).

A partir de 2011, as novas diretrizes para FPI têm sido uma tentativa de combinar características radiológicas e histopatológicas em um esquema para auxiliar os clínicos a decidir se a FPI está ou não presente, como pode ser visto no Quadro 2 (10).

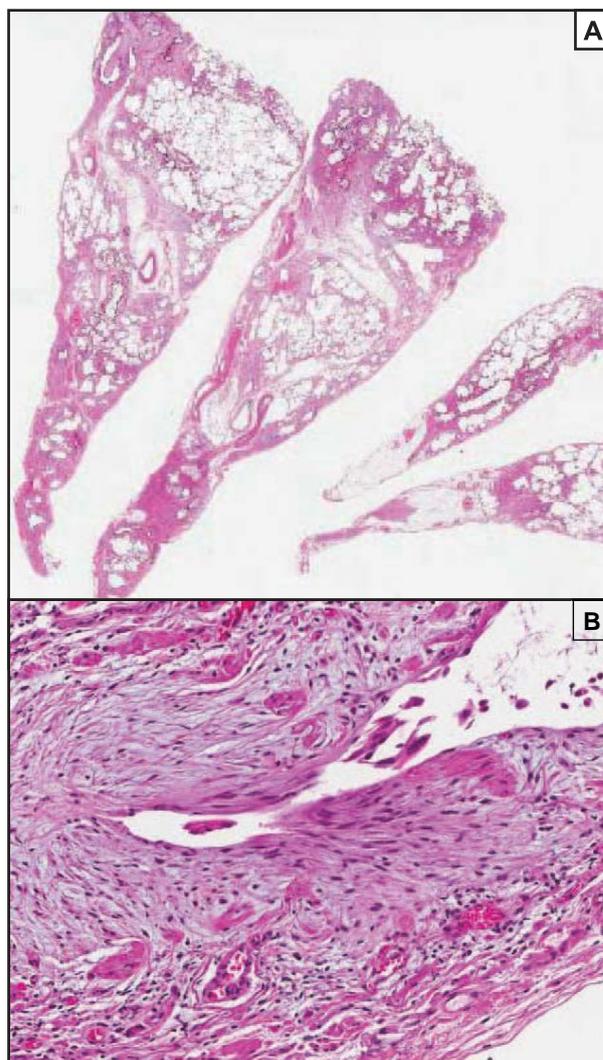


Figura 1 - Padrão histológico de pneumonia intersticial usual definitivo. Em A, evidências claras de cicatrização crônica, destruição arquitetural e áreas normais. Em B, no detalhe, a presença do foco fibroblástico (H&E).

Quadro 1 - Critérios histopatológicos para o padrão pneumonia intersticial usual.^a

Padrão PIU	Padrão PIU provável	Padrão PIU possível	Padrão não PIU
(Todos os quatro critérios)		(Todos os três critérios)	(Qualquer dos seis Critérios)
Evidência de fibrose marcante/distorção arquitetural, com ou sem honeycombing em distribuição predominantemente subpleural/parasseptal	Evidência de fibrose marcante/distorção arquitetural, com ou sem honeycombing	Envolvimento patchy ou difuso do parênquima pulmonar por fibrose, com ou sem inflamação	Membranas hialinas
Presença de envolvimento patchy do parênquima pulmonar por fibrose	Ausência de envolvimento patchy ou focos fibroblásticos, ou somente alterações do tipo honeycombing	Ausência de outros critérios para PIU (veja coluna Padrão PIU)	Pneumonia em organização
Presença de focos fibroblásticos			Granulomas
Ausência de características contra o diagnóstico de PIU sugestivas de um diagnóstico alternativo (veja coluna Padrão não PIU)	Ausência de características contra o diagnóstico de PIU sugestivas de um diagnóstico alternativo (veja coluna Padrão não PIU)	Ausência de características contra o diagnóstico de PIU sugestivas de um diagnóstico alternativo (veja coluna Padrão não PIU)	Infiltrado celular inflamatório marcante longe do honeycombing
			Alterações predominantemente centradas em vias aéreas
			Outras características sugestivas de um diagnóstico alternativo

PIU: pneumonia intersticial usual.

^aModificado de Raghu et al. (4).

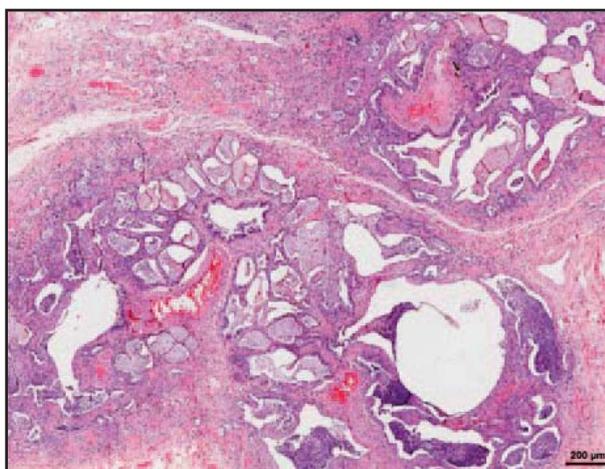


Figura 2 - Padrão histológico de pneumonia intersticial usual provável. Somente padrão *honeycombing*, com evidências claras de cicatrização crônica e destruição arquitetural. Ausência de características sugestivas de um diagnóstico alternativo (H&E).

Exacerbação aguda da FPI (PIU e dano alveolar difuso)

Enquanto não houver características histopatológicas que permitam suspeitar da possibilidade de exacerbação aguda, é enfatizado que a definição deve ser clínica e que nem todos os casos que histologicamente parecem exacerbação aguda preenchem os requisitos clínicos para a exacerbação aguda (4). Collard et al. (2) definiram exacerbação aguda como uma lesão aguda, com significativa deteriora o clínica de causa não identificável em pacientes com FPI de base.

Quadro 2 - Combina o entre achados de TCAR e de biópsia pulmonar cirúrgica para o diagnóstico de fibrose pulmonar intersticial (requer discussão multidisciplinar).^a

Achados de TCAR	Achados de biópsia pulmonar cirúrgica (quando realizada)	Diagnóstico de FPI
PIU	PIU PIU provável PIU possível Fibrose não classificável	SIM
	Não PIU	
PIU possível	PIU PIU provável PIU possível Fibrose não classificável	SIM Provável
Inconsistente com PIU	Não PIU PIU PIU provável PIU possível Fibrose não classificável Não PIU	NÃO Possível NÃO

PIU: pneumonia intersticial usual.

^aModificado de Raghu et al. (4).

PINE

TA classifica o das PIIs da ATS/ERS em 2002 identificou a PINE como um diagnóstico condicional (1). Houve consenso de que a PINE era uma categoria *wastebasket*, dificultando a distin o de outras PIIs. Investigadores que tinham previamente reportado casos de PINE idiopática

foram convidados a submeter seus casos para revisão (3). Foram identificados 67 casos como PINE idiopática clinicamente distinta, que comprometia predominantemente mulheres de meia idade que nunca foram tabagistas. Biópsias pulmonares mostraram espessamento uniforme das paredes alveolares, temporalmente homogêneo, variando de padrão celular (Figura 3) a fibrótico (Figura 4). O diagnóstico requer uma integração dinâmica multidisciplinar porque o padrão histológico pode ser encontrado em outras enfermidades, tais como a pneumonite de hipersensibilidade, toxicidade de drogas e doenças do colágeno (3).

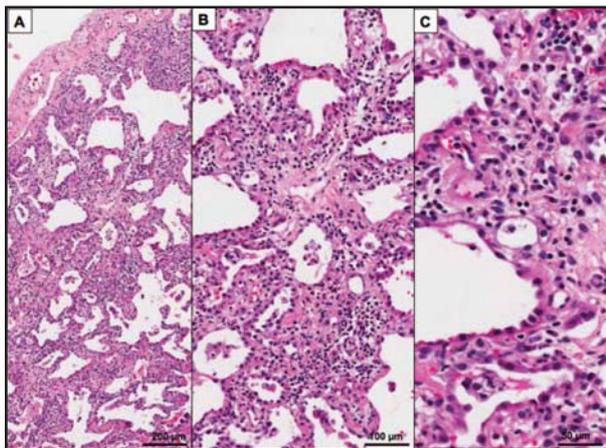


Figura 3 - Pneumonia intersticial não específica, padrão celular. Arquitetura pulmonar preservada, uniforme espessamento das paredes alveolares, infiltrado intersticial composto por linfócitos e plasmócitos (H&E).

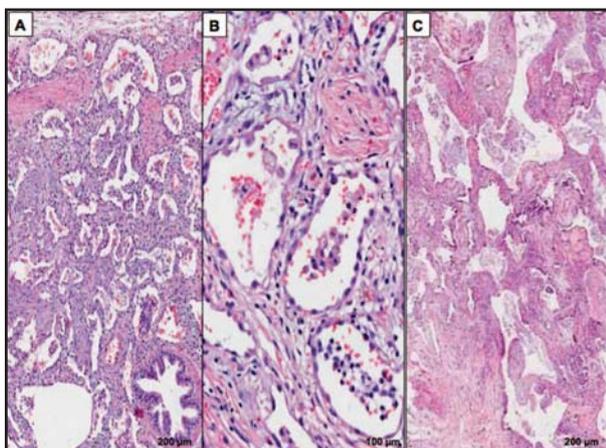


Figura 4 - Pneumonia intersticial não específica, padrão fibrosante. O parênquima pulmonar exibe espessamento uniforme das paredes alveolares por densa fibrose intersticial, ausência de *honeycombing* ou focos fibroblásticos. Sob grande aumento (em B), hiperplasia cuboidal de células tipo II, raros macrófagos intra-alveolares e esparsas células inflamatórias ao longo dos septos alveolares. Notar, ainda, o aumento dos espaços aéreos envolvidos por leve a moderada fibrose intersticial, contrastando com o *honeycombing* da pneumonia intersticial usual; a arquitetura pulmonar encontra-se preservada (H&E).

DPIs associadas ao tabaco

Histologicamente, sob pequeno aumento, as alterações na BR são focais e têm uma distribuição bronquiocêntrica. Bronquíolos respiratórios, ductos alveolares e espaços alveolares peribronquiolares contêm acúmulos de macrófagos pigmentados. As células levemente pigmentadas exibem abundante citoplasma, que contém um fino particulado castanho dourado. O enfisema centrolobular é comum. O diagnóstico histológico diferencial do padrão BR inclui a PID, a bronquiolite e a PINE. A PID e a BR representam os extremos de um espectro, e uma sobreposição é comum quando vários campos microscópicos são examinados no mesmo espécime (1).

O padrão PID é caracterizado por envolvimento difuso do pulmão pelo acúmulo de numerosos macrófagos dentro da maioria dos espaços aéreos. Pode ser visto ferro finamente granular no citoplasma dos macrófagos. O enfisema encontra-se frequentemente presente. O diagnóstico histológico diferencial do padrão PID inclui um grande número de DPIs porque o acúmulo de macrófagos intra-alveolares ou uma reação focal não específica "PID-like" é uma consequência esperada do tabagismo (1).

O padrão FIAT foi recentemente descrito por Katzenstein et al. (6) em espécimes de lobectomias para o tratamento de neoplasias como uma lesão caracterizada por vários graus de fibrose alveolar septal ao longo de enfisema e BR. A FIAT não é uma nova entidade e é muito similar às BR-DPI com fibrose e fibrose pulmonar combinada a enfisema (7,8,11).

O padrão FIAT foi recentemente descrito por Katzenstein et al. (6) em espécimes de lobectomias para o tratamento de neoplasias como uma lesão caracterizada por vários graus de fibrose alveolar septal ao longo de enfisema e BR. A FIAT não é uma nova entidade e é muito similar às BR-DPI com fibrose e fibrose pulmonar combinada a enfisema (7,8,11).

Pneumonia em organização/POC

O padrão pneumonia em organização (PO) é um processo multifocal envolvendo as pequenas vias aéreas (ductos alveolares e alvéolos) com ou sem pólipos intraluminais bronquiolares. Há um leve infiltrado inflamatório intersticial associado, metaplasia de células tipo II e um aumento dos macrófagos alveolares, muitos dos quais xantomatosos. Há uma relativa preservação da arquitetura pulmonar de base. O diagnóstico histológico diferencial maior a ser considerado para o padrão PO inclui os padrões dano alveolar difuso (DAD), PINE, PID e PIU. O padrão DAD é caracterizado por lesão pulmonar mais uniforme e difusa, com marcante espessamento edematoso e organização nas paredes alveolares e, frequentemente, nas membranas hialinas (1).

PIIS RARAS

PIL idiopática

A PIL é definida como um denso infiltrado intersticial de células mononucleares, incluindo linfócitos, plasmócitos e histiócitos, associado à hiperplasia de células tipo II e um leve aumento de macrófagos alveolares. Os septos alveolares estão densamente infiltrados. Folículos linfóides, incluindo folículos linfóides com centro germinativo, estão frequentemente presentes, habitualmente em distribuição nos vasos linfáticos pulmonares. Desorganização arquitetural (incluindo *honeycombing*) e granulomas não necroti-

zantes podem estar presentes. Organização intra-alveolar e acúmulo de macrófagos podem estar presentes, porém somente como componentes menores. O diagnóstico diferencial para PIL inclui hiperplasia linfoide difusa —(*mucosa-associated lymphoid tissue* (MALT, tecido linfoide associado à mucosa) —, hiperplasia linfoide nodular, linfoma (do tipo MALT ou pequenos linfócitos), e os padrões PO, PINE, pneumonite de hipersensibilidade e PIU (1).

FPI limitada ao lobo superior

As principais características da FPI limitada ao lobo superior são caixas torácicas extremamente achatadas, lesões em sua maioria confinadas a ambos os lobos superiores dos pulmões, formação de lesões fibrocísticas, ausência de *honeycombing*, histologia com alterações fibróticas, alta incidência de pneumotórax recorrente bilateral e ausência de lesões extratorácicas. Muitos casos foram previamente considerados como tuberculose pulmonar, infecções fúngicas ou por micobactérias atípicas em estado avançado, assim como doença lentamente progressiva (12).

Fibroelastose pleuropulmonar idiopática

As principais características da fibroelastose pleuropulmonar idiopática são o caráter idiopático e o espessamento pleural apical com fibrose intersticial. Em pacientes com transplante de medula óssea, a fibroelastose pleuropulmonar apresenta a mesma histologia que os casos idiopáticos e coexiste com a bronquiolite obliterativa.

**PADRÕES HISTOLÓGICOS RAROS
POAF**

Dois padrões histológicos maiores podem estar presentes: agudo fulminante (similar a DAD), com morte rápida e subaguda, e o similar a PO, que é habitualmente recuperável. Múltiplas causas (como DAD) podem determinar POAF. Os casos idiopáticos ocorrem em 35% dos casos (13). A POAF é provavelmente melhor considerada como um padrão histológico que pode ser visto tanto na PO como no DAD. A correlação clínico-radiológica é necessária para se atingir o diagnóstico final. É mais prudente não considerá-la como uma entidade (13).

Pneumonias intersticiais bronquiocêntricas

As pneumonias intersticiais bronquiocêntricas (PIBs) incluem a fibrose centrolobular (14), a PBI idiopática (7), a fibrose intersticial centralizada nas vias aéreas (15) e a metaplasia peribronquiolar (16). Vistas como padrões histológicos, elas não representam entidades distintas na classificação. A metaplasia peribronquiolar é uma enfermidade muito rara. É comparável a BR e BR-DPI, com prognóstico mais favorável que a PBI idiopática e a fibrose intersticial centralizada nas vias aéreas. No diagnóstico diferencial, é obrigatório incluir a pneumonite de hipersensibilidade (9).

PIIS GENÉTICAS

As PIIs genéticas incluem aquelas de origem genética, como a PII familiar (herdada) e a fibrose pulmonar associada a síndromes hereditárias, polimorfismos gênicos e FPI esporádica, tais como doenças gênicas suscetíveis e genes relacionados com a progressão da doença. Selman et al. relataram diferenças genéticas entre FPI, PINE e pneumonite de hipersensibilidade e também diferenças entre a progressão de FPI lenta e rápida (17). A disqueratose congênita (DQC) é uma entidade que inclui doenças não relacionadas, como câncer retal, fibrose pulmonar e síndrome mielodis-

Quadro 3 - Nova classificação proposta para as pneumonias intersticiais idiopáticas.^a

PIIs	Diagnóstico clínico, radiológico e patológico	Padrões morfológicos associados
PIIs fibrosantes	FPI	Pneumonia intersticial usual
	Pneumonia intersticial não específica	Pneumonia intersticial não específica
PIIs agudas/subagudas	Pneumonia em organização criptogênica	Pneumonia em organização
	Pneumonia intersticial aguda	Dano alveolar difuso
PIIs associadas ao tabaco	Bronquiolite respiratória-DPI	Bronquiolite respiratória
	Pneumonia intersticial descamativa	Pneumonia intersticial descamativa
	Fibrose intersticial associada ao tabaco	Fibrose e enfisema combinados
PIIs raras	Pneumonia intersticial linfoide	Pneumonia intersticial linfoide
	Fibroelastose pleuropulmonar Idiopática	Fibroelastose pleuropulmonar
Raros padrões histológicos	Pneumonia em organização aguda fibrinosa	Pneumonia em organização aguda fibrinosa
	PIIs bronquiocêntricas	Fibrose centrolobular PIBI FICVA Metaplasia peribronquiolar
PIIs genéticas	PIIs familiar	Fibrose pulmonar
	Fibrose pulmonar associada a síndromes hereditárias FPI esporádica	

PIIs: pneumonias intersticiais idiopáticas; FPI: fibrose pulmonar idiopática; DPI: doença pulmonar intersticial; PIBI: pneumonia intersticial bronquiocêntrica idiopática; e FICVA: fibrose intersticial centralizada nas vias aéreas.

^aModificado de Travis (9).

plásica em pacientes jovens. A DQC é uma falência de medula óssea herdada e síndrome de predisposição ao câncer causada por defeitos na biologia do telômero (pigmentação de pele, dedos/unhas do pé displásicos e leucoplasia oral). Seis genes (*DKC1*, *TERC*, *TERT*, *TINF2*, *NOLA2* e *NOLA3*) na via da biologia do telômero têm sido identificados como apresentando mutações em pacientes com DQC. O rápido acúmulo de dados moleculares pode ser capaz de melhorar o diagnósti-

co e os conceitos para prever o curso natural da enfermidade. Embora no momento não haja avanços no conhecimento genético das PIIs, a intenção da nova classificação é incorporar conceitos moleculares vigentes para embasar futuros avanços que possam vir a revolucionar atitudes diagnósticas e de conduta para os pacientes.

O Quadro 3 apresenta uma proposta para a classificação das PIIs.

REFERÊNCIAS

1. ATS/ERS International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *AJRCCM* 165: 227, 2002.
2. Collard HR et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Oct 1;176(7):636-43.
3. Travis WD, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Jun 15;177(12):1338-47.
4. Raghu G et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Mar 15;183(6):788-824.
5. Katzenstein AL. Smoking-related interstitial fibrosis (SRIF), pathogenesis and treatment of usual interstitial pneumonia (UIP), and transbronchial biopsy in UIP. *Mod Pathol*. 2012 Jan;25 Suppl 1:S68-78.
6. Katzenstein AL et al. Clinically occult interstitial fibrosis in smokers: classification and significance of a surprisingly common finding in lobectomy specimens. *Hum Pathol*. 2010 Mar;41(3):316-25.
7. Yousem SA. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease with fibrosis is a lesion distinct from fibrotic nonspecific interstitial pneumonia: a proposal. *Mod Pathol* 2006;19:1474-9.
8. Kawabata Y et al. Smoking-related changes in the background lung of specimens resected for lung cancer: A semiquantitative study with correlation to postoperative course. *Histopathology* 2008; 53:707.
9. Travis WD. ATS/ERS Classification of idiopathic Interstitial Pneumonias: An Update. PPS Biennial Meeting, New York, 2011.
10. Colby TV. What has changed in the 2011 IPF statement in comparison to the 2000 IPF statement? USCAP PPS Companion Meeting, March 24, 2012.
11. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, Israel-Biet D, Court-Fortune I, Valeyre D, Cordier JF. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J*. 2005 Oct;26(4):586-93.
12. Ryoichi Amitami et al. Idiopathic upper lobe fibrosis. *Respiration* 11(6): 693-699,1992.
13. Beasley MB et al. Acute fibrinous and organizing pneumonia: a histological pattern of lung injury and possible variant of diffuse alveolar damage. *Arch Path Lab Med* 126: 1064, 2002.
14. Carvalho et al. Centrilobular fibrosis: a novel histological pattern of idiopathic interstitial pneumonia. *Pathol Res Pract*. 2002;198(9):577-83.
15. Churg et al. Airway-centered interstitial fibrosis: a distinct form of aggressive diffuse lung disease. *Am J Surg Pathol*. 2004 Jan;28(1):62-8.
16. Fukuoka et al. Peribronchiolar metaplasia: a common histologic lesion in diffuse lung disease and a rare cause of interstitial lung disease: clinicopathologic features of 15 cases. *Am J Surg Pathol*. 2005 Jul;29(7):948-54.
17. Selman et al. Accelerated variant of idiopathic pulmonary fibrosis: clinical behavior and gene expression pattern. *PLoS One*. 2007 May 30;2(5):e482.

Artigo original

Modelos Experimentais de Doenças Pulmonares Fibrosantes

Experimental Models of Fibrotic Lung Diseases

Rosa M. Cabral¹

RESUMO

As doenças pulmonares intersticiais fibrosantes são enfermidades graves e de etiologia pouco conhecida. A necessidade de encontrar modelos experimentais que possam reproduzir essas doenças pulmonares desde os estágios iniciais até as fases avançadas levou pesquisadores a testar inúmeros modelos biológicos para esse fim. Diferentes modelos experimentais são usados para o estudo de doenças pulmonares, como murinos, suínos, em coelhos e em primatas não humanos. O objetivo da presente revisão foi apresentar os modelos experimentais mais utilizados.

Atualmente, os modelos experimentais mais utilizados para o estudo das afecções pulmonares agudas e crônicas são os pequenos roedores e os miniporcos. Elaborar modelos experimentais significa enfrentar dificuldades relacionadas às diferenças fisiológicas, anatômicas e mecânicas dos sistemas orgânicos entre humanos e a espécie eleita. A relação custo-benefício baseia-se na facilidade para se reproduzir a doença pretendida, os custos do biotério e a semelhança entre os achados clínico-histopatológicos do modelo experimental com humanos.

Sendo assim, não existe modelo experimental perfeito, mas modelos adequados para proceder à investigação científica almejada.

Descritores: Doenças pulmonares intersticiais; Modelos animais; Fibrose pulmonar.

ABSTRACT

The etiology of fibrosing interstitial lung diseases and serious illnesses is poorly understood. The need to find experimental models that can reproduce lung disease from the early stages to the advanced stages as led many researchers to test a variety of biological models. Various experimental models involving mice, pigs, rabbits and non-human primates are used in the study of lung diseases. The aim of this review is to present the most widely used of such experimental models.

Currently, the models most widely used for the study of acute and chronic lung diseases are those involving small rodents and mini-pigs. In developing experimental models, one encounters difficulties related to the physiological, anatomical, and mechanical differences between humans and the species chosen, in terms of the organ systems, and the cost-benefit ratio is based on the facility in reproducing the disease in question, the animal facility costs, and the similarity between the clinical/pathological results obtained with the experimental model and those observed in humans.

There is no perfect experimental model. However, there are models that are appropriate for investigating the condition under study.

Keywords: Lung diseases, interstitial; Models, animal; Pulmonary fibrosis.

1. Instituto de Saúde e Produção Animal, Universidade Federal Rural da Amazônia, Belém (PA) Brasil.
Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Rosa M. Cabral. Avenida Conselheiro Furtado, 3536B, apto. 1503, CEP 66073-160, Belém, PA, Brasil. Tel. 55 91 8248-0101.
E-mail: cabralrm.ufra@gmail.com.

INTRODUÇÃO

As doenças pulmonares intersticiais fibrosantes, como a fibrose pulmonar idiopática (FPI) e a pneumonia intersticial, pertencem a um grupo de doenças intersticiais pulmonares de etiologia muitas vezes desconhecida, com sinais clínicos e sintomas graves, não neoplásicas, e que induzem o parênquima pulmonar a diferentes padrões inflamatórios e fibrose (1,2).

A FPI caracteriza-se por ser uma forma específica de pneumonia, de caráter crônico, mais incidente, e que apresenta fibrose intersticial progressiva de causa desconhecida. Ocorre principalmente em adultos mais velhos e está limitada aos pulmões. A FPI causa uma progressiva deterioração da função pulmonar e dispneia e é usualmente associada a um prognóstico ruim.

O parênquima pulmonar dos portadores de pneumonia intersticial e FPI apresenta inicialmente áreas inflamatórias não uniformes, destruição vascular, sítios de lesões infiltradas permeadas por tecido pulmonar saudável e progressiva fibrose intersticial (3). O infiltrado celular é normalmente composto por macrófagos, linfócitos, células plasmáticas e cicatrização colagênica (4,5).

Depois de diagnosticados, os portadores de FPI têm sobrevida estimada em 3-5 anos, e, com a evolução da doença, há uma acentuada piora dos sintomas e da qualidade de vida. A TCAR é uma importante ferramenta diagnóstica para as doenças pulmonares, sobretudo para as enfermidades intersticiais, além de subsidiar o prognóstico e o acompanhamento da evolução da doença. A TCAR deve ser realizada periodicamente, proporcionando o estadiamento dessas doenças (6,7).

Na última década, vários protocolos farmacológicos (e diferentes modalidades ventilatórias) foram propostos para o tratamento das doenças pulmonares intersticiais; porém, o uso de corticosteroides, além de oxigenoterapia, nas fases avançadas da enfermidade ainda é o usual. No entanto, a administração de corticosteroides, em muitos casos, é pouco efetiva (2,8). Além disso, quando é necessário instituir suporte ventilatório, o desafio torna-se ainda maior, pois muitas vezes a modalidade ventilatória escolhida mostra-se ineficaz e lesiva (8,9).

MODELOS EXPERIMENTAIS

Há algumas décadas tem-se tentado reproduzir as doenças pulmonares intersticiais em modelos experimentais, sobretudo a FPI, e, para alcançar esse objetivo, várias espécies animais foram utilizadas.

O grande desafio dos pesquisadores é produzir um modelo experimental que reproduza os padrões histológicos típicos de injúria pulmonar semelhante às encontradas em humanos portadores de fibrose pulmonar.

Além da elaboração de modelos experimentais adequados, há a constante preocupação dos pesquisadores em relação ao tipo de população celular pre-

sente nos locais de injúria e o comportamento dessa população na tentativa de reparar ou substituir o tecido injuriado (10,11).

A espécie mais utilizada para a indução de doenças pulmonares fibrosantes são os roedores (12,13), mas há relatos na literatura do uso de coelhos, primatas não humanos e suínos (6,14,15).

O sulfato de bleomicina ainda é bastante utilizado como estratégia para induzir lesões fibróticas pulmonares, independentemente da metodologia empregada, ou seja, a dose, a via de infusão e a frequência de administração do fármaco têm variado sobremaneira, mas sempre com o objetivo de aumentar o tempo de exposição do agente no organismo animal (16,17).

Diferentes protocolos de indução de fibrose pulmonar já foram testados, como a infusão de bleomicina em dose única por via intratraqueal em lobo pulmonar esquerdo de suínos, produzindo lesões intersticiais com distribuição aleatória e histologicamente semelhante às lesões vistas em humanos (6); outros protocolos de indução de fibrose pulmonar foram realizados utilizando doses seriadas de bleomicina por via intratraqueal, via subcutânea e via intraperitoneal em roedores (18), dentre outros. A infusão de dose única de bleomicina intratraqueal associada à ventilação controlada a volume e o aporte de oxigênio a 100% foi utilizada em um recente estudo com miniporcões, apresentando resultados satisfatórios para a indução de fibrose pulmonar (16).

Além da bleomicina, outros protocolos de indução de fibrose pulmonar já foram descritos, como a exposição à radiação em modelo murino e em miniporcões (19), exposição à sílica (20) e a administração intratraqueal de paraquat em roedores (21).

Estudos mais recentes, que têm como objetivo o uso da terapia celular (utilização de células-tronco) no intuito de esclarecer a ação dessas células no tecido pulmonar injuriado, por ação de mecanismos parácrinos ou quimiotáticos (22,23), utilizam largamente os roedores como modelos experimentais para induzir danos no parênquima pulmonar e, em seguida, submetê-los a diferentes protocolos de infusão celular (24,25).

Com relação aos primatas não humanos, uma forte legislação amparada pelos comitês de bioética limita drasticamente o uso desses animais. Outros modelos já testados, como em coelhos, são amplamente utilizados em pesquisas nas áreas de oftalmologia, dermatologia, cirurgia plástica e engenharia de tecidos, dentre outras.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de o modelo murino ser o mais utilizado para a indução de doenças pulmonares fibrosantes, é necessário considerar que esse não é o modelo ideal quando se considera as diferenças relativas à fisiologia respiratória e arquitetura pulmonar dessas espécies

quando comparadas às do homem. No entanto, os padrões histológicos de lesões pulmonares induzidas foram mimetizados (26). O fácil e prático manejo desses animais, associado ao custo dos biotérios, favorece as pesquisas com esse tipo de modelo.

A espécie suína apresenta vantagens sobre os roedores quando se objetiva estudar doenças pulmonares agudas (27) e crônicas (19), ventilação mecânica

e modalidades ventilatórias (28,29), assim como ferramentas de avaliação e desempenho pulmonar (30). Isso se deve às semelhanças de fisiologia respiratória e arquitetura pulmonar entre as espécies suína e humana. Com relação à manutenção e ao manejo desses animais, o custo é maior e há a necessidade de profissionais treinados, o que normalmente desencoraja a larga utilização dessa espécie.

REFERÊNCIAS

- Gross TJ, Hunninghake GW. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2001, 345:517–524.
- Cottin V, Capron F, Grenier P, Cordier JF. Idiopathic interstitial pneumonias; International multidisciplinary consensus classification by the American Thoracic Society and the European Respiratory Society. Clinico-pathological entities and diagnosis. *Rev Mal Respir*. 2004, 21:299–318.
- Coletta ENAM, Pereira CAC, Ferreira RG, Rubin AS, Vilella LS, Malheiros T, et al. Histological features and survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Pneumol*. 2003, 29:371–378.
- Parra ER, David YR, Costa LRS, Ab'saber A, Sousa R, Kairalla RA, et al. Heterogeneous remodeling of lung vessels in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung*. 2005, 183:291–230.
- Moodley YP, Caterina P, Scaffidi AK, Misso NL, Papadimitriou JM, McAnulty RJ, et al. Comparison of the morphological and biochemical changes in normal human lung fibroblasts and fibroblasts derived from lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis during FasL-induced apoptosis. *J Pathol*. 2004, 202:486–495.
- Balazs G, Noma S, Khan A, Eacobacci T, Herman PG. Bleomycin- induced fibrosis in pigs: Evaluation with CT. *Radiology*. 1994, 191:269–272.
- Lynch DA, Godwin JD, Safrin S, Starko KM, Hormel P, Brown KK. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis and prognosis. *Am J Resp Critical Care Med*. 2005, 172:488–493.
- Raghu G, Collard H R, Egan J J, Martinez F J, Behr J, Brown K K, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011, 183:788–824.
- Ferreira JC, Bensenor FEM, Rocha MJJ, Salge JM, RS Harris, Malhotra A. A sigmoidal fit for pressure-volume curves of idiopathic pulmonary fibrosis patients on mechanical ventilation: clinical implications. *Clinical Science*. 2011, 66(7):1157–1163.
- Khubchandani KR, Snyder JM. Surfactant protein A (SP-A): The alveolus and beyond. *Faseb J*. 2001, 15:59–69.
- Kotton DN, Fine A. Lung stem cells. *Cell Tissue Res*. 2008, 331:45–56.
- Manoury B, Nenan S, Leclerc O, Guenon I, Boichot E, Planquois JM. The absence of reactive oxygen species production protects mice against bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2005, 6:1465–9921.
- Bogatkevich GS, Ludwicka-Bradley A, Nietert PJ, Akter T, Ryn Jv, Silver RM. Anti-inflammatory and anti-fibrotic effects of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate in a murine model of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum*. 2011, 63(5): 1416–1425.
- Berend N, Feldsien D, Cederbaums D, Cherniack RM. Structure- function correlation of early stages of lung injury induced by intratracheal bleomycin in the rabbit. *Am Rev Resp Dis*. 1985, 132:582– 589.
- McCullough B, Collins JF, Johanson WG, Grover FL. Bleomycin- induced diffuse interstitial pulmonary fibrosis in baboons. *J Clin Invest*. 1978, 61:79–88.
- Kasper M, Bierhaus A, Whyte A, Binns RM, Schuh D, Muller M. Expression of CD454 isoforms during bleomycin-or radiationinduced pulmonary fibrosis in rats and minipigs. *Histochem Cell Biol*. 1996, 105:221–230.
- Moeller A, Askl K, Warburton D, Gauldie J, Kolb M. The Bleomycin animal model: A useful tool to investigate treatment options for idiopathic pulmonary fibrosis? *Int J Biochem Cell Biol*. 2007, 40:362–382.
- Degryse AL, Lawson WE. Progress toward improving animal models for IPF. *Am J Med Sci*. 2011, 341(6): 444–449.
- Cabral RM, Branco E, Rizzo MS, Ferreira GJ, Gregores GB, Samoto VY, et al. Cell Therapy for Fibrotic Interstitial Pulmonary Disease: Experimental Study. *Microscopy Research and Technique*. 2011, 74:957–962.
- Barbarin V, Nihoul A, Misson P, Arras M, Delos M, Leclercq I et al. The role of pro- and anti-inflammatory responses in silica induced lung fibrosis. *Respir Res*. 2005, 6:112.
- Zhi QM, Yang LT, Sun HC. Protective Effect of Ambroxol against Paraquat-induced Pulmonary Fibrosis in Rats. *Intern Med*. 2011, 50: 1879-1887.
- Hashimoto N, Jin H, Liu T, Chensue SW, Phan SH. Bone marrow- derived progenitor cells in pulmonary fibrosis. *J Clin Invest*. 2004, 113:243–252.
- Kotton DN, Summer R, Fine A. Lung stem cells: New paradigms. *Exp Hematol*. 2004, 32:340–343.
- Dooner M, Cerny J, Colvin G, Demers D, Pimentel J, Greer D, et al. Homing and conversion of murine hematopoietic stem cells to lung. *Blood Cells Mol Dis*. 2004, 32:47–55.
- Rojas M, Xu J, Woods CR, Mora AL, Spears W, Roman J, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells in repair of the injured lung. *Am J Resp Cell Mol Biol*. 2005, 33:145–152.
- Grande NR, Peaõ MND, As CM, Aguas AP. Lung fibrosis induced by Bleomycin: Structural changes and overview of recent advances. *Scan Microsc*. 1998, 12:487–494.
- Wang HM, Bodenstern M, Duenges B, Ganatti S, Boehme Y, Ning B, et al. Ventilator-Associated Lung Injury Superposed to Oleic Acid Infusion or Surfactant Depletion: Histopathological Characteristics of Two

- Porcine Models of Acute Lung Injury. *Eur Surg Res.* 2010, 45:121–133.
28. Turner DA, Adams DF, Gentile MA, Williford L, Quick GA, Smith PB, et al. Bias flow does not affect ventilation during high-frequency oscillatory ventilation in a pediatric animal model of acute lung injury. *Pediatr Crit Care Med.* 2012, 13(2):e108-12.
 29. Kredel M, Muellenbach RM, Johannes A, Brederlau J, Roewer N, Wunder C. Hepatic effects of lung-protective pressure-controlled ventilation and a combination of high-frequency oscillatory ventilation and extracorporeal lung assist in experimental lung injury. *Med Sci Monit.* 2011, 17(10): 275-281.
 30. Muders T, Luepschen H, Zinserling J, Greschus S, Fimmers R, Guenther U, et al. Tidal recruitment assessed by electrical impedance tomography and computed tomography in a porcine model of lung injury. *Crit Care Med.* 2012, 40(3):903-911.

Artigo original

Sarcoidose Pulmonar: Uma Atualização

Pulmonary Sarcoidosis: An Update

Agnaldo J. Lopes¹, Cláudia H. da Costa¹, Rogério Rufino¹

RESUMO

Na Medicina, como em muitas áreas da ocupação humana, o oculto tende a encantar. Talvez isso explique, em parte, o grande interesse em torno da sarcoidose, uma doença repleta de incógnitas e desafios ao seu entendimento. Esta revisão teve como objetivo apresentar os principais avanços no entendimento da imunopatogenia, diagnóstico e tratamento da sarcoidose pulmonar.

Vários estudos têm enfatizado a importância do alelo DRB1*03 do antígeno leucocitário humano e da exposição ambiental na patogenia da doença. No tocante ao diagnóstico, o ultrassom endoscópico transesofágico, o ultrassom endobrônquico e a tomografia por emissão de pósitrons com 18F fluorodesoxiglicose têm sido apresentados como exames promissores, inclusive na avaliação da resposta ao tratamento. Várias recomendações baseadas em evidências têm sugerido o uso de imunobiológicos nos casos de resistência aos corticosteroides, especialmente na sarcoidose refratária ao tratamento.

O melhor entendimento da relação entre sarcoidose e exposição ambiental pode auxiliar na diferenciação dos vários fenótipos da doença. É possível que uma abordagem diagnóstica e terapêutica distinta possa ser utilizada em um futuro próximo, com base nesses fenótipos.

Descritores: Sarcoidose; Histocompatibilidade; Ultrassonografia; Terapia biológica.

ABSTRACT

In Medicine, as in many areas of human occupation, the occult tends to enchant. Perhaps this explains in part the great interest in sarcoidosis, a disease full of unknowns and challenges to its understanding. This review aims to present the main advances in the understanding of the immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of pulmonary sarcoidosis.

Various authors have emphasized the importance of the human leukocyte antigen DRB1*03 allele and of environmental exposure in the pathogenesis of the disease. Transesophageal endoscopic ultrasound, endobronchial ultrasound, and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography have all shown promise as diagnostic procedures and as tools for assessing treatment response. Various evidence-based guidelines have suggested the use of non-steroidal agents in cases of corticosteroid resistance, especially in refractory sarcoidosis.

A better understanding of the relationship between sarcoidosis and environmental exposure can aid in differentiating among various disease phenotypes. It is possible that a novel diagnostic and therapeutic approach, based on these phenotypes, could be used in the near future.

Keywords: Sarcoidosis; Histocompatibility; Ultrasonography; Biological therapy.

1. Disciplina de Pneumologia e Tisiologia, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Agnaldo José Lopes . Rua Araguaia, 1266, bloco 1/405, Freguesia, Jacarepaguá, CEP: 22745-271, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel/Fax: 55 21 2576-2030. E-mail: phel.lop@uol.com.br.

INTRODUÇÃO

A sarcoidose é uma doença inflamatória benigna, multissistêmica, caracterizada pela participação de macrófagos e linfócitos T, especialmente CD4+ (1,2). Histologicamente, observa-se a formação de granulomas não caseosos nos tecidos acometidos. Embora a etiologia seja desconhecida, existem várias publicações que sugerem a participação de um agente ambiental, infeccioso ou não infeccioso, responsável pelo desencadeamento da resposta inflamatória em um hospedeiro geneticamente suscetível (1,2). O pulmão é o órgão mais frequentemente acometido (1). Pode ocorrer remissão em 50% dos casos; no entanto, alguns pacientes evoluem com doença crônica por décadas (1,2).

De uma forma geral, a doença afeta todos os grupos étnicos e todas as idades, sendo mais comum antes dos 50 anos e predominando em mulheres (3,4). A apresentação clínica é bastante variada, podendo ser assintomática, apenas com achados na radiografia do tórax, até a forma com envolvimento de múltiplos órgãos. Além dos pulmões, os principais órgãos acometidos são a pele (Figura 1), olhos, coração, fígado, rins, glândulas salivares e sistema linfóide. Embora a maioria dos pacientes necessite do uso de corticosteroides, acredita-se que cerca de 30% dos casos possam apresentar involução espontânea (1,2,5).

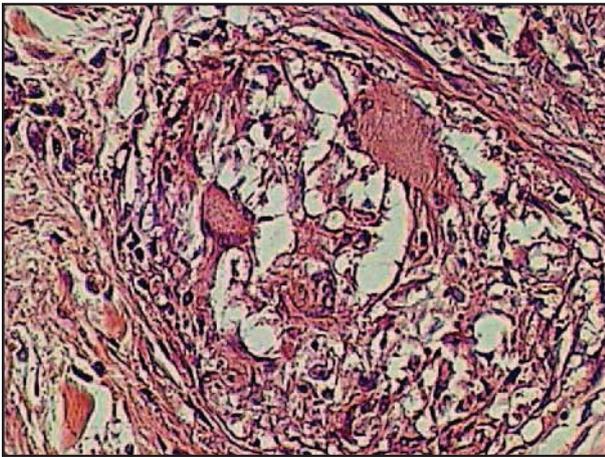


Figura 1 - Biópsia de lesão cutânea. Nota-se a presença de células gigantes (H&E, aumento 20x).

EPIDEMIOLOGIA

A maior prevalência é encontrada nos países no norte da Europa, com registro de 5-40 casos/100.000 habitantes (2). No entanto, esse número é ainda maior na Suécia (2,3), enquanto a Espanha possui as taxas mais baixas da Europa (4). Nos EUA, a taxa de incidência anual varia de 10,9-35,5/100.000 habitantes, sendo maior em negros (5). A doença é mais rara nos pacientes asiáticos. Entre os japoneses, as formas extrapulmonares mais frequentes são a ocular e a cardíaca (6). Na América Latina, há poucos estudos a respeito da prevalência da enfermidade e, no Brasil, a incidência é estimada em 10/100.000 habitantes (7).

Os estudos demonstram claramente a existência de variabilidade da sarcoidose com relação ao gênero, idade e etnia. A população de irlandeses que mora em Londres é mais acometida do que o restante dos londrinos. A incidência da sarcoidose entre os suecos (64/100.000 habitantes) e os finlandeses (11,4/100.000 habitantes) é bem mais elevada do que a verificada no restante da Europa (1/100.000 habitantes) (4). Além da possível preferência por alguns grupos étnicos, a sarcoidose também se apresenta de forma mais agressiva em certas populações. Assim, um estudo caso controle, inicialmente baseado em 736 casos de sarcoidose evidenciada por biópsia, demonstrou que, apesar de a doença ser mais prevalente em norte-americanos brancos (53% dos pacientes do estudo) do que em negros, o envolvimento extratorácico da sarcoidose era mais comum nesse último grupo (5). Naquele estudo, 64% eram mulheres, e 54% dos pacientes tinham mais de 40 anos (5). O envolvimento ocular, neurológico e o eritema nodoso foram mais frequentes entre as pacientes femininas, e a hipercalcemia, nos homens (5).

A sarcoidose tem sido relatada como mais prevalente na população na faixa etária de 20-39 anos, mas alguns estudos mais recentes observaram um aumento da incidência em mulheres acima dos 40 anos. Além disso, na Escandinávia, foi verificada uma incidência bimodal em mulheres, com um primeiro pico na faixa de 25-29 anos e um segundo na de 65-69 anos. Essa apresentação foi também sugerida pelo grupo do estudo caso controle (5) e pelo nosso grupo de estudo (8), que observou um pico de incidência na faixa de 35-40 anos e um segundo pico, menor que o primeiro, aos 55 anos.

Os estudos epidemiológicos clássicos da sarcoidose descrevem um maior acometimento em mulheres, independentemente de etnia. Algumas citações mostram um acometimento de até 64,6% em mulheres. Em um levantamento recente feito em 100 pacientes acompanhados no nosso serviço, observou-se que 56% eram mulheres (8).

IMUNOPATOGENIA

A etiologia da sarcoidose é desconhecida. Acredita-se que, após uma exposição inicial a um ou poucos antígenos, haja a ativação e a proliferação de linfócitos T CD4+, que sintetizam principalmente IFN- γ e IL-2 (9). Essas citocinas levam à migração e à diferenciação linfocitária T CD4+, com polarização linfocitária do tipo Th1. Paralelamente, há o recrutamento de monócitos, que se diferenciam em macrófagos nos tecidos acometidos (9). Essas células liberam TNF- α e IL-1 β , que estimulam a formação de granulomas. A IL-8, produzida e liberada por macrófagos ativados, atua recrutando mais monócitos para os sítios inflamatórios (9).

Como o risco de desenvolvimento de sarcoidose é maior entre os parentes de primeiro e segundo grau, levantou-se a hipótese genética para explicar tanto a

etiopatogenia quanto as variações sociopopulacionais. Vários trabalhos publicados sugerem que o alelo DRB1*03 do antígeno leucocitário humano seja um determinante de risco para o desenvolvimento de sarcoidose em pacientes escandinavos (10).

A exposição ambiental é citada como possivelmente relacionada tanto ao desenvolvimento da sarcoidose quanto a certos fenótipos da doença. Uma subanálise do estudo caso controle anteriormente citado (5,11), com inclusão de 706 pacientes com diagnóstico recente, evidenciou associações positivas de sarcoidose com ser exposto a inseticidas ($p < 0,008$), fazer uso domiciliar de aparelhos de ar condicionado, ser professor primário ou secundário e trabalhar na indústria automobilística. Também foi descrita uma associação ocupacional com agentes ambientais, sendo a associação com o mofo ($p < 0,001$) a de maior força estatística (11).

DIAGNÓSTICO

A sarcoidose é, por excelência, uma doença sistêmica. Embora seja muito proeminente em suas manifestações torácicas, ela pode comprometer vários órgãos e sistemas. Um aspecto interessante da doença é a possibilidade de sua presença anatômica sem expressão clínica, além da constatação de uma importante dissociação clínico-radiológica em muitos casos. O diagnóstico da sarcoidose é seguro quando se observa um quadro clínico-radiológico compatível, suporte histopatológico apropriado e ausência de outras causas conhecidas de doença granulomatosa (12-14).

Os espécimes para o exame histopatológico costumam ser obtidos por meio de fibrobroncoscopia. A biópsia transbrônquica possui um rendimento diagnóstico em torno de 75% e sempre deve ser realizada. O lavado broncoalveolar deve ser obtido antes de proceder-se à biópsia, podendo ser identificado um aumento de linfócitos; nesse espécime, a presença de relação CD4/CD8 $> 3,5$ tem especificidade de 94-96% e sensibilidade de 52-59% (12).

A aspiração de linfonodo por agulha fina guiada por ultrassom endoscópico transesofágico ou por ultrassom endobrônquico são exames promissores para o diagnóstico de sarcoidose torácica. Em um estudo com 62 pacientes com suspeita de sarcoidose nos estágios I e II, Oki et al. (13) demonstraram um rendimento diagnóstico bem superior da aspiração transbrônquica de linfonodo guiada por ultrassom endobrônquico quando comparada ao da biópsia transbrônquica (94% vs. 37%).

Em alguns casos, especialmente naqueles quando já foram esgotadas todas as possibilidades de investigação e não existe outro órgão aparentemente envolvido, a biópsia pulmonar cirúrgica tem sua indicação. Entretanto, alguns autores advogam que, diante de apresentações clínicas muito típicas, a biópsia e o lavado broncoalveolar são dispensáveis, e o diagnóstico da doença pode ser feito com certo grau de certeza (14). Na presença de achados clínicos e/ou radiológicos al-

tamente sugestivos, a confiabilidade para o diagnóstico em casos com tipos I e II radiológicos é de 98% e 89%, respectivamente (1).

ACOMPANHAMENTO

Ao longo das últimas décadas, os testes de função pulmonar ganharam um lugar de destaque na avaliação dos pacientes com sarcoidose. No momento do diagnóstico, a redução da CVF ou da DLCO e a presença de obstrução ao fluxo aéreo são fatores preditores de doença persistente (15). Durante o seguimento, a maioria dos investigadores define como mudanças clinicamente significativas a alteração da CVF $\geq 10\%$ e da DLCO $\geq 15\%$ (16).

Nas fases iniciais da sarcoidose, os volumes pulmonares habitualmente estão normais. Com a progressão da doença, a síndrome restritiva é encontrada, sendo determinada por profusão e distribuição dos granulomas e seu potencial fibrogênico. Já a DLCO apresenta-se frequentemente diminuída, sendo essa redução causada tanto por anormalidade na capacidade de difusão através da membrana quanto por alteração no volume sanguíneo capilar. Na sarcoidose, a CVF muda mais frequentemente em resposta ao tratamento do que a DLCO (17).

As alterações de troca gasosa são principalmente secundárias aos distúrbios na relação ventilação-perfusão. Os resultados obtidos no teste de exercício cardiopulmonar podem ser úteis para prever o dano na função pulmonar. Lopes et al. (16) acompanharam uma coorte de 42 pacientes com sarcoidose torácica por 5 anos; aqueles autores mostraram que a reserva ventilatória e o gradiente alvéolo-arterial de oxigênio foram preditores para o declínio da função pulmonar avaliada por CVF e DLCO.

Na prática clínica, a TC é amplamente utilizada no acompanhamento dos casos de sarcoidose pulmonar, sendo parte integrante no estadiamento da doença, na monitorização de sua atividade e na verificação da resposta terapêutica (16-18). Os achados à TC são de valor prognóstico na sarcoidose. Lesões nodulares, opacificações alveolares e espessamento septal nodular são potencialmente reversíveis com o uso de corticosteroides. Ao contrário, faveolamento, distorção estrutural e bronquiectasias de tração indicam fibrose e pior resposta terapêutica (19).

Estudos mais recentes têm focado na utilidade da tomografia por emissão de pósitrons com ^{18}F fluorodesoxiglicose em pacientes com sarcoidose. O método tem sido empregado tanto na diferenciação entre lesão inflamatória e fibrose bem estabelecida quanto na monitorização da resposta terapêutica (20).

TRATAMENTO

Na última década, somente 14 ensaios randomizados e controlados (alguns estudos não cegos) foram publicados e indexados no PubMed. Esses trabalhos se

referem na totalidade à sarcoidose crônica ou refratária ao tratamento convencional.

Sarcoidose aguda

A caracterização temporal da sarcoidose é completamente atípica em relação a outras enfermidades. Consideram-se manifestações agudas até 2 anos do início da sintomatologia, sendo diretamente relacionadas aos aspectos de remissão espontânea e permanência terapêutica (21). Esse fato propicia ao médico atitudes semelhantes ao do regente de uma orquestra, alternando o ritmo (medicamento) e o tom (dosagem) conforme a partitura (sintomas). Cerca de metade dos pacientes com sarcoidose aguda não necessita de tratamento. Em parte, isso se justifica pela magnitude e característica do processo inflamatório, assim como pelo desconhecimento dos estímulos que desencadeiam a inflamação. Assim, há períodos de relevante sintomatologia intercalados com absoluta ausência de sintomas. Outros fatores devem ser considerados para o tratamento (Quadro 1 e Figura 2), incluindo o sítio de acometimento e os achados laboratoriais (1,21).

Quadro 1 - Indicação de tratamento na sarcoidose.

Órgãos afetados	Resultados laboratoriais
Pulmão – estádios II e III	Hipercalcemia
Coração	
Olhos	
Sistema Nervoso Central	

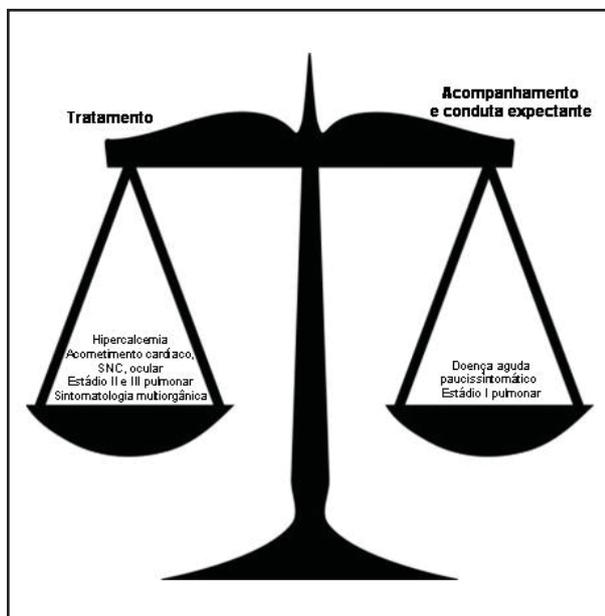


Figura 2 - Decisão terapêutica na sarcoidose.^a

^aPara o tratamento, é suficiente somente um peso item. SNC: sistema nervoso central.

A opção terapêutica é o corticosteroide, cuja dose inicial não deve ultrapassar 40 mg/dia, independentemente do peso do paciente. Não há ainda nenhum

substituto à altura na eficácia e qualidade de resposta clínica. Em alguns casos, pela impossibilidade de se utilizar os corticosteroides (catarata, glaucoma e diabetes), opta-se por medicamentos de segunda linha, como os antimaláricos, imunossuppressores (tacrolimus), anti-inflamatórios (talidomida), antimetabólitos (metotrexato), imunomoduladores (leflunomide) e imunobiológicos (rituximab) (21-23).

A via de utilização dos corticosteroides pode ser a cutânea (lesões cutâneas exclusivas), a inalatória e por colírio ocular. O uso de corticosteroides inalatórios ainda é controverso, mas sabe-se que, em pacientes sem manifestações extrapulmonares, com sintomas pulmonares tênues e distúrbios ventilatórios obstrutivos, o uso de corticosteroides inalatórios pode apresentar uma melhora da função pulmonar. Isso foi relatado em pacientes com acometimento do parênquima pulmonar. Infelizmente, outros trabalhos não solidificaram esses achados (23-25).

Sarcoidose crônica

Pacientes que apresentam necessidade de medicamentos por mais de 2 anos podem ser caracterizados como tendo sarcoidose crônica. Os estudos apresentam uma frequência de até 60% (26,27). No Brasil, um estudo do nosso grupo demonstrou uma frequência de 30% (8).

O medicamento de escolha ainda é o corticosteroide. Em geral, consegue-se estabilizar a doença com doses menores de 10 mg de prednisona/dia. Como esses pacientes já estão em uso de corticosteroide por no mínimo 2 anos (forma aguda para crônica), os efeitos colaterais relacionados ao uso de corticosteroide são encontrados (8). Nesses casos, a substituição ou a redução da dose dos corticosteroides com a associação de outros fármacos é a estratégia preconizada, como é mostrado na Figura 3 (28).

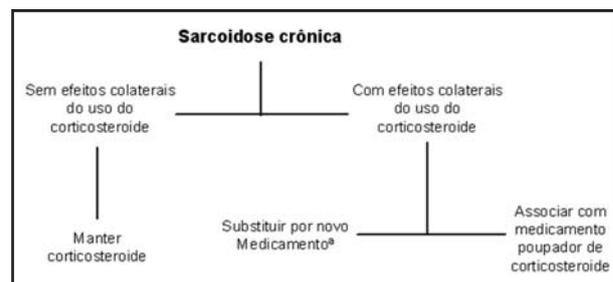


Figura 3 - Proposta terapêutica na sarcoidose crônica.^a

^aA substituição do corticosteroide por outro(s) medicamento(s) para o tratamento da sarcoidose tem sido o fulcro de vários trabalhos há mais de duas décadas, mas sem apresentar resultados consistentes de eficácia (28).

Sarcoidose refratária

A sarcoidose refratária ao tratamento pode ocorrer em decorrência da falta de adesão à terapia, doença fibrótica, hipertensão pulmonar, hidrocefalia e resistência ao corticosteroide. Nos casos de resistência ao corticosteroide (Quadro 2), o uso de imunobiológicos,

como infliximabe, adalimumab e etanercept, tem sido proposto (28).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os novos conhecimentos permitiram a maior compreensão dos mecanismos imunológicos envolvidos na sarcoidose. No seguimento desses pacientes, a tomografia por emissão de pósitrons tem sido

empregada na diferenciação entre lesão inflamatória e fibrótica. No campo da terapêutica, além dos imunossuppressores já bem estabelecidos, há perspectivas da utilização de agentes imunobiológicos em alguns casos. Apesar desses avanços, quer no entendimento da imunopatogenia da sarcoidose, quer nos novos métodos de diagnóstico e tratamento, essa doença ainda continua circundada de muitos enigmas.

Quadro 2 - Medicamentos utilizados na sarcoidose.

Medicamentos	Tipos de sarcoidose	Dosagem (via)	Efeitos colaterais
Prednisona	Aguda, crônica e refratária	5-40 mg/dia (v.o.)	Diabetes, hipertensão arterial, osteoporose, infecção, glaucoma, catarata
Hidroxicloroquina	Aguda, crônica	200-400 mg/dia (v.o.)	Rash, doença macular
Cloroquina	Aguda, crônica	250-500 mg/dia (v.o.)	Rash, ocular
Metotrexato	Crônica, refratária	10-15 mg/semana (s.c.)	Lesão hepática, leucopenia, náuseas
Micofenolato	Crônica, refratária	500-3.000 mg/dia (v.o.)	Diarreia, náuseas, infecção
Ciclofosfamida	Refratária	2 mg/kg a cada 4 semanas (i.v.)	Leucopenia, infecção, câncer, cistite hemorrágica
Leflunomida	Crônica, refratária	20 mg/dia (v.o.)	Lesão hepática, náuseas
Talidomida	Crônica, refratária	50-250 mg/dia (v.o.)	Teratogênico, sonolência, neuropatia, constipação
Infliximabe	Crônica, refratária	3-5 mg/kg; mensal (i.v.)	Teratogênico, reação alérgica, infecção

REFERÊNCIAS

- Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman R, Cordier JF, du Bois R et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999;16(2):149-73.
- Deubelbeiss U, Gemperli A, Schindler C, Baty F, Brutsche MH. Prevalence of sarcoidosis in Switzerland is associated with environmental factors. *Eur Respir J* 2010;35(5):1088-97.
- Nicholson TT, Blant BJ, Henry MT, Bredin CP. Sarcoidosis in Ireland: regional differences in prevalence and mortality from 1996-2005. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2010;27(2):111-20.
- Sharma OP. Sarcoidosis around the world. *Clin Chest Med* 2008;29(3):357-63.
- Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager Jr M, Bresnitz EA et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis (ACCESS) research group. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(10):1885-9.
- Morimoto T, Azuma A, Abe S, Usuki J, Kudoh S, Sugisaki K et al. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur Respir J* 2008;31(2):372-9.
- Bethlem NM. Epidemiology of sarcoidosis in Brazil. *Sarcoidosis* 1985;2(162):4.
- Lemos-Silva V, Araújo P, Lopes C, Rufino R, Costa HC. Sarcoidose na cidade do Rio de Janeiro: dados epidemiológicos. *J Bras Pneumol* 2011;37(4):438-45.
- Iannuzzi MC, Fontana JR. Sarcoidosis: clinical presentation, immunopathogenesis, and therapeutics. *JAMA* 2011;305(4):391-9.
- Grunewald J, Brynedal B, Darlington P, Nisell M, Cederlund K, Jan Hillert J et al. Different HLA-DRB1 allele distributions in distinct clinical subgroups of sarcoidosis patients. *Respir Res* 2010;11:25-32.
- Newman LS, Rose CS, Bresnitz A, Rossman MD, Barnard J, Frederich M. et al, and the ACCESS Research

- Group. A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(12):1324-30.
12. Judson MA. The diagnosis of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2008;29(3):415-27, viii.
 13. Oki M, Saka H, Kitagawa C, Kogure Y, Murata N, Ichihara S et al. Prospective study of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes versus transbronchial lung biopsy of lung tissue for diagnosis of sarcoidosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143(6):1324-9.
 14. Fanburg BL, Lazarus DS. Sarcoidosis. In: Murray JF, Nadel JA; editors. *Textbook of Respiratory Medicine*. 2nd ed. Philadelphia, W. B. Saunders; 1994, p. 1873-88.
 15. Mañá J, Salazar A, Pujol R, Manresa R. Are the pulmonary function tests and the markers of activity helpful to establish the prognosis of sarcoidosis? *Respiration* 1996;63(5):298-303.
 16. Lopes AJ, Menezes SLS, Dias CM, Oliveira JF, Maenenti MRM, Guimarães FS. Cardiopulmonary exercise testing variables as predictors of long-term outcome in thoracic sarcoidosis. *Braz J Med Biol Res* 2012;45(3):256-63.
 17. Pietinalho A, Tukiainen P, Haahtela T, Persson T, Selroos O; Finnish Pulmonary Sarcoidosis Study Group. Early treatment of stage II sarcoidosis improves 5-year pulmonary function. *Chest* 2002;121(1):24-31.
 18. Lopes AJ, Menezes SLS, Dias CM, Oliveira JF, Mainenti MRM, Guimarães FS. Comparison between cardiopulmonary exercise testing parameters and computed tomography findings in patients with thoracic sarcoidosis. *Lung* 2011;189(5):425-31.
 19. Lynch JP, Kazerooni EA, Gay SE. Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med* 1997;18(4):755-85.
 20. Baydur A. Recent developments in the physiological assessment of sarcoidosis: clinical implications. *Curr Opin Pulm Med* 2012;18(5):499-505.
 21. Baughman RP, Costabel U, du Bois RM. Treatment of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2008; 29(3):533-48.
 22. Baughman RP, du Bois RM, Lower EE. Sarcoidosis. *Lancet* 2003;361(9363):1111-8.
 23. Milman N, Graudal N, Grode G, Munch E. No effect of high-dose inhaled steroids in pulmonary sarcoidosis: a double-blind, placebo-controlled study. *J Intern Med* 1994;236(3):285-90.
 24. Baughman RP, Iannuzzi MC, Lower EE, Moller DR, Balkissoon RC, Winget DB, et al. Use of fluticasone in acute symptomatic pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2002;19(3):198-204.
 25. du Bois RM, Greenhalgh PM, Southcott AM, Johnson NM, Harris TA. Randomized trial of inhaled fluticasone propionate in chronic stable pulmonary sarcoidosis: a pilot study. *Eur Respir J* 1999;13(6):1345-50.
 26. Gottlieb JE, Israel HL, Steiner RM, Triolo J, Patrick H. Outcome in sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy. *Chest* 1997;111(3):623-31.
 27. Hunninghake GW, Gilbert S, Pueringer R, Dayton C, Floerchinger C, Helmers R. Outcome of the treatment for sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(4 Pt 1):893-8.
 28. Baughman RP, Nunes H. Therapy for sarcoidosis: evidence-based recommendations. *Expert Rev Clin Immunol*. 2012;8(1):95-103.

Artigo original

Pneumonite de Hipersensibilidade Crônica

Chronic Hypersensitivity Pneumonitis

Olivia M. Dias¹, Bruno G. Baldi², André N. Costa²

RESUMO

A pneumonite de hipersensibilidade é uma síndrome com apresentação clínica variável, cuja inflamação no parênquima pulmonar é causada pela inalação de antígenos específicos em indivíduos previamente sensibilizados. A forma crônica da doença cursa com dispneia e fibrose progressivas, padrão restritivo em testes funcionais pulmonares e pior prognóstico, representando um desafio diagnóstico no diferencial com outras pneumopatias intersticiais idiopáticas. Recentes estudos permitiram um maior entendimento sobre a fisiopatogênese, especificamente no estudo da suscetibilidade genética e na modulação da resposta imune frente a determinados antígenos. A TCAR tem permitido correlações cada vez mais fidedignas com os achados histológicos, podendo muitas vezes evitar a biópsia cirúrgica. Pelo aspecto tomográfico, muitas vezes indistinguível entre aquele de pneumonia intersticial não específica e o de pneumonia intersticial usual, um inquérito sobre exposições sempre deve ser ativamente buscado na investigação clínica dos pacientes com doenças intersticiais fibrosantes. Recentemente, formas de exacerbação aguda semelhantes à fibrose pulmonar idiopática também foram descritas e se associam a um pior prognóstico. O diagnóstico precoce permite o tratamento com o afastamento da exposição e eventual uso de medicação anti-inflamatória. Ainda faltam estudos sobre o real papel da utilização de imunossuppressores e corticosteroides no tratamento dessa doença.

Descritores: Alveolite alérgica extrínseca/diagnóstico; Alveolite alérgica extrínseca/terapia; Fibrose pulmonar.

ABSTRACT

In sensitized individuals, the inhalation of specific antigens causes inflammation of the lung parenchyma. This condition is known as hypersensitivity pneumonitis, a syndrome with multiple clinical presentations. Chronic hypersensitivity pneumonitis is characterized by progressive dyspnea and parenchymal fibrosis, together with a restrictive pattern on lung function tests. For individuals with hypersensitivity pneumonitis, the prognosis is poor. In the differential diagnosis, it is difficult to distinguish hypersensitivity pneumonitis from other idiopathic interstitial pneumonias. Recent studies have led to a better understanding of pathogenesis, particularly in terms of genetic susceptibility and modulation of the immune response to specific antigens. Because of technological advances, HRCT findings now correlate well with histological features, which can make surgical biopsy unnecessary in specific cases. Given that the tomography findings in nonspecific interstitial pneumonia are often indistinguishable from those observed in usual interstitial pneumonia, the history of exposure should always be investigated in individuals with hypersensitivity pneumonitis. Recently, forms of acute exacerbation similar to idiopathic pulmonary fibrosis and with a poor prognosis have also been described. Early diagnosis enables treatment by removal of or from the source of exposure and, in some cases, through the use of anti-inflammatory drugs. To date, there have been few studies investigating the true role played by immunosuppressants and corticosteroids.

Keywords: Alveolitis, extrinsic allergic/diagnosis; Alveolitis, extrinsic allergic/therapy; Pulmonary fibrosis.

1. Programa de Pós-Graduação, Grupo de Doenças intersticiais, Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

2. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Olívia M. Dias. Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, Cerqueira César, CEP: 05403-000, São Paulo, SP, Brasil. Tel: 55 11 2661-5000. E-mail: meiradias@yahoo.com.br.

INTRODUÇÃO

Embora a definição não seja consensual, admite-se que a pneumonia de hipersensibilidade (PH) seja uma síndrome com apresentação clínica variável, na qual a inflamação no parênquima pulmonar é causada pela inalação de antígenos orgânicos específicos ou substâncias de baixo peso molecular em indivíduos previamente sensibilizados (1,2). Os sintomas sistêmicos podem ou não estar presentes.

A PH crônica representa o estágio final, no qual a exposição prolongada a um determinado antígeno levaria à fibrose. O diagnóstico diferencial é desafiante, frente à sobreposição da história clínica e de achados funcionais e tomográficos dessas patologias nos estágios terminais. Desse modo, na presente revisão, abordaremos com mais ênfase a PH crônica e suas particularidades.

ETIOLOGIA

A relação de novos antígenos é crescente; porém, os principais ainda são mofo e pássaros (3). Componentes químicos, como isocianatos, atuam como haptenos facilitando a apresentação antigênica. Mais recentemente, outras formas de exposição têm sido reconhecidas, como a PH secundária à exposição a *Mycobacterium avium* (*hot tube disease*) e a PH secundária à exposição a micobactérias encontradas em óleo de corte utilizado no resfriamento de peças metalúrgicas (3).

FISIOPATOLOGIA

Nem todos os indivíduos expostos desenvolvem PH. A fisiopatologia envolve a exposição inicial e uma posterior diminuição da tolerância antigênica. A suscetibilidade genética — como polimorfismo dos transportadores e moléculas apresentadoras de antígenos MHC classe II (4,5) —, casos de PH em famílias (6), presença de fatores ambientais — antígenos virais encontrados em LBA (7) — ou mesmo o microquimerismo, que é o encontro de material genético fetal em amostras de sangue maternas, achado relacionado à autoimunidade (8), podem causar imunomodulação da resposta a um determinado antígeno.

Com a exposição contínua, ocorre uma resposta do tipo IV. Há dano persistente e não reparado das células epiteliais com estímulo à secreção de IL-12 por macrófagos, promovendo a diferenciação dos linfócitos para uma resposta do tipo Th1. Imunocomplexos ligam-se a receptores Fc na superfície dos linfócitos, estimulando a produção de interleucinas, principalmente TNF- α e IL-1. Essas estimulam os linfócitos Th1 a produzirem IFN- γ . Esse último estimula ainda mais a produção de TNF- α , TGF- β e IL-1, gerando um mecanismo de feedback positivo que culmina em quimioatração de fibroblastos, aumento da produção local de colágeno, remodelamento intersticial e, finalmente, fibrose.

Em contrapartida, há uma subpopulação de linfócitos T CD4+, chamados “reguladores” (LyTreg), que parecem ter um papel na tolerância antigênica em indivíduos normais, atuando no equilíbrio entre o dano tecidual e os efeitos protetores da resposta imune pulmonar (9). Um estudo encontrou um aumento de interleucinas pró-inflamatórias no LBA na PH crônica, notadamente IL-17, IL-1 β e IL-6, que teriam um papel na supressão da atividade reguladora dos LyTreg (9).

Alguns autores postulam ainda que a incapacidade do linfócito em debelar um determinado antígeno polarizaria a resposta imune para Th2 — nesses casos, haveria maior chance de a doença tornar-se crônica e de surgir fibrose (10,11).

Em relação aos antígenos inalados, parece haver influências da resposta imune culminando em diferentes fenótipos. Em indivíduos expostos a mofo, há uma maior presença de sintomas sistêmicos a despeito de exames radiológicos normais, assemelhando-se à forma aguda. Já na exposição a pássaros, a doença tende a tornar-se crônica com o desenvolvimento de fibrose (5).

Indivíduos tabagistas têm um menor risco de desenvolver a doença. A nicotina diminui a resposta inflamatória pela diminuição da ativação macrófagica, da proliferação de linfócitos e da função das células T (12). Entretanto, uma vez que o paciente desenvolva a doença, esses tendem a apresentar um pior prognóstico.

EPIDEMIOLOGIA

Não há dados epidemiológicos confiáveis sobre a incidência ou a prevalência da PH. Diferenças quanto ao tipo de antígeno sensibilizante, falta de padronização dos critérios diagnósticos e subnotificação de casos são possíveis fatores. No México, um dos poucos inquéritos populacionais mostrou uma incidência estimada de 30 casos para cada 100.000 habitantes entre os anos de 1988 e 1990 (13); entretanto, as características climáticas da região, onde predominam altas temperaturas e baixa umidade, limitam a extrapolação desses dados.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

É raro o paciente associar espontaneamente o início dos sintomas com uma exposição relevante, tornando importante a busca ativa de fatores ambientais frente a queixas respiratórias. Acredita-se que a exposição intermitente a um antígeno, a exposição de longo prazo a uma pequena carga de antígeno ou ainda um efeito cumulativo de múltiplos episódios de exposição aguda possam desencadear a PH crônica. Vale ressaltar que somente uma pequena parcela dos pacientes com um episódio único de exposição aguda irá apresentar a forma crônica da PH (14).

Na PH crônica, o paciente queixa-se de dispnéia aos esforços e tosse seca. Sintomas sistêmicos, como febre e perda ponderal, raramente são relatados e podem estar associados aos episódios de exposição aguda.

O exame físico revela estertores crepitantes e pode haver baqueteamento digital. A ausculta pode revelar a presença de grunhidos (*squawks*) e sons agudos teleinspiratórios decorrentes da abertura abrupta de pequenas vias aéreas (15). A hipoxemia é encontrada em pacientes com um maior comprometimento pulmonar.

EXAMES COMPLEMENTARES

Não há um exame padrão ouro para o diagnóstico; esse resulta da combinação de achados epidemiológicos, clínicos, radiológicos e de outros exames.

Precipitinas séricas IgG-específicas não são amplamente disponíveis, e sua positividade por si só não define o diagnóstico, pois carecem de sensibilidade e especificidade. São úteis para evidenciar a exposição antigênica, mas não têm papel na patogênese. Pacientes com PH crônica também podem ter exame negativo quanto à variação temporal dos títulos dos anticorpos. Um estudo mostrou níveis decrescentes de precipitinas com a cessação da exposição (16).

A prova de função pulmonar (PFP) mostra distúrbio ventilatório restritivo com diminuição da DLCO. Pode haver distúrbio ventilatório obstrutivo concomitante, secundário ao acometimento das vias aéreas. A espirometria mostra uma boa correlação com os achados tomográficos, tendo sido demonstrado que a extensão das áreas de aprisionamento aéreo correlaciona-se com o volume residual, e a extensão das opacidades em vidro fosco e reticulado correlacionam-se com a gravidade da restrição (17).

Testes de broncoprovocação podem ser utilizados em casos selecionados, especialmente com etiologia ocupacional, porém carecem de padronização e não são recomendados rotineiramente (18).

O LBA revela um aumento de linfócitos, com predominância do subtipo T CD8 na fase aguda. Entretanto, a baixa relação CD4/CD8 (abaixo de 1,5) não é específica para o diagnóstico. Nas formas crônicas e em indivíduos fumantes, há predominância de CD4. Além disso, pode haver variação dos valores da relação CD4/CD8 dependendo da fase da doença (aguda ou crônica), do antígeno responsável, da carga de exposição, do tempo decorrido desde a última exposição e do uso de corticosteroides (19). Neutrofilia no LBA sugere a presença de fibrose (20).

A TCAR tem papel fundamental no diagnóstico diferencial (Figuras 1 e 2). Entretanto, em fases avançadas, as alterações tomográficas podem demonstrar um padrão indistinguível da pneumonia intersticial não específica (PINE) fibrótica ou da pneumonia intersticial usual (PIU), com presença de reticulado periférico, distorção arquitetural, bronquiectasias e bronquiectasias de tração, mínimo vidro fosco e faveolamento (21,22). Esses achados correlacionam-se histologicamente com fibrose (23).



Figura 1 - Pneumonite de hipersensibilidade crônica por exposição a mofo. Nota-se a presença de áreas em vidro fosco, reticulado periférico e pequenos focos de consolidação entremeados a áreas com atenuação em mosaico, evidenciando aprisionamento aéreo.



Figura 2 - Pneumonite de hipersensibilidade crônica por exposição a pássaro. Nota-se a presença de espessamento septal, bronquiectasias de tração e ténues opacidades em vidro fosco com predomínio periférico e em campos médios.

A interpretação da TCAR permite “pistas” para o diagnóstico diferencial com outras pneumonias intersticiais idiopáticas (PIIs). Em um estudo comparativo de TCAR em pacientes com PH crônica, PINE fibrosante e PIU, foi observado que os achados mais específicos para PH crônica foram áreas lobulares com atenuação e vascularização diminuídas, aprisionamento aéreo, vidro fosco ou micronódulos centrolobulares (24), e ausência de predominância dos achados em lobos inferiores (25). Um padrão tomográfico compatível com PIU mostrou uma boa correlação com a presença de PIU histológica (26). Outros achados com menor especificidade incluem alterações sugestivas de fibrose acometendo o feixe peribroncovascular, cistos e padrão de atenuação em mosaico no exame em expiração. Tais achados caracterizam o acometimento da pequena via aérea (25-27).

HISTOPATOLOGIA

A biópsia cirúrgica pode auxiliar no diagnóstico diferencial da PH crônica com outras PIIs, principal-

mente quando a exposição não é clara. Já a biópsia transbrônquica, embora tenha um papel em casos selecionados, apresenta utilidade restrita ao diagnóstico da PH subaguda por tipicamente oferecer material insuficiente para o diagnóstico da forma crônica. O padrão clássico encontrado na forma subaguda é composto pela tríade de pneumonia intersticial crônica bronquiocêntrica celular, bronquiolite crônica e granulomas não necrotizantes mal formados no interstício peribronquiolar (28).

Na PH crônica, verifica-se a presença de espessamento dos septos alveolares por um infiltrado inflamatório peribronquiolar composto por linfócitos, pequena quantidade de plasmócitos, células epitelioides e, raramente, eosinófilos e neutrófilos (28).

Muitas vezes o patologista depara-se com achados indistinguíveis da PINE, especialmente quando granulomas mal formados, achado mais habitualmente encontrado nas formas subagudas, não são representados (29). Em estágios avançados, a histologia pode assemelhar-se ao padrão de PIU, embora não preencha todos os critérios da PIU idiopática (30).

A acentuação da inflamação ao redor das pequenas vias aéreas é o achado mais encontrado. Outros achados não específicos incluem "fibrose em ponte", unindo áreas de fibrose centrolobular com os septos interlobulares, áreas de hiperplasia linfóide peribronquiolar com centros germinativos, fibrose peribronquiolar com hiperplasia (metaplasia bronquiolar), focos de pneumonia em organização (podem estar presentes em até metade das biópsias), achados de macrófagos com citoplasma espumoso no interior dos espaços aéreos peribronquiolares, presença de corpúsculos de colesterol no interior do citoplasma de macrófagos e focos de calcificação (corpúsculos de Schaumann). Esses corroboram a presença de bronquiolite com disfunção da pequena via aérea (28,29,31,32).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico nas formas crônicas é desafiante pela sobreposição de padrões de outras PIs e baseia-se em história clínica, história de exposição (quando houver), achados de TC compatíveis e de biópsia cirúrgica em casos duvidosos.

Foram identificados seis preditores clínicos para o diagnóstico nas formas aguda e subaguda: exposição a antígeno conhecido; presença de precipitinas específicas para o antígeno envolvido; sintomas recorrentes e episódicos; estertores inspiratórios; sintomas ocorrendo de 4-8 h após a exposição; e perda ponderal (1). A presença desses apresenta uma acurácia de 93% e pode poupar o paciente de um procedimento diagnóstico invasivo.

TRATAMENTO

O afastamento da exposição é o cerne do tratamento. O uso de corticosteroides diminui a duração da fase aguda, porém não altera o prognóstico (33); entre-

tanto, essa evidência é baseada em estudos antigos; a literatura carece de ensaios randomizados, duplo-cegos, com um maior número de pacientes para avaliar o real papel do tratamento medicamentoso.

Mesmo em pacientes com PH crônica e com áreas extensas de fibrose na TCAR, um teste terapêutico com corticosteroides pode ser instituído com o intuito de reverter áreas de inflamação não totalmente remodeladas. Em uma série de 11 casos, mesmo os pacientes com padrão histológico compatível com PIU ou PINE fibrótica responderam ao tratamento com corticosteroide e ao afastamento da exposição (31). Havendo resposta, recomenda-se um desmame gradual do corticosteroide ao longo de seis meses.

Corticosteroides inalatórios e broncodilatadores podem ser utilizados quando há limitação ao fluxo aéreo; porém, não há evidência embasando seu uso rotineiro.

Nossa experiência mostra que muitos pacientes não se afastam totalmente da exposição, muitas vezes por motivos socioeconômicos, com a necessidade de manutenção prolongada do corticosteroide. Em outros, a presença de comorbidades limita seu uso. Nesses casos, apesar de a literatura não corroborar o uso indiscriminado dos imunossupressores, lançamos mão de azatioprina e ciclofosfamida como poupadores de corticosteroides, com boa resposta. Em alguns pacientes, a despeito da cessação da exposição e da terapia anti-inflamatória e imunossupressora, há progressão para fibrose. Nos estágios mais avançados, o transplante pulmonar é a principal alternativa.

São fundamentais ensaios terapêuticos visando estabelecer o papel dos corticosteroides e imunossupressores no tratamento da PH crônica.

PROGNÓSTICO

Diversos estudos evidenciaram fatores relacionados à pior evolução dos pacientes com PH crônica, como a presença de fibrose, estertores à ausculta pulmonar e PFP caracterizada por distúrbio ventilatório restritivo mais acentuado (34).

Em um estudo evolutivo tomográfico, áreas de consolidação e faveolamento foram preditores de maior mortalidade (22). A gravidade e a extensão das bronquiolectasias de tração e do faveolamento foram superiores aos resultados da PFP para prever uma maior mortalidade (35).

Em um estudo no Brasil analisando prospectivamente 103 pacientes, fatores associados a mau prognóstico foram idade avançada ao diagnóstico, queda da saturação de oxigênio durante o teste de caminhada e ausência de atenuação em mosaico ou de sinais de aprisionamento aéreo na TC, com maior extensão da fibrose. O padrão PINE histológico correlacionou-se com um melhor prognóstico em comparação com biópsias com achados típicos de PH ou com evidências de bronquiolite constritiva (36).

Outra publicação cita um pior prognóstico com histologia com padrão de PIU, seguido por PINE fibrótica e presença de hipertensão pulmonar (37).

Alguns pacientes evoluem para insuficiência respiratória aguda no curso da PH, caracterizando uma exacerbação aguda semelhante à da fibrose pulmonar idiopática. São fatores de risco CPT reduzida,

DLCO reduzida, baixa contagem de linfócitos, maior grau de neutrofilia no LBA e padrão histológico semelhante à PIU (38). O padrão histológico mais encontrado foi o dano alveolar difuso (38). Há relatos episódicos de melhora com corticosteroides (39). Entretanto, o prognóstico ainda é reservado com elevada mortalidade (40).

REFERÊNCIAS

- Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin JC, Ando M, Morell F et al. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(8):952-8.
- Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin JC, Morell F, Erkinjuntti-Pekkanen R et al. Classification of hypersensitivity pneumonitis: a hypothesis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009;149(2):161-6.
- Lacasse Y, Girard M, Cormier Y. Recent advances in hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2012; 142(1):208-217.
- Selman M, Pardo A, Barrera L, Estrada A, Watson SR, Wilson K et al. Gene expression profiles distinguish idiopathic pulmonary fibrosis from hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(2):188-98.
- Selman M, Pardo A, King TE. Hypersensitivity pneumonitis: insights in diagnosis and pathobiology. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186 (4): 314-324.
- Okamoto T, Miyazaki Y, Tomita M, Tamaoka M, Inase N. A familial history of pulmonary fibrosis in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Respiration*. 2012; Jun 9. [Epub ahead of print].
- Cormier Y, and Israël-Assayag E. The role of viruses in the pathogenesis of hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Pulm Med*. 2000; 6(5):420-3
- Bustos ML, Frías S, Ramos S, Estrada A, Arreola JL, Mendoza F et al. Local and circulating microchimerism is associated with hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(1):90-5.
- Girard M, Israël-Assayag E, Cormier Y. Impaired function of regulatory T-cells in hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J*. 2011; 37(3): 632-9.
- Jinta T, Miyazaki Y, Kishi M, Akashi T, Takemura T , Inase N et al. The pathogenesis of chronic hypersensitivity pneumonitis in common with idiopathic pulmonary fibrosis - expression of apoptotic markers. *Am J Clin Pathol* 2010; 134:613-620.
- Barrera L, Mendoza F, Zuniga J, Estrada A, Zamora AC, Melendro El et al. Functional diversity of T-cell subpopulations in subacute and chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 44-55.
- Blanchet MR, Israel-Assayag E, Cormier Y. Inhibitory effect of nicotine on experimental hypersensitivity pneumonitis in vivo and in vitro. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 903-909.
- Coultais DB , Zumwalt RE , Black WC , Sobonya RE . The epidemiology of interstitial lung diseases *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150(4): 967 - 972.
- Wang P, Xu ZJ, Xu WB, Shi JH, Tian XL, Feng RE et al. Clinical features and prognosis in 21 patients with extrinsic allergic alveolitis. *Chin Med Sci J* 2009; 24 (4): 202 - 207.
- Earis JE, Marsh K, Pearson MG, Ogilvie CM. The inspiratory "squawk" in extrinsic allergic alveolitis and other pulmonary fibroses. *Thorax* 1982; 37(12): 923-6.
- McSharry C, Dye GM, Ismail T, Anderson K, Spiers EM, Boyd G. Quantifying serum antibody in bird fanciers' hypersensitivity pneumonitis. *BMC Pulm Med*. 2006; 26;6:16.
- Hansell DM, Wells AU, Padley SP, Müller NL. Hypersensitivity pneumonitis: correlation of individual CT patterns with functional abnormalities. *Radiology* 1996; 199(1):123-8.
- Ohtani Y , Kojima K, Sumi Y, Sawada M, Inase N, Miyake S et al. Inhalation provocation tests in chronic bird fancier's lung. *Chest* 2000; 118 (5): 1382- 1389.
- Ando M, Konishi K, Yoneda R, Tamura M. Difference in the phenotypes of bronchoalveolar lavage lymphocytes in patients with summer-type hypersensitivity pneumonitis, farmer's lung, ventilation pneumonitis, and bird fancier's lung: report of a nationwide epidemiologic study in Japan. *J Allergy Clin Immunol*. 1991; 87(5):1002-9.
- Pardo A, Barrios R, Gaxiola M, Segura-Valdez L, Carrillo G, Estrada A et al. Increase of lung neutrophils in hypersensitivity pneumonitis is associated with lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161(5): 1698-704.
- 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(4):807-11.
- Silva CI, Müller NL, Lynch DA, Curran-Everett D, Brown KK, Lee KS et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: differentiation from idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia by using thin-section CT. *Radiology*. 2008; 246(1): 288-97.
- Sahin H, Brown KK, Curran-Everett D, Hale V, Cool CD, Vourlekis JS et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: CT features comparison with pathologic evidence of fibrosis and survival. *Radiology*. 2007;244(2):591-8.
- Buschman DL, Gamsu G, Waldron JA Jr, Klein JS, King TE Jr. Chronic hypersensitivity pneumonitis: use of CT in diagnosis. *AJR Am J Roentgenol*. 1992; 159(5):957-60.
- Silva CIS, Churg A, Müller NL. Hypersensitivity pneumonitis: spectrum of high-resolution CT and pathologic findings. *AJR* 2007; 188:334-344.
- Tadeishi T, Ohtani Y, Takemura T, Akashi T, Miyazaki Y, Inase N et al. Serial high-resolution computed tomography findings of acute and chronic hypersensitivity pneumonitis induced by avian antigen. *J Comput Assist Tomogr* 2011; 35: 272-279.
- Adler BD, Padley SP, Müller NL, Remy-Jardin M, Remy J. Chronic hypersensitivity pneumonitis: high-resolution CT and radiographic features in 16 patients. *Radiology*

- 1992; 185(1): 91-5.
28. Myers J. Hypersensitivity pneumonia: the role of lung biopsy in diagnosis and management. *Modern Pathology*. 2012; 25, S58–S67.
 29. Akashi T, Takemura T, Ando N, Eishi Y, Kitagawa M, Takizawa T et al. Histopathologic analysis of sixteen autopsy cases of chronic hypersensitivity pneumonitis and comparison with idiopathic pulmonary fibrosis/ usual interstitial pneumonia. *Am J Clin Pathol*. 2009; 131(3): 405-15.
 30. Katzenstein AL, Mukhopadhyay S, Myers JL. Diagnosis of usual interstitial pneumonia and distinction from other fibrosing interstitial lung diseases. *Hum Pathol*. 2008; 39(9):1275-94.
 31. Churg A, Muller NL, Flint J, Wright JL. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Surg Pathol*. 2006; 30:201–208.
 32. Takemura T, Akashi T, Kamiya H, Ikushima S, Ando T, Oritsu M et al. Pathological differentiation of chronic hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia. *Histopathology*. 2012 May 17. doi: 10.1111/j.1365-2559.2012.04322.x. [Epub ahead of print].
 33. Mönkäre S, Haahtela T. Farmer's lung - a 5-year follow-up of eighty-six patients. *Clin Allergy* 1987; 17 (2): 143 - 151 .
 34. Hanak V, Golbin JM, Hartman TE, Ryu JH. High-resolution CT findings of parenchymal fibrosis correlate with prognosis in hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2008; 134(1):133-8.
 35. Walsh SL, Sverzellati N, Devaraj A, Wells AU, Hansell DM. Chronic hypersensitivity pneumonitis: high resolution computed tomography patterns and pulmonary function indices as prognostic determinants. *Eur Radiol*. 2012; 22(8):1672-9.
 36. Lima MS, Coletta EN, Ferreira RG, Jasinowodolinski D, Arakaki JS, Rodrigues SC et al. Subacute and chronic hypersensitivity pneumonitis: histopathological patterns and survival. *Respir Med*. 2009;103(4):508-15.
 37. Koschel DS, Cardoso C, Wiedemann B, Höffken G, Halank M. Pulmonary hypertension in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Lung*. 2012;190(3):295-302.
 38. Miyazaki Y, Tateishi T, Akashi T, Ohtani Y, Inase N, Yoshizawa Y. Clinical predictors and histologic appearance of acute exacerbations in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2008;134(6):1265-70.
 39. Fujita H, Mukae H, Sakamoto N, Nakashima S, Hara S, Amenomori M, Urabe K et al. Case of acute exacerbation after video-assisted thoracoscopic surgery in a patient with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2008; 46(10): 847-52.
 40. Olson AL, Huie TJ, Groshong SD, Cosgrove GP, Janssen WJ, Schwarz MI et al. Acute exacerbations of fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a case series. *Chest*. 2008 Oct;134(4):844-50.

Artigo original

Doenças Intersticiais Pulmonares Associadas às Doenças do Tecido Conjuntivo

Interstitial Lung Diseases Associated with Connective Tissue Diseases

André N. Costa¹, Olívia M. Dias², Ronaldo A. Kairalla¹

RESUMO

As doenças do tecido conjuntivo representam um grupo heterogêneo de doenças inflamatórias imunomediadas que afetam diversos órgãos, com o sistema respiratório podendo ser envolvido em qualquer um de seus componentes. As manifestações pulmonares podem ser frequentes e precederem, acompanharem ou sucederem os sintomas sistêmicos; quando presentes, são um fator de gravidade e de aumento da mortalidade. Nas doenças do tecido conjuntivo, o envolvimento pulmonar pode ser secundário à doença de base, às infecções secundárias ou à reação às drogas utilizadas no tratamento; por outro lado, é importante o conhecimento de que até 20% dos pacientes com doença pulmonar intersticial são portadores de algum tipo de Doença do Tecido Conjuntivo oculta.

Nesta revisão, abordamos as Doenças do Tecido Conjuntivo que mais frequentemente acometem o sistema respiratório: dermatomiosite/polimiosite, doença reumatoide, esclerose sistêmica, doença mista do tecido conectivo, lúpus eritematoso sistêmico e síndrome de Sjögren.

Descritores: Doenças do tecido conjuntivo; Doenças pulmonares intersticiais; Fibrose pulmonar.

ABSTRACT

Connective tissue diseases compose a heterogeneous group of autoimmune inflammatory diseases that can affect any human organ, frequently involving the respiratory system.

In individuals with connective tissue disease, pulmonary manifestations are common and can precede, accompany, or follow systemic symptoms. Such manifestations are associated with greater severity and increased mortality. Pulmonary involvement can be related to the connective tissue disease itself, to secondary infection, or to drug toxicity. However, it should be borne in mind that approximately 20% of all patients with interstitial lung disease have an occult connective tissue disease.

In this review, we address the connective tissue diseases that most commonly affect the respiratory system: dermatomyositis, rheumatoid arthritis, systemic scleroderma, mixed connective tissue disease, lupus, and Sjögren's syndrome.

Keywords: Connective tissue diseases; Pulmonary diseases, interstitial; Pulmonary fibrosis.

1. Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Programa de Pós-Graduação do Grupo de Doenças Intersticiais, Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: André Nathan Costa. Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, Cerqueira César, CEP: 05403-000, São Paulo, SP, Brasil.
Tel: 55 11 2661-5248, fax: 55 11 2661-5341. E-mail: nathan.andre@gmail.com.

INTRODUÇÃO

As doenças do tecido conjuntivo (DTC) representam um grupo heterogêneo de doenças inflamatórias imunomediadas que afetam diversos órgãos, com o sistema respiratório podendo ser envolvido em qualquer um de seus componentes (1-3). As manifestações pulmonares podem ser frequentes e precederem, acompanhar ou sucederem os sintomas sistêmicos; quando presentes, são um fator de gravidade e de aumento da mortalidade (1,2). Nas DTC, o envolvimento pulmonar pode ser secundário à doença de base, às infecções secundárias ou à reação às drogas utilizadas no tratamento; por outro lado, é importante o conhecimento de que até 20% dos pacientes com doença pulmonar intersticial (DPI) são portadores de algum tipo de Doença do Tecido Conjuntivo oculta (1-6).

DERMATOMIOSITE

As miopatias inflamatórias idiopáticas são um grupo heterogêneo de distúrbios que se caracterizam por fraqueza muscular proximal, aumento de enzimas musculares, anormalidades específicas na eletromiografia e presença de células inflamatórias na biópsia muscular (7,8).

A pneumopatia intersticial pode se iniciar antes, durante ou após o quadro muscular, tem relação inversa com a elevação das enzimas musculares e relação direta com os anticorpos antissintetase, acometendo até 64% dos pacientes (9,10). Na dermatomiosite/polimiosite, a presença de DPI se associa com a presença de anticorpos anti-Jo-1, mas outros anticorpos antissintetase podem estar presentes. Os autoanticorpos têm importância tanto diagnóstica como prognóstica por direcionarem para possíveis sobreposições de doenças e também possíveis lesões de órgão alvo, como na "síndrome antissintetase", que se caracteriza por miosite, artrite, espessamento cutâneo dos dedos das mãos, fenômeno de Raynaud, anti-Jo-1 positivo e DPI (1,3,10).

As provas funcionais têm um papel tanto no rastreamento como no seguimento das lesões pulmonares e mostram relação VEF₁/CVF normal ou elevada e redução de CPT, volume residual, CVF e DLCO, essa última sendo um fator de pior prognóstico. Deve-se ter também atenção para a sobreposição de fraqueza muscular e DPI, ambas contribuindo para a restrição (1,3,11).

A TCAR mostra mais comumente irregularidades subpleurais, opacidades lineares, bandas parenquimatosas, espessamento septal e opacidades em vidro fosco com preservação da região subpleural, sendo mais rara a presença de faveolamento e bronquiolectasias de tração (Figura 1). As alterações são mais comumente encontradas nos terços inferiores (11,12). Um trabalho recente mostrou que as alterações mais comuns são padrões de vidro fosco, reticulado e consolidações multifocais, essas últimas relacionadas a um melhor

prognóstico em longo prazo, com preservação da região subpleural. Outro achado frequente é a presença de pneumomediastino, secundário ao rompimento alveolar.

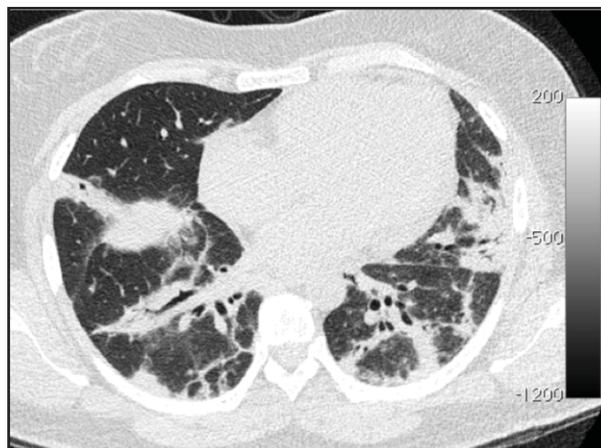


Figura 1 - TCAR de tórax em paciente com polimiosite. Observam-se opacidades em vidro fosco e consolidações multifocais com predomínio em lobos inferiores, com discreta dilatação dos brônquios adjacentes. A biópsia transbrônquica confirmou o diagnóstico histológico de pneumonia em organização.

Histologicamente, o padrão pneumonia intersticial não específica (PINE) é o mais comumente descrito, seguido por pneumonia em organização (PO), essa relacionada a achados de consolidação e vidro fosco na TC, e, mais raramente, pneumonia intersticial usual (PIU) (9).

A decisão de iniciar o tratamento é baseada na gravidade da dispneia, nas alterações da função pulmonar ou na necessidade de tratar a miosite subjacente (3).

Os corticosteroides são o pilar do tratamento da DPI na polimiosite/dermatomiosite. Usualmente, prednisona 1 mg/kg de peso ideal (até 60 mg) é dada no primeiro mês, sendo então reduzida para 40 mg por mais dois meses, seguida pela redução da dose dependendo da resposta. Pacientes com pneumonia intersticial aguda e insuficiência respiratória aguda são tratados com corticoides em altas doses (metilprednisolona 1 g/dia por três dias), seguido por corticoide oral. Nesses casos, um segundo agente imunossupressor, usualmente ciclofosfamida, é tipicamente adicionado (1-3,11).

Os pacientes que não respondem à terapêutica inicial podem ser submetidos a tratamento imunossupressor, com respostas descritas com o uso de ciclofosfamida (i.v. ou v.o.), azatioprina e metotrexato. Alguns estudos recomendam o uso da associação de corticoide e imunossupressor desde o início (9,12). Em casos refratários ou de rápida evolução, o uso de pulso de metilprednisolona, ciclosporina, tacrolimo e micofenolato são descritos, com diferentes respostas (2,12). Mais recentemente, as imunoglobulinas e o rituximabe se mostraram potencialmente úteis no tratamento de casos refratários de pneumopatia intersticial (1,13).

DOENÇA REUMATOIDE

A doença reumatoide (DR) é a doença inflamatória sistêmica autoimune mais comum, afetando até 2% da população. Clinicamente, a DR é causa de poliartrite simétrica, que pode levar a deformidade e destruição articular, e até 50% dos pacientes terão acometimento de outros órgãos, como pele, olhos, pulmões e coração (14,15).

Apesar de a maioria das mortes se relacionarem a distúrbios cardiovasculares, as complicações pulmonares causam de 10-20% do total de mortes (15). Interessante é a relação entre DR e tabagismo, pois o tabaco parece ter um potencial patogênico na gênese da artrite reumatoide e tem relação positiva com acometimento extra-articular (5).

A DPI é a manifestação pulmonar mais comum da artrite reumatoide, com descrição de até 80% de prevalência em estudos com biópsia pulmonar (15,16). Na DR, o padrão histológico mais comum é PIU e não PINE; porém, os indivíduos com DR desenvolvem fibrose pulmonar em idade menos avançada do que aqueles com PIU idiopática (17-19).

Os sintomas articulares usualmente precedem o envolvimento pulmonar (ao redor de 5 anos). Ainda, na DR, uma mistura de achados (doenças de vias aéreas, comprometimento pleural e DPI) é mais comum do que em outras DTC. Na avaliação funcional, há redução da CVF e da CPT, em associação à redução da DLCO, essa última apresentando maior sensibilidade no diagnóstico da doença pulmonar. O padrão obstrutivo ou misto pode estar presente quando há acometimento concomitante das vias aéreas, como bronquiolite, bronquiectasias e alteração cricoaritenóide, ou pela associação com tabagismo. Ainda, o teste ergoespirométrico pode, ao detectar hipoxemia induzida ao exercício, ajudar no diagnóstico de doença pulmonar em estágio inicial (2,15).

Enquanto as radiografias simples de tórax têm sensibilidade muito baixa no diagnóstico da DPI relacionada à artrite reumatoide, a TCAR apresenta alterações em até 80% dos pacientes. Tomograficamente predominam padrões de reticulado e vidro fosco em terços inferiores, além de bronquiectasias/bronquiolectasias de tração e faveolamento (Figura 2). Já a presença de consolidações sugere o diagnóstico de PO (2,4,16). O padrão dos achados na TCAR tem excelente correlação com os achados histológicos, com quatro tipos mais frequentemente descritos: PIU, PINE, PO e bronquiolite (19). A biópsia reserva-se para casos atípicos e no diagnóstico diferencial com reação a drogas e doenças infecciosas. Também o LBA tem utilidade restrita, pois pode estar alterado mesmo em pacientes sem DPI (2,4).

O prognóstico da DPI relacionada à artrite reumatoide é variável, mas tem um curso mais benigno que o das DPIs idiopáticas; porém, pacientes com padrão de PIU parecem ter um prognóstico pior em relação àqueles com o de PINE e esses, com prognóstico pior em relação aos indivíduos com PO (18,20).

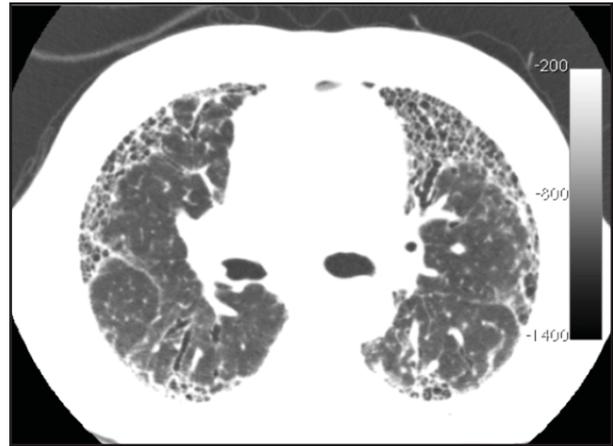


Figura 2 - TCAR de tórax de paciente com artrite reumatoide. Caracteriza-se por mínimo vidro fosco, padrão reticulado, bronquiectasias de tração e vistos de faveolamento bilateralmente com predomínio periférico. O padrão tomográfico é sugestivo de pneumonia intersticial usual.

Acredita-se não existir correspondência entre o controle da doença articular e a atividade da doença pulmonar, podendo o acometimento intersticial progredir mesmo sem sinovite clinicamente relevante. As abordagens medicamentosas devem levar em conta o estado geral do paciente, a idade, a extensão da doença sistêmica, a existência de comorbidades e a toxicidade das medicações, além do significado clínico da lesão pulmonar. Como não há estudos randomizados e controlados avaliando o tratamento das DPIs na DR, a terapêutica é essencialmente empírica (2,15,20).

Um período de observação pode ser feito antes de se iniciar o tratamento específico pulmonar. Corticoides são usados como primeira linha (prednisona, 0,5-1,0 mg/kg ao dia), com resposta de até 40% (maior na PO). Como a evolução é lenta, o período de observação deve ser longo. Em caso de melhora, a prednisona deve ser mantida por pelo menos um ano, em doses decrescentes após oito semanas (5,15).

Outros imunossuppressores, como azatioprina, ciclosporina, metotrexato e ciclofosfamida, sozinhos ou em associação com prednisona, podem ser utilizados. É importante lembrar-se da pneumopatia intersticial induzida pelo metotrexato, observada em 0,5-12% dos pacientes com DR (2,5,15).

Novos medicamentos, como a leflunomida, mifeprenolato e rituximabe, não têm ainda um papel determinado, havendo relatos de benefício em pacientes resistentes (15). Com relação aos anti-TNF (infliximab, etanercept e adalimumab), a controvérsia é maior, pois pequenas séries relatam benefícios, enquanto outras especulam sobre a piora da DPI (15,21).

ESCLERODERMIA

A DPI é a causa principal de morbidade e mortalidade na esclerose sistêmica (ES) e está presente em cerca de 40% dos pacientes. O envolvimento pulmonar se relaciona com anticorpos anti-DNA topoisomerase (anti-Scl 70).

O envolvimento pulmonar pode se manifestar de várias formas, sendo as principais DPI e hipertensão pulmonar, mas podendo ocorrer doença de vias aéreas, fraqueza neuromuscular, restrição extrínseca por comprometimento torácico cutâneo, derrame pleural e pneumotórax (22).

Devido à alta incidência de lesão pulmonar na ES e de sua gravidade, devem ser investigados pacientes com maior risco e ser iniciada a terapêutica apropriada precocemente. No caso das DPIs, os principais exames são a TCAR de tórax e a DLCO; essa última correlaciona-se com a gravidade da doença e o acometimento pela TCAR em relação a outros parâmetros funcionais (1,23).

Na DPI relacionada à ES, os exames funcionais mostram mais frequentemente a redução da DLCO devido à hipertensão pulmonar ou DPI e distúrbio ventilatório restritivo secundário à DPI ou acometimento cutâneo torácico (22). A redução na DLCO tem boa relação com o prognóstico, e o teste cardiopulmonar de esforço e o teste de caminhada de seis minutos têm implicação tanto no diagnóstico da limitação física quanto na avaliação de resposta ao tratamento e previsão de sobrevida (22-24).

Classicamente, os achados tomográficos são de acometimento em vidro fosco e reticulado basal, na parte posterior e justapleural dos pulmões, sem distorção arquitetural, que podem evoluir para fibrose com espessamento intralobular, bronquiectasias/bronquiolectasias de tração e cistos de faveolamento (Figura 3). Na forma de esclerodermia localizada, a TC de tórax mostra faveolamento com maior frequência (3,25). A presença de bronquiectasias de tração indica fibrose, se presente nas áreas de vidro fosco (26). Mais recentemente, ficou bem estabelecido que nem sempre o vidro fosco é indicativo de inflamação ativa, podendo representar fibrose pulmonar abaixo da resolução da TC (26).

A biópsia pulmonar mostra como padrão histológico predominante o de PINE (relacionada com um prognóstico um pouco melhor) e menos frequentemente, de PIU. Outro padrão recentemente descrito na ES é a fibrose centrolobular, representada por uma distribuição peribronquiolar das alterações e relacionadas à broncoaspiração (27,28). Porém, a importância prática da histologia não está definida, devendo restringir-se às apresentações clínicas e tomográficas não habituais e para a suspeita de infecção ou reação medicamentosa.

Os objetivos do tratamento são aumentar a tolerância ao exercício, melhorar a qualidade de vida e prolongar a sobrevida; porém, ainda há falta de estudos controlados. O objetivo primário do tratamento na ES, entretanto, é impedir a progressão da doença; por isso a estabilidade funcional não deve ser considerada uma falha terapêutica (3). A terapia baseia-se em imunossupressores. Os corticosteroides devem ser utilizados com cautela, pois podem se relacionar à crise renal esclerodérmica (23,29).

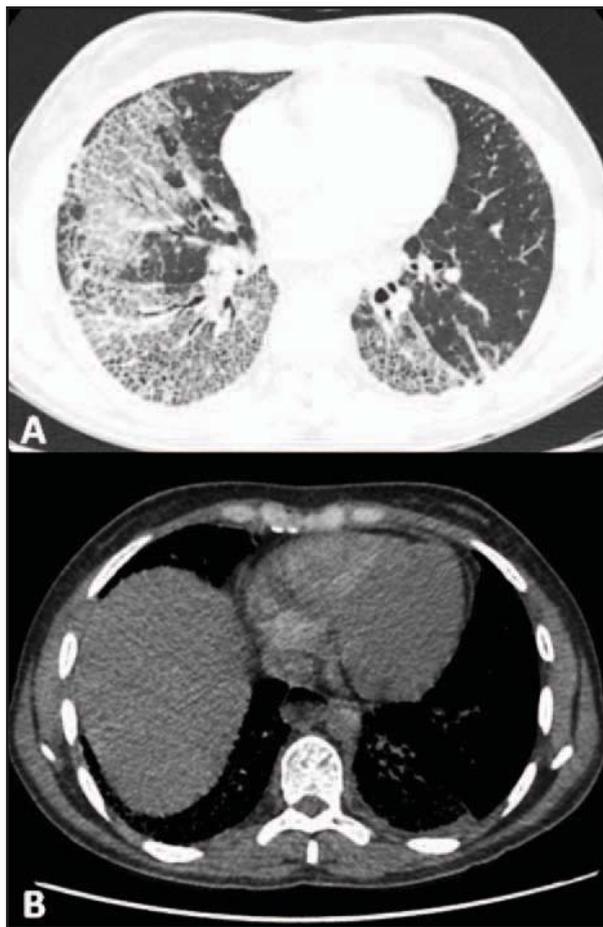


Figura 3 - TCAR de tórax em paciente com esclerose sistêmica (forma limitada). Na janela de parênquima (A), nota-se sinais de fibrose com espessamento intralobular, bronquiectasias e bronquiolectasias de tração e cistos de faveolamento. O corte na janela de mediastino (B) demonstra a ectasia esofágica com nível hidroaéreo em seu interior.

Ainda, o único agente imunossupressor com eficácia demonstrada no tratamento da DPI associada à ES é a ciclofosfamida. Seu uso foi estudado em dois grandes ensaios que mostraram benefícios funcionais modestos, porém significativos (30,31). Um deles avaliou o uso de ciclofosfamida v.o. (2 mg/kg ao dia) vs. placebo em 160 pacientes e encontrou, além da diminuição na redução da CVF nos pacientes tratados, melhora de dispneia, funcionalidade e qualidade de vida, mas com mais efeitos colaterais, como leucopenia e neutropenia (30). Em uma análise de 98 dos 159 pacientes com doença pulmonar esclerodérmica (sendo tratados com ciclofosfamida e placebo, respectivamente, 49 e 42 pacientes) as TCs de tórax foram repetidas depois de 12 meses de tratamento (31). Ao final, o escore de fibrose foi pior no grupo placebo ($p = 0,014$). As diferenças no escore de fibrose inicial e final se correlacionaram significativamente com outros desfechos, incluindo a mudanças em CVF ($p < 0,05$), CPT ($p < 0,05$), escore de dispneia ($p < 0,001$) e espessamento de pele ($p < 0,05$). Contudo, nenhuma diferença foi observada entre os dois grupos com respeito às mudanças no escores para vidro fosco e faveolamento (1,3,31).

Esses achados sugerem que uma maior progressão da inflamação para a fibrose antes do tratamento pode ser indicativa de um processo pró-fibrótico de doença mais rapidamente progressiva, que seria modificada pelo tratamento anti-inflamatório/imunossupressor (3). O pulso mensal com ciclofosfamida i.v. na dose 600 mg/mês foi avaliado em um estudo, mostrando um benefício funcional (na CVF) no grupo tratado (32). Outro estudo recente avaliou o benefício da associação de corticoide à ciclofosfamida, não mostrando melhora (33). Já os estudos com inibidores da endotelina (bosentan) não mostraram benefícios no tratamento da DPI (34). O consenso atual preconiza o tratamento de pacientes com diagnóstico recente, alteração funcional importante ou em progressão; dependendo da evolução, a imunossupressão é mantida por longo prazo.

Entre as novas drogas, as mais promissoras parecem ser o rituximabe e o imatinibe (1,23).

Outro aspecto importante é a associação de dismotilidade esofágica e DPI na ES; assim, uma especial atenção deve ser dada às medidas preventivas de broncoaspiração, com alguns estudos mostrando benefícios funcionais (27,35).

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

No lúpus eritematoso sistêmico (LES), o envolvimento parenquimatoso pulmonar é infrequente. As condições agudas são a pneumonite lúpica (PL) e a hemorragia alveolar difusa (HAD), e deve ser feito o diagnóstico diferencial com processos infecciosos secundários e/ou pneumopatias medicamentosas (36,37).

A PL é uma manifestação grave, afetando 1-12 % dos pacientes (37,38); se apresenta como dispneia, tosse, dor torácica, febre, hemoptise e hipoxemia e pode preceder os sintomas sistêmicos do LES em até 40% dos casos; alguns autores mostram uma associação entre PL e anticorpos anti-SSA/Ro (36,37). A HAD no LES é também rara (~ 2% de incidência) e tem prognóstico reservado, com mortalidade de 7-90% dos indivíduos acometidos (2,39). A HAD deve ser suspeitada na presença de anemia aguda e hemoptoicos e pode ser confirmada por LBA (40). A biópsia cirúrgica pode ser necessária para a exclusão de infecções. O tratamento de ambas as condições envolve o uso de corticosteroides em doses elevadas (metilprednisolona i.v.) e, em casos refratários, com a adição de ciclofosfamida, plasmáfese ou uso de imunoglobulina i.v., além de suporte ventilatório e uso de antibióticos para uma eventual infecção (3,41).

Já a pneumopatia intersticial crônica secundária ao LES é incomum; em uma série de 120 casos, apenas 4% apresentaram sinais desse acometimento (42). Como frequentemente o LES está associado a outras Doenças do Tecido Conjuntivo, especialmente a ES, persiste a dúvida de qual delas é responsável pela lesão intersticial (37). O tratamento deve ser individualizado de acordo com critérios de atividade em exames de imagem, LBA

e/ou biópsia pulmonar e faz-se com corticosteroides, com ou sem associação a imunossupressores, como azatioprina, micofenolato e ciclofosfamida (37).

DOENÇA MISTA DO TECIDO CONECTIVO

A doença mista do tecido conectivo (DMTC) é uma patologia inflamatória sistêmica na qual os pacientes têm uma sobreposição de características clínicas de LES, ES e polimiosite. Os indivíduos tipicamente têm altos títulos de anti-RNP, e o FAN apresenta-se presente em níveis elevados, com padrão pontilhado (2,23).

As principais manifestações respiratórias da DMTC incluem DPI e fibrose pulmonar, em 20-65% dos casos, sendo os padrões de PINE, PIU e pneumonia intersticial linfocítica (PIL) os mais comuns (43). Estudos recentes mostram uma associação entre DPI e refluxo gastroesofágico, sugerindo que a microaspiração crônica tem um papel importante na gênese da fibrose pulmonar (3,43).

Ainda que o prognóstico seja um pouco melhor na DMTC, o comportamento clínico é semelhante ao da ES. Assim como em outras Doenças do Tecido Conjuntivo, não há estudos controlados para embasar o tratamento. Em geral, corticosteroides e imunossupressores são empregados. Doses baixas de corticoides em combinação com azatioprina ou ciclofosfamida são descritas, além de alguns resultados favoráveis da associação de corticoides a clorambucil (2). Finalmente, medidas contra o refluxo gastroesofágico podem ser benéficas no tratamento e devem ser sempre instituídas (3,43).

SÍNDROME DE SJÖGREN

Pacientes com síndrome de Sjögren (SS) podem desenvolver uma variedade de doenças intersticiais, em 8-38% dos indivíduos, estando relacionada à presença de anti-Ro (SS-A), enquanto o nível de gamaglobulina tem correspondência com a atividade da doença (44-46). Os padrões histológicos mais comumente descritos são de PINE, PIU, PIL, bronquiolite folicular, PO e amiloidose difusa (45-47).

A pneumopatia da SS primária deve-se primariamente à infiltração linfocitária, dado corroborado pelo encontro de predomínio linfocitário na patologia e no LBA (46,48). Nesses casos, os achados vão desde hiperplasia linfoide difusa, passando por hiperplasia linfoide peribronquiolar (bronquiolite folicular) e infiltração do interstício alveolar, dando origem ao quadro de PIL (Figura 4) (45).

A hiperplasia linfoide reativa nos pulmões na SS pode envolver difusamente os septos alveolares, característica da PIL, formar folículos linfoides em torno dos bronquíolos com formação de cistos (bronquiolite folicular) ou envolver as diversas regiões onde se distribui o tecido linfático pulmonar (formando nódulos centrolobulares, espessamento septal e nas regiões subpleurais no feixe broncovascular, imitando sarcoidose). O aumento de gânglios é também frequente (3,45,48). A PIL muito raramente sofre

transformação maligna (49). Esses achados têm sido chamados genericamente de “pneumonia intersticial linfóide” em publicações radiológicas. Os cistos são inespecíficos, sem infiltração celular na parede, e tem distribuição peribronquiolar, o que indica que são formados por um mecanismo valvular pela bronquiólite (3,50,51).

A evolução da SS é benigna, com uma taxa de mortalidade se aproximando daquela da população geral e com o tratamento limitando-se ao alívio dos sintomas da “síndrome sicca” (52). No tratamento de pacientes com SS e DPI, usualmente tem sido utilizado corticosteroide isolado. Nos pacientes não responsivos ou com efeitos colaterais, imunossuppressores, como azatioprina e ciclofosfamida, podem ser indicados (44,45). Dentre os medicamentos imunobiológicos, o rituximabe oferece uma expectativa para os casos resistentes (45).

REFERÊNCIAS

- Baldi BG, Pereira CA, Rubin AS, Santana AN, Costa AN, Carvalho CR, et al. Highlights of the Brazilian Thoracic Association guidelines for interstitial lung diseases. *J Bras Pneumol.* 38(3):282-91.
- Antoniou KM, Margaritopoulos G, Economidou F, Siafakas NM. Pivotal clinical dilemmas in collagen vascular diseases associated with interstitial lung involvement. *Eur Respir J.* 2009;33(4):882-96.
- Baldi BG, Pereira CA. Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol.* 2012;38(S2):S1-S133.
- Strange C, Highland KB. Interstitial lung disease in the patient who has connective tissue disease. *Clin Chest Med.* 2004;25(3):549-59, vii.
- Woodhead F, Wells AU, Desai SR. Pulmonary complications of connective tissue diseases. *Clin Chest Med.* 2008;29(1):149-64, vii.
- Cottin V. Interstitial lung disease: are we missing formes frustes of connective tissue disease? *Eur Respir J.* 2006;28(5):893-6.
- Dalakas MC, Hohlfield R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet.* 2003;362(9388):971-82.
- Sultan SM, Isenberg DA. Re-classifying myositis. *Rheumatology (Oxford).* 49(5):831-3.
- Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE, Hartman RP, Decker PA, Schroeder DR, et al. Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(7):1182-5.
- Labirua A, Lundberg IE. Interstitial lung disease and idiopathic inflammatory myopathies: progress and pitfalls. *Curr Opin Rheumatol.* 22(6):633-8.
- Fathi M, Lundberg IE, Tornling G. Pulmonary complications of polymyositis and dermatomyositis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28(4):451-8.
- Kalluri M, Oddis CV. Pulmonary manifestations of the idiopathic inflammatory myopathies. *Clin Chest Med.* 31(3):501-12.
- Bakewell CJ, Raghu G. Polymyositis associated with severe interstitial lung disease: remission after three doses of IV immunoglobulin. *Chest.* 139(2):441-3.
- Gauhar UA, Gaffo AL, Alarcon GS. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28(4):430-40.
- Antin-Ozerkis D, Evans J, Rubinowitz A, Homer RJ, Matthay RA. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Clin Chest Med.* 31(3):451-78.
- Tanaka N, Kim JS, Newell JD, Brown KK, Cool CD, Meehan R, et al. Rheumatoid arthritis-related lung diseases: CT findings. *Radiology.* 2004;232(1):81-91.
- Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB, Fischer A, Fernandez-Perez ER, Solomon J, et al. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease-associated mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 183(3):372-8.
- Lee HK, Kim DS, Yoo B, Seo JB, Rho JY, Colby TV, et al. Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest.* 2005;127(6):2019-27.
- Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, Webb WR, Ryu JH, Van Uden JH, et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 35(6):1322-8.
- Tsuchiya Y, Takayanagi N, Sugiura H, Miyahara Y, Tokunaga D, Kawabata Y, et al. Lung diseases directly associated with rheumatoid arthritis and their relationship to outcome. *Eur Respir J.* 37(6):1411-7.
- Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Symmons DP. Influence of anti-TNF therapy on mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis.* 69(6):1086-91.
- Highland KB, Garin MC, Brown KK. The spectrum of scleroderma lung disease. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28(4):418-29.
- Hant FN, Herpel LB, Silver RM. Pulmonary manifestations of scleroderma and mixed connective tissue disease. *Clin Chest Med.* 31(3):433-49.
- Steen VD. The lung in systemic sclerosis. *J Clin Rheumatol.* 2005;11(1):40-6.
- Goldin JG, Lynch DA, Strollo DC, Suh RD, Schraufnagel DE, Clements PJ, et al. High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease. *Chest.* 2008;134(2):358-67.
- Capobianco J, Grimberg A, Thompson BM, Antunes VB, Jasinowodolinski D, Meirelles GS. Thoracic manifestations

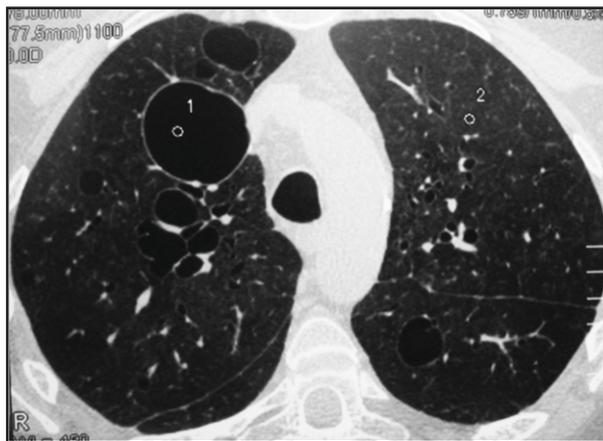


Figura 4 - TCAR de tórax em paciente com síndrome de Sjögren primária. Notam-se diversos cistos de dimensões variadas com distribuição peribroncovascular.

- of collagen vascular diseases. *Radiographics*. 32(1):33-50.
27. de Souza RB, Borges CT, Capelozzi VL, Parra ER, Jatene FB, Kavakama J, et al. Centrilobular fibrosis: an underrecognized pattern in systemic sclerosis. *Respiration*. 2009;77(4):389-97.
 28. de Carvalho ME, Kairalla RA, Capelozzi VL, Deheinzelin D, do Nascimento Saldiva PH, de Carvalho CR. Centrilobular fibrosis: a novel histological pattern of idiopathic interstitial pneumonia. *Pathol Res Pract*. 2002;198(9):577-83.
 29. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med*. 2009;360(19):1989-2003.
 30. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*. 2006;354(25):2655-66.
 31. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Roth MD, Furst DE, Silver RM, et al. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(10):1026-34.
 32. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, Lees B, Newlands P, Goh NS, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2006;54(12):3962-70.
 33. Domiciano DS, Bonfá E, Borges CT, Kairalla RA, Capelozzi VL, Parra E, et al. A long-term prospective randomized controlled study of non-specific interstitial pneumonia (NSIP) treatment in scleroderma. *Clin Rheumatol*. 2001;30(2):223-9.
 34. Seibold JR, Denton CP, Furst DE, Guillevin L, Rubin LJ, Wells A, et al. Randomized, prospective, placebo-controlled trial of bosentan in interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 62(7):2101-8.
 35. Christmann RB, Wells AU, Capelozzi VL, Silver RM. Gastroesophageal reflux incites interstitial lung disease in systemic sclerosis: clinical, radiologic, histopathologic, and treatment evidence. *Semin Arthritis Rheum*. 40(3):241-9.
 36. Memet B, Ginzler EM. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007;28(4):441-50.
 37. Kamen DL, Strange C. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clin Chest Med*. 31(3):479-88.
 38. Raj R, Murin S, Matthay RA, Wiedemann HP. Systemic lupus erythematosus in the intensive care unit. *Crit Care Clin*. 2002;18(4):781-803.
 39. Santos-Ocampo AS, Mandell BF, Fessler BJ. Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: presentation and management. *Chest*. 2000;118(4):1083-90.
 40. Todd DJ, Costenbader KH. Dyspnoea in a young woman with active systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2009;9:777-84.
 41. Pego-Reigosa JM, Medeiros DA, Isenberg DA. Respiratory manifestations of systemic lupus erythematosus: old and new concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23(4):469-80.
 42. Kim EA, Lee KS, Johkoh T, Kim TS, Suh GY, Kwon OJ, et al. Interstitial lung diseases associated with collagen vascular diseases: radiologic and histopathologic findings. *Radiographics*. 2002;22 Spec No:S151-65.
 43. Fagundes MN, Caleiro MT, Navarro-Rodriguez T, Baldi BG, Kavakama J, Salge JM, et al. Esophageal involvement and interstitial lung disease in mixed connective tissue disease. *Respir Med*. 2009;103(6):854-60.
 44. Parke AL. Pulmonary manifestations of primary Sjogren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008;34(4):907-20, viii.
 45. Kokosi M, Riemer EC, Highland KB. Pulmonary involvement in Sjogren syndrome. *Clin Chest Med*. 31(3):489-500.
 46. Deheinzelin D, Capelozzi VL, Kairalla RA, Barbas Filho JV, Saldiva PH, de Carvalho CR. Interstitial lung disease in primary Sjogren's syndrome. Clinical-pathological evaluation and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(3 Pt 1):794-9.
 47. Ito I, Nagai S, Kitaichi M, Nicholson AG, Johkoh T, Noma S. Pulmonary manifestations of primary Sjogren's syndrome: a clinical, radiologic, and pathologic study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(6):632-8.
 48. Papiris SA, Tsonis IA, Moutsopoulos HM. Sjogren's Syndrome. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007;28(4):459-71.
 49. Cha SI, Fessler MB, Cool CD, Schwarz MI, Brown KK. Lymphoid interstitial pneumonia: clinical features, associations and prognosis. *Eur Respir J*. 2006;28(2):364-9.
 50. Silva CI, Flindt JD, Levy RD, Muller NL. Diffuse lung cysts in lymphoid interstitial pneumonia: high resolution CT and pathologic findings. *J Thorac Imaging*. 2006;21(6):241-4.
 51. Hayashi S, Tanaka M, Kobayashi H, Nakazono T, Satoh T, Fukuno Y, et al. High-resolution computed tomography characterization of interstitial lung diseases in polymyositis/dermatomyositis. *J Rheumatol*. 2008;35(2):260-9.
 52. Fox RI. Sjogren's syndrome. *Lancet*. 2005;366(9482):321-31.

Artigo original

Fibrose Pulmonar Idiopática: Uma Atualização

Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Update

Leticia Kawano-Dourado¹, Ronaldo A. Kairalla¹, Carlos R. R. Carvalho¹

RESUMO

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma das doenças pulmonares intersticiais mais comuns. Tem caráter crônico, progressivo, restringe-se ao pulmão e é de causa desconhecida, acometendo preferencialmente adultos a partir da meia idade.

A FPI é uma entidade nosológica distinta; histologicamente, se manifesta no padrão de pneumonia intersticial usual (PIU). Na presença de achados típicos do padrão PIU tomográfico, a TCAR de tórax tem elevada acurácia em predizer o achado histológico de PIU e, nesses casos, o achado tomográfico típico é suficiente para o diagnóstico de FPI dentro de um contexto clínico adequado.

Em relação ao tratamento, a necessidade de diferenciação da FPI dentre as outras doenças intersticiais pulmonares vem crescendo devido ao fato de recentes evidências mostrarem um aumento de mortalidade e hospitalizações naqueles pacientes com FPI tratados com azatioprina e prednisona. Além disso, novas drogas antifibróticas de uso restrito na FPI estão surgindo.

Descritores: Fibrose pulmonar idiopática/diagnóstico; Fibrose pulmonar idiopática/fisiopatologia; Fibrose pulmonar idiopática/terapia.

ABSTRACT

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is one of the most common idiopathic interstitial pneumonias. It is defined as a specific form of chronic, progressive fibrosing interstitial pneumonia of unknown cause, occurring primarily in older adults and limited to the lungs.

Considered a distinct clinical entity, IPF is associated with the usual interstitial pneumonia (UIP) histological pattern. The finding of a UIP pattern on HRCT scans is highly predictive of a finding of a UIP pattern on surgical lung biopsy and is sufficient to make the diagnosis of IPF, given the appropriate clinical context.

Regarding treatment, there is a growing need to differentiate between IPF and other idiopathic interstitial pneumonias. Recent evidence suggests that the use of azathioprine and prednisone worsens outcomes in patients with IPF and is therefore not advisable. In addition, there are new antifibrotic drugs that might be useful in the treatment of IPF, although their use is still restricted.

Keywords: Idiopathic pulmonary fibrosis/diagnosis; Idiopathic pulmonary fibrosis/physiopathology; Idiopathic pulmonary fibrosis/therapy.

1. Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (SP) Brasil. Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Leticia Kawano-Dourado. Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, Cerqueira Cesar, CEP: 05403-900, São Paulo, SP, Brasil. Tel: 55 11 2661-5695. Email: leticiakawano@hotmail.com.

INTRODUÇÃO

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma das doenças pulmonares intersticiais mais comuns (1). Tem caráter crônico, progressivo, restringe-se ao pulmão e é de causa desconhecida, acometendo preferencialmente adultos a partir da meia idade — idade média ao diagnóstico de 66 anos, variando de 55 a 75 anos (2,3). Histologicamente se manifesta no padrão de pneumonia intersticial usual (PIU), e esse padrão histológico pode ser inferido a partir de achados radiográficos típicos em muitos casos (4).

Na presente atualização, revisamos o tema, focando em aspectos referentes ao diagnóstico e nos debates recentes sobre o tratamento da FPI.

EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO

Trata-se de uma doença que predomina no sexo masculino, na proporção de 1,5-1,7:1,0, e sua frequência aumenta com a idade, raramente acometendo indivíduos com idade inferior a 40 anos (1,5).

Os fatores de risco ambientais mais significativos relacionados ao desenvolvimento da FPI são tabagismo e exposição à poeira de metais (1).

A transmissão genética da doença é identificada em torno de 5% dos casos (2,5).

A incidência de FPI está em torno de 4,6-16,3 casos /100.000 habitantes, e a prevalência, em 13-20 casos/100.000 habitantes.

QUADRO CLÍNICO

Os sintomas comumente associados à FPI são inespecíficos: tosse seca e dispneia progressiva. Muitas vezes, esses sintomas são negligenciados por anos, sendo atribuídos ao próprio processo de envelhecimento ou a outras comorbidades (por exemplo, tabagismo e DPOC). O tempo entre o aparecimento de sintomas e o diagnóstico varia de meses a anos, tendo em vista o caráter inespecífico e indolente de progressão dos sintomas de modo geral.

No exame físico, observam-se estertores do tipo Velcro nas bases pulmonares em até 90% dos pacientes, e o baqueteamento digital pode ser observado em 30-40%, em geral, indicando um pior prognóstico (6). Sinais de hipertensão pulmonar também podem estar presentes em fases mais avançadas da doença.

DEFINIÇÃO DO PADRÃO PIU

O padrão PIU é um dos vários padrões histológicos relacionados às pneumopatias intersticiais idiopáticas (7) e pode ser encontrado em outras doenças, como na pneumonia de hipersensibilidade (PH) crônica, asbestose, colagenoses e toxicidade de drogas. O padrão PIU é o correspondente histológico da FPI, quando descartadas outras etiologias (2,3,7). O padrão histológico de PIU acomete mais intensamente as regiões subpleurais e a periferia do lóbulo pulmonar secundário e se caracteriza por heterogeneidade temporal — presença

de fibrose plenamente constituída e fibrose jovem (focos fibroblásticos de localização mural) —; heterogeneidade espacial (do inglês *patchwork*) — áreas de parênquima preservado em transição abrupta com áreas de fibrose —; e distorção arquitetural — áreas de faveolamento histológico e/ou cicatrizes. O infiltrado inflamatório pode estar presente, mas em pequena quantidade, e está geralmente relacionado a áreas de faveolamento (4).

O padrão histológico de PIU é de tal modo típico que, em boa parte dos casos, é possível prevêê-lo com elevada acurácia através da TCAR quando há a presença de achados típicos, como demonstrado na Figura 1 (8,9). O achado tomográfico de maior capacidade de prever o padrão PIU histológico é o faveolamento (10). Esses achados tomográficos típicos podem também ser referidos como “padrão PIU”, tendo em vista a sua elevadíssima acurácia em prever a histologia (11). No entanto, vale ressaltar que é possível haver um padrão histológico de PIU sem achados típicos na TCAR, principalmente em doença incipiente (3).



Figura 1 - TCAR de tórax evidenciando faveolamento e discreto reticulado com predomínio subpleural e em bases e mínimo vidro fosco. Diagnóstico de fibrose pulmonar idiopática, com padrão tomográfico de pneumonia intersticial usual.

DIAGNÓSTICO DE FPI

O diagnóstico da FPI é um diagnóstico de exclusão. É preciso excluir outras causas de doença pulmonar intersticial que se associam ao padrão PIU, como aquelas associadas a exposições ambientais (asbestose e PH crônica), doenças sistêmicas e toxicidade de drogas.

Diante da suspeita de FPI, recomenda-se a dosagem de um painel amplo de autoanticorpos à procura de colagenoses que podem ter manifestação predominantemente pulmonar, como artrite reumatoide, esclerodermia sine escleroderma, síndrome antissintetase e as conectivopatias não diferenciadas no pulmão dominante. Baixos títulos de FAN e de fator reumatoide podem ser observados em casos de FPI e não devem ser valorizados dentro de um contexto clínico que não sugira colagenose (2).

Uma história de exposição ambiental e/ou a drogas também se impõe nesse processo diagnóstico.

O ponto de partida em direção à confirmação do diagnóstico de FPI é a TCAR do tórax. A ausência de achados tomográficos inconsistentes (Quadro 1), associada à presença de achados típicos — faveolamento, com ou sem bronquiolectasias de tração, associado a reticulado de predomínio basal periférico (Figura 1) — tem elevada acurácia em predizer o padrão PIU na biópsia a céu aberto e, dentro de um contexto clínico apropriado, apenas a TCAR é suficiente para fazer o diagnóstico de FPI (2,3).

Quadro 1 - Achados tomográficos inconsistentes com o padrão de pneumonia intersticial usual.^a

Achados inconsistentes com PIU (presença de qualquer um deles)

- Predomínio em campos médios ou superiores
- Predomínio peribroncovascular
- Vidro fosco em maior proporção que reticulado
- Micronódulos profusos
- Cistos fora de áreas de fibrose
- Atenuação em mosaico e aprisionamento aéreo na expiração
- Áreas de consolidação

PIU: pneumonia intersticial usual.

^aAdaptado de American Thoracic Society (3).

Quando biopsiar?

Quando não há condições de diagnóstico através de achados tomográficos típicos de PIU, a amostragem histológica deve ser considerada para fins diagnósticos. Por exemplo, a presença isolada de reticulado periférico e basal na ausência de faveolamento não permite afirmar o diagnóstico de FPI sem a amostragem histológica.

Além disso, a presença de alterações tomográficas inconsistentes (Quadro 1) aumenta a possibilidade de outros diagnósticos, devendo determinar o prosseguimento da investigação diagnóstica com amostragem histológica.

Qual a melhor abordagem: biópsia pulmonar a céu aberto ou biópsia transbrônquica?

A biópsia transbrônquica apresenta baixo rendimento nos casos de suspeita de PIU, tendo em vista o caráter periférico das lesões e a necessidade de uma amostra com maior representatividade do parênquima para a detecção dos achados histológicos que compõem o padrão histológico de PIU (2). Dessa forma, na ausência de limitação clínica funcional que contraindique o procedimento, a biópsia pulmonar a céu aberto é o procedimento diagnóstico de escolha.

Achados sugestivos de FPI podem ser observados ocasionalmente na biópsia transbrônquica (focos fibroblásticos intramurais e fibrose plenamente cons-

tituída); no entanto, não justificam o uso da broncoscopia com biópsia como propedêutica diagnóstica de eleição nos casos de suspeita de FPI (4). A LBA terá maior utilidade em se descartar FPI caso seja detectada linfocitose acima de 30%, achado não observado em FPI, mas observado em outros diagnósticos diferenciais, como PH ou colagenose (12).

Como interpretar o conjunto de achados de TCAR e biópsia?

Aqui iremos abordar todos os outros casos em que não foi possível um diagnóstico a partir da TCAR, ou seja, que necessitaram de biópsia pulmonar a céu aberto já que não apresentavam padrão PIU tomográfico.

Uma vez indicada a biópsia pulmonar, a melhor forma de interpretação de dados e definição do diagnóstico de FPI é em ambiente multidisciplinar envolvendo pneumologistas, radiologistas e patologistas. A maior importância da discussão multidisciplinar ocorre nos casos cujos achados de TCAR e de histologia são discordantes. Nos casos em que a discussão multidisciplinar não é possível, é recomendável referenciar esses pacientes para centros especializados, inclusive como oportunidade para sua inclusão em estudos clínicos multicêntricos com drogas para o tratamento de FPI que estão em andamento atualmente no mundo, sendo que alguns centros brasileiros participam desses estudos.

Diante de um caso em que se descartou a presença de autoanticorpos e a história clínica não aponta para outras causas de PIU, a combinação de achados tomográficos e achados histológicos pode culminar em três categorias diagnósticas de FPI:

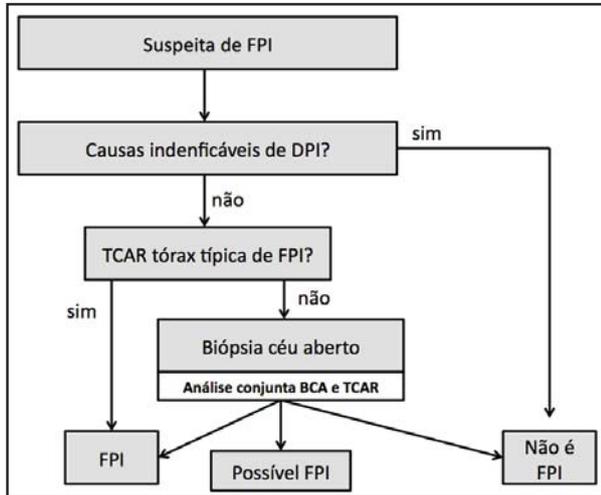
1. Biópsia pulmonar a céu aberto evidenciando PIU. O achado histológico de PIU tem grande força diagnóstica; portanto, se a biópsia pulmonar a céu aberto mostra um padrão inequívoco de PIU, **o diagnóstico é FPI**. A exceção a essa regra ocorre se houver achados radiológicos inconsistentes (Quadro 1) na TCAR. Nesse caso, o correto é se referir ao caso como **possível FPI**. Nessa situação, é fundamental a abordagem multidisciplinar para se considerar outras possibilidades diagnósticas — viés de amostragem da biópsia vs. FPI com achados tomográficos atípicos.

2. Biópsia pulmonar a céu aberto evidenciando que definitivamente não é PIU. Nesses casos, mesmo que a TCAR tenha achados sugestivos de FPI, **o diagnóstico não é FPI**.

3. TCAR de tórax mostrando achados sugestivos, como reticulado periférico e basal, mas ausência de faveolamento. A biópsia pulmonar a céu aberto evidencia fibrose não classificável (presença de fibrose difusa ou focal, com ou sem inflamação associada). Nesse caso, o melhor diagnóstico é de **possível FPI**. No entanto, o próprio consenso sobre FPI reconhece que nesse contexto tomográfico de achados sugestivos mas não típicos, caso haja a presença de dois dos três critérios histológicos para PIU, pode-se então chamar esse caso de FPI (3).

Dessa forma, observamos que o diagnóstico da FPI pode ser realizado apenas através da TCAR em alguns casos e, em outros casos, haverá a necessidade de integração do conjunto de achados tomográficos e histológicos (Figura 2)

Figura 2 - Algoritmo diagnóstico na fibrose pulmonar idiopática.^a



FPI: fibrose pulmonar idiopática; DPI: Doença pulmonar intersticial; e BCA: Biópsia a céu aberto.

^aAdaptado de American Thoracic Society (3).

PATOGÊNESE, HISTÓRIA NATURAL E PROGNÓSTICO

A teoria atual de patogênese da PIU é de que fatores ambientais (por exemplo, vírus, tabagismo e microaspiração) levam a lesão de células epiteliais alveolares, desencadeando a cascata fibrogênica em indivíduos suscetíveis (5). O dano localizado ao epitélio alveolar, em indivíduos predispostos, leva a exsudação de fibrina, quimiotaxia de fibroblastos e diferenciação em miofibroblastos, causando um progressivo remodelamento pulmonar à custa de substituição do parênquima pulmonar normal por fibrose (5).

A evolução clínica da FPI é heterogênea, parecendo haver diferentes fenótipos da doença. Os pacientes apresentam distúrbio ventilatório restritivo e DLCO reduzida em graus variados ao diagnóstico. A mediana de sobrevida é de 2,5-3,5 anos após o diagnóstico (5). Apresentam um pior prognóstico pacientes com idade acima de 70 anos, com história de tabagismo, baixo índice de massa corpórea e com presença de hipertensão pulmonar e comprometimento funcional significativo.

Do ponto de vista clínico, os pacientes podem se apresentar em três diferentes fenótipos:

1. Progressão lenta a estabilidade: a partir de grupos placebos de grandes estudos clínicos em FPI, observou-se que a perda média de CVF em um ano nesses pacientes varia de 0,13-0,21 L (6).

2. Variante acelerada: geralmente são tabagistas e progredem em maior velocidade que o grupo anterior (13).

3. Exacerbadores, cuja doença, que vinha em progressão lenta a estabilidade, apresenta surtos de piora aguda/subaguda (14).

TRATAMENTO

Baseada na antiga hipótese de alveolite (lesão inflamatória) como mecanismo fisiopatogênico da FPI, drogas anti-inflamatórias, como corticoides e imunossuppressores, foram propostas como tratamento da FPI. No entanto, não havia nenhum ensaio clínico controlado capaz de demonstrar a eficácia desses fármacos até a recente divulgação da análise interina de dados de um estudo (15). Essa análise de dados culminou na interrupção do braço do estudo de terapia tripla (azatioprina, prednisona e N-acetilcisteína) devido ao aumento significativo na mortalidade e hospitalização naquele grupo. O estudo segue com dois braços: N-acetilcisteína vs. placebo, ainda sem resultados sobre o efeito da N-acetilcisteína isolada na FPI (15). Portanto, para o momento, os resultados preliminares do estudo citado, publicados em outubro de 2011, assinalam o fim da combinação de azatioprina e prednisona na FPI e reforçam a recomendação pelo não uso de imunossuppressores em geral associados a corticoides como tratamento da FPI (3).

Drogas antifibróticas

Atualmente estão sendo testadas drogas antifibróticas, como pirfenidona e nintedanibe (BIBF 1120), Esse último sendo um inibidor múltiplo de tirosinoquinase, avaliado em um estudo de fase II que mostrou que, na dose de 150 mg duas vezes ao dia, comparado ao uso de placebo, houve um menor declínio da função pulmonar e um menor número de exacerbações (2). Os resultados animadores da fase II daquele estudo levaram a dois estudos de fase III que estão em andamento. A pirfenidona, uma molécula sintética com ação antioxidante, antifibrótica e anti-inflamatória, também vem sendo testada, e a maioria dos estudos mostra uma redução de queda de CVF com a dose de 1.200 mg/dia. No entanto, o *Food and Drug Administration* ainda não liberou a droga para uso nos EUA, aguardando os resultados finais de um grande estudo que está em curso. Na Europa, Japão, China e Índia, a pirfenidona já foi liberada para o tratamento da FPI leve a moderada.

Varfarina

Um estudo realizado no Japão, com uma série de limitações, sugeriu um efeito benéfico da varfarina na FPI. No entanto, outro estudo comparando varfarina vs. placebo na FPI foi interrompido em dezembro de 2011 devido à ineficácia da varfarina e a seus maiores riscos potenciais (16).

Miscelânea

Várias outras drogas testadas não mostraram benefícios significativos ou derivaram de estudos com importantes limitações metodológicas, de forma que

não são recomendadas atualmente no tratamento da FPI os seguintes medicamentos: sildenafil, bosentan, etanercept, IFN- γ -1b, ciclosporina A e imatinibe (3).

Exacerbações

Descartada uma etiologia infecciosa, as exacerbações da FPI devem ser tratadas com corticoides (3).

Comorbidades

Ainda não está totalmente estabelecido o real papel de determinadas comorbidades em relação à progressão da FPI, a citar: refluxo gastroesofágico, síndrome da apneia obstrutiva do sono, insuficiência cardíaca e insuficiência coronariana; no entanto, dado o potencial risco de manutenção de um estímulo agressor no parênquima pulmonar associado ao fato de que muitas dessas comorbidades também se manifestam com dispneia, tosse e limitação funcional, sugere-se abordar todas essas comorbidades durante o manejo de pacientes com FPI.

Tratamento de sintomas

Tosse

Alguns pacientes respondem bem à talidomida e corticoides (prednisona 40-60 mg/dia). A otimização de medidas antirrefluxo é também necessária.

Dispneia

Além do uso de oxigenoterapia naqueles pacientes com hipoxemia, o uso de morfina em doses baixas (máximo de 20 mg/dia) mostrou-se eficaz no alívio da dispneia em um pequeno estudo observacional. Outros fatores importantes a serem abordados capazes de influenciar a percepção de dispneia e limitação funcional são ansiedade e depressão, que devem ser abordadas sistematicamente nesses pacientes (2).

Transplante pulmonar

O transplante pulmonar é a única terapia capaz de prolongar a sobrevida na FPI avançada. Os pacientes com diagnóstico de FPI devem ser encaminhados precocemente para avaliação para transplante pulmonar (2).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A FPI é uma doença de causa desconhecida, restrita aos pulmões e, na sua grande maioria, de curso progressivo. Caracteriza-se pelo padrão histológico de PIU. Seu diagnóstico baseia-se em achados na TCAR de tórax e, em alguns casos, há a necessidade de confirmação histológica. O tratamento da FPI está em evolução, e novas drogas antifibróticas vêm sendo estudadas. O encaminhamento precoce ao transplante pulmonar é fundamental no manejo desses pacientes.

REFERÊNCIAS

- Meltzer EB, Noble PW. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. In: Fishman's Pulmonary Disease and Disorders. 4a edição. 2008, p. 1143-60.
- Comissão de Doenças Intersticiais, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. J Bras Pneumol. 2012;38(Suppl 2):S1-S133.
- American Thoracic Society; An Official ATS / ERS / JRS / ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183:788-824.
- Katzenstein AL, Mukhopadhyay S, Myers JL. Diagnosis of usual interstitial pneumonia and distinction from other fibrosing interstitial lung diseases. Human Pathol 2008; 39:1275-94.
- King Jr TE, Pardo A, Selman M. Lancet 2011; 378:1949-61
- Ley B, Collard HR, King TE Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2011; 183 (4): 431-40.
- Visscher DW, Myers JL. Histologic Spectrum of Idiopathic Interstitial Pneumonias. Proc Am Thorac Soc, 2006. (3): 322-29
- Schmidt SL, Sundaram B, Flaherty KR. Diagnosing fibrotic lung disease: when is high-resolution computed tomography sufficient to make a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis? Respirology. 2009;14(7):934-9.
- Souza CA, Müller NL, Flint J, Wright JL, Churg A. Idiopathic pulmonary fibrosis: spectrum of high-resolution CT findings. AJR Am J Roentgenol. 2005;185(6):1531-9.
- Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV, Ichikado K, Suga M, Taniguchi H, et al. Computed tomography findings in pathological usual interstitial pneumonia: relationship to survival. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 367-368
- Raghu G, Margeto YN, Lockhart D, Schmidt RA, Wood DE, Godwin JD. The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease: A prospective study. Chest 1999;116:1168-1174.
- Ohshimo S, Bonella F, Cui A, Beume M, Kohno N, Guzman J, et al. Significance of bronchoalveolar lavage for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2009;179(11):1043-7.
- Selman M, Carrillo G, Estrada A, et al. Accelerated variant of idiopathic pulmonary fibrosis: clinical behavior and gene expression pattern. PloS One 2007; 2: e482.
- Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176: 636-43.
- Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. NEJM 2012; 366:1968-77.
- IPFnet [homepage on the Internet]. Durham: Duke University. [cited 2012 Nov 12]. Clinical Trials. Available from: <https://www.ipfnet.org/clinical-trials>

Artigo original

Aspectos Tomográficos das Doenças Pulmonares Fibrosantes

Tomographic Findings in Fibrotic Lung Diseases

Rodrigo C. Chate^{1,2}, Marcelo B. de G. Funari^{3,4}

RESUMO

O objetivo desta revisão foi detalhar os aspectos tomográficos da fibrose pulmonar idiopática e da pneumonia intersticial não específica, que representam as duas pneumonias intersticiais idiopáticas mais frequentes e estão entre as mais importantes doenças pulmonares fibrosantes. A diferenciação entre essas duas entidades tem extrema relevância na prática clínica, tendo em vista que o prognóstico associado a cada uma delas é muito distinto. Outras doenças pulmonares fibrosantes, como por exemplo, a pneumonia de hipersensibilidade crônica e o estágio final da sarcoidose, não serão discutidas nesta revisão.

A fibrose pulmonar idiopática, cujo padrão morfológico é a pneumonia intersticial usual, tem sido cada vez mais reconhecida como uma doença altamente complexa, que se caracteriza por um prognóstico bastante pobre, com sobrevida média de 3-5 anos a partir de seu diagnóstico. Nesse contexto, torna-se evidente a necessidade de se firmar um diagnóstico preciso e manejar adequadamente os pacientes.

A TCAR representa uma ferramenta fundamental para o diagnóstico e acompanhamento dos pacientes com fibrose pulmonar idiopática. Diante das características de imagem típicas da doença, é possível estabelecer-se o diagnóstico de fibrose pulmonar idiopática, com alto grau de confiança, mediante a correlação clínico-radiológica, sem necessidade de comprovação histológica.

Descritores: Pneumonias intersticiais idiopáticas/radiografia; Pneumonias intersticiais idiopáticas/diagnóstico; Tomografia.

ABSTRACT

Abstract

The purpose of this review is to describe the tomographic findings in idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia, which are the two most common idiopathic interstitial pneumonias, as well as two of the most important fibrotic lung diseases. The distinction between these two entities is of great clinical relevance, because their prognoses are substantially different. Other fibrotic lung diseases, including chronic hypersensitivity pneumonia and sarcoidosis, will not be addressed in this review.

Idiopathic pulmonary fibrosis, represented by the morphologic pattern of usual interstitial pneumonia, has recently come to be recognized as an extremely complex disease, characterized by an extremely poor prognosis, with a median survival of 3-5 years after diagnosis. In this context, there is an obvious need for an accurate diagnosis and adequate management of patients diagnosed with the disease.

The use of HRCT is an important tool for the diagnosis and follow-up of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. The diagnosis can be established on the basis of HRCT findings and clinical features that are typical of the disease, obviating the need for surgical biopsy.

Keywords: Idiopathic interstitial pneumonias/radiography; Idiopathic interstitial pneumonias/diagnosis; Tomography.

1. Serviço de Radiologia Torácica e Cardíaca, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo (SP) Brasil.

2. Serviço de Radiologia. Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

3. Departamento de Imagem, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo (SP) Brasil.

4. Serviço de Radiologia Torácica. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Rodrigo Caruso Chate. RHospital Israelita Albert Einstein, Departamento de Imagem. Av. Albert Einstein, 627, 4º andar, Morumbi, CEP: 05651-901, São Paulo, SP, Brasil. Tel: 55 11 2151-2452. E-mail: rodrigo.chate@gmail.com.

FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA

De acordo com a definição atual, a fibrose pulmonar idiopática (FPI) é um tipo de pneumonia intersticial crônica fibrosante de causa desconhecida, não associada a doença sistêmica (acometimento pulmonar exclusivo), representada histologicamente pelo padrão de pneumonia intersticial usual (PIU). O estabelecimento do diagnóstico clínico de FPI, diante de um padrão radiológico-histopatológico compatível com PIU, requer a exclusão de causas conhecidas de doença pulmonar intersticial que possam cursar com esse padrão (por exemplo, toxicidade de drogas, exposições ambientais e doenças do colágeno), assim como a presença de anormalidades condizentes na prova de função pulmonar, que tipicamente revela um padrão restritivo e/ou prejuízo da troca gasosa (1).

As principais características da FPI na radiografia de tórax são opacidades reticulares com predomínio periférico e basal, frequentemente acompanhadas de sinais de faveolamento e perda de volume dos lobos pulmonares inferiores (2,3). Em pacientes com FPI que também apresentam enfisema nos lobos superiores, o volume dos pulmões pode parecer normal ou até mesmo aumentado, dificultando a interpretação da radiografia e a percepção da doença fibrosante. Vale dizer ainda que, ocasionalmente, a radiografia de tórax pode ser normal em pacientes com FPI (1).

Nos dias atuais, é de extrema importância estar familiarizado com o padrão de PIU na TCAR, sabendo reconhecer suas principais características de imagem, tendo em vista que existe embasamento na literatura recente que permite estabelecer o diagnóstico de FPI, com alto grau de confiança, mediante a correlação clínico-radiológica, sem necessidade de comprovação histológica (4). Da mesma forma, o conhecimento dos achados tomográficos que tornam o diagnóstico de PIU/FPI pouco provável é igualmente importante, uma vez que esses acabam por favorecer outras doenças intersticiais dentro do diagnóstico diferencial, como, por exemplo, pneumonia intersticial não específica (PINE) ou pneumonia de hipersensibilidade (PH) crônica.

Tipicamente, a PIU caracteriza-se na TCAR por opacidades reticulares com distribuição periférica e basal bilateral, frequentemente associadas a bronquiectasias e bronquiolectasias de tração, bem como cistos de faveolamento dispostos em camadas nas regiões subpleurais, como pode ser visto na Figura 1 (1,5). Embora opacidades em vidro fosco sejam relativamente comuns na PIU, via de regra são menos extensas comparativamente às opacidades reticulares (Figura 2). A distorção arquitetural e a redução volumétrica pulmonar constituem outras características da PIU na TCAR, sendo mais uma vez predominantes nos lobos inferiores. Os cistos de faveolamento na PIU usualmente demonstram um discreto aumento de suas dimensões de forma progressiva nos exames tomográficos seriados (6).

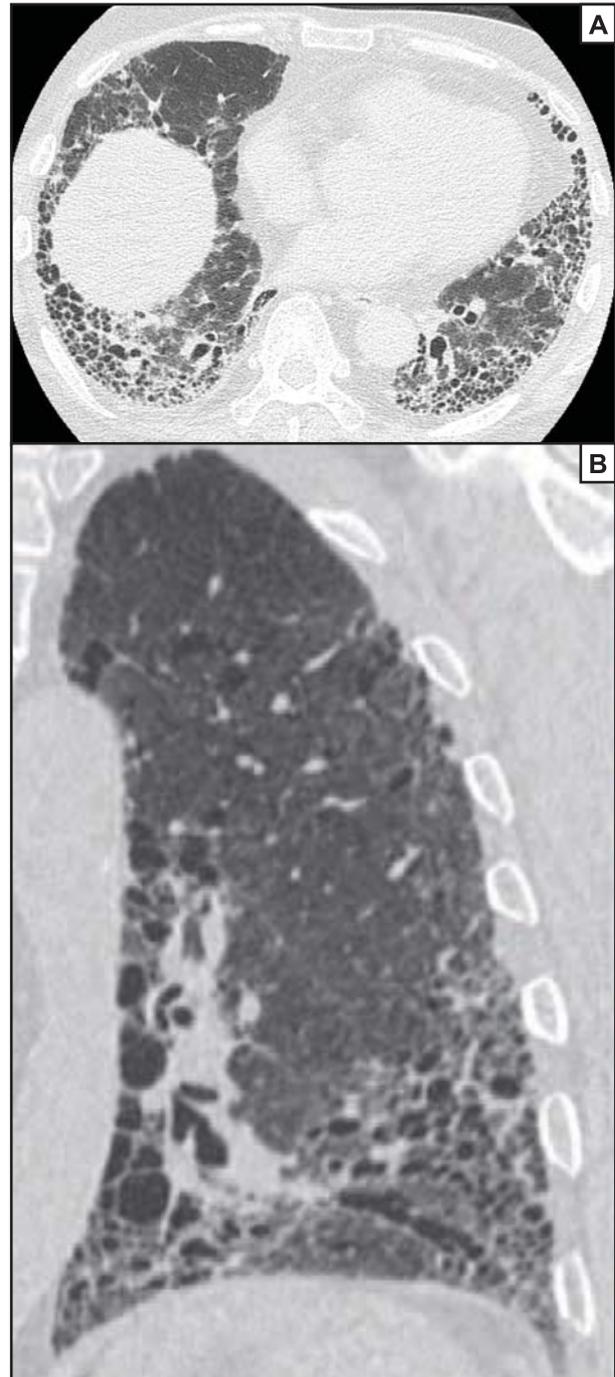


Figura 1 - Pneumonia intersticial usual. Em A, imagem axial de TCAR no plano das bases pulmonares demonstrando opacidades reticulares, bronquiectasias/bronquiolectasias de tração e cistos de faveolamento com distribuição subpleural bilateralmente. Em B, detalhe do pulmão esquerdo em reformatação coronal de TC de tórax revelando o característico predomínio periférico e basal das alterações intersticiais. Paciente do sexo masculino, 68 anos, com diagnóstico clínico de fibrose pulmonar idiopática.

Micronódulos, atenuação em mosaico do parênquima pulmonar, aprisionamento aéreo, opacidades em vidro fosco relativamente extensas, focos de consolidação alveolar, ausência de faveolamento significativo e uma distribuição predominantemente peribroncovascular das alterações, por sua vez, são achados

tomográficos que favorecem o diagnóstico de outras pneumonias intersticiais em detrimento do de PIU (5).



Figura 2 - Pneumonia intersticial usual. Imagem axial de TCAR das bases pulmonares evidenciando reticulado, bronquiectasias/bronquiolectasias de tração e cistos de faveolamento nos lobos inferiores, predominando nas regiões periféricas. Notam-se também discretas opacidades em vidro fosco bilaterais, porém menos extensas que o reticulado e os cistos de faveolamento. Paciente do sexo masculino, 74 anos, portador de fibrose pulmonar idiopática.

O diagnóstico radiológico de PIU com base nas suas principais características na TCAR, quando sugerido com alto grau de confiança pelo radiologista, frequentemente está correto (5). Autores de diversos estudos retrospectivos (7-11) encontraram valores preditivos positivos do diagnóstico de PIU na TCAR em 70-100%, atingindo 95-100% quando feito com alto grau de confiança. Deve-se ressaltar, é claro, que tais estudos contaram com a participação de radiologistas torácicos extremamente capacitados e experientes, o que certamente contribuiu para a alta performance alcançada pela TCAR.

Nesses mesmos estudos, de forma bastante interessante, um diagnóstico radiológico de PIU não foi sugerido com confiança, baseado nos achados da TCAR, em 25-50% dos casos cujas características histopatológicas das amostras de tecido obtidas por biópsia a céu aberto eram compatíveis com PIU. A ausência dos achados tomográficos típicos, particularmente de faveolamento subpleural, pode tornar difícil o diagnóstico radiológico com confiança.

Devido à alta acurácia da TCAR nos casos que exibem as típicas características de imagem de PIU/FPI, tal diagnóstico pode ser estabelecido em associação com os dados clínicos e da prova de função pulmonar, tornando dispensável a biópsia cirúrgica e a consequente comprovação histopatológica (4,5). Por outro lado, alguns pacientes com PIU não apresentam todas as características típicas na TCAR, às vezes sobrepondo achados que são mais frequentes na PINE, necessitando, então, de comprovação histopatológica.

A FPI pode apresentar complicações importantes no curso da doença, incluindo diversas infecções pulmonares (por vezes relacionadas às terapias imunossu-

pressoras), desenvolvimento de carcinomas pulmonares (observados em 10-15% dos casos, predominando nos lobos inferiores/regiões com fibrose) e episódios de exacerbação aguda da doença, nos quais os pacientes apresentam uma deterioração clínica importante num curto intervalo de tempo, com piora de tosse e dispnéia, demonstrando opacidades em vidro fosco difusas ou predominantemente periféricas na TCAR, sobrepostas aos característicos achados de fibrose intersticial crônica. Do ponto de vista clínico, os episódios de exacerbação aguda da FPI devem ser diferenciados de quadros infecciosos pulmonares, como por exemplo, de etiologia viral (5).

PINE

A PINE é um padrão histológico caracterizado por espessamento dos septos alveolares devido a inflamação e/ou fibrose. Diferentemente do que ocorre na PIU, as alterações intersticiais na PINE são tipicamente homogêneas espacial e temporalmente, uma característica utilizada na distinção entre as duas entidades. Do ponto de vista clínico, a diferenciação entre PIU e PINE é de extrema importância em função de seus diferentes prognósticos, de forma geral substancialmente melhor na última (5).

A PINE é classificada em dois subgrupos de acordo com a proporção entre inflamação e fibrose na análise histológica: pacientes com predomínio de inflamação (PINE celular) apresentam um melhor prognóstico do que aqueles com fibrose predominante (PINE fibrótica) (12).

A radiografia de tórax de pacientes com PINE frequentemente revela opacidades mal definidas, por vezes reticulares, com distribuição bilateral, relativamente simétrica, predominando nos campos pulmonares inferiores (1).

Ainda do ponto de vista de imagem, o principal achado da PINE na TCAR são as opacidades em vidro fosco, usualmente com predomínio nas bases, como mostra a Figura 3 (1). Analisando-se um total de 85 casos de três estudos (13-15), as opacidades em vidro fosco foram a anormalidade predominante na maioria dos pacientes, sendo ainda o único achado em aproximadamente um terço dos casos. Em relação à distribuição das alterações no eixo axial dos pulmões, as opacidades em vidro fosco costumam ser mais intensas nas regiões periféricas, embora o envolvimento do parênquima também possa ser peribroncovascular, ou ainda em ambas as localizações. Quanto maior a presença de fibrose, maior será a associação do vidro fosco com opacidades reticulares finas, bronquiectasias e bronquiolectasias de tração, distorção da arquitetura pulmonar e perda de volume dos segmentos comprometidos. Ao contrário do que se observa na PIU, cistos de faveolamento são infrequentes na TCAR de pacientes com PINE, embora possam estar presentes principalmente no subgrupo com a forma fibrótica. Áreas de

consolidação alveolar também são incomuns em indivíduos exclusivamente com PINE.



Figura 3 - Pneumonia intersticial não específica. Imagem axial de TCAR no plano das bases pulmonares evidenciando opacidades em vidro fosco, reticulado fino, bronquiectasias e bronquiolectasias de tração com predomínio nas regiões periféricas. Notar a extensão das opacidades em vidro fosco e a ausência de faveolamento significativo. O esôfago encontra-se bastante ectasiado com líquido de estase formando nível na sua luz (seta verde). Paciente do sexo feminino, 50 anos, portadora de esclerodermia com envolvimento pulmonar e esofágico.

Embora exista na forma idiopática, o padrão radiológico-histológico de PINE é frequentemente observado em pacientes com doenças do colágeno, toxicidade pulmonar induzida por medicamentos e em indivíduos com PH. Assim, o reconhecimento desse padrão deve obrigatoriamente seguir-se da investigação de uma possível causa para a doença pulmonar intersticial (5).

O diagnóstico diferencial da PINE, com base nos achados da TCAR, depende do padrão predominante, celular ou fibrótico. Em um estudo envolvendo 50 pacientes com diagnóstico histológico de PINE, observadores experientes consideraram o padrão na TCAR indistinguível do de PIU em 32%; de PH, em 20%; de pneumonia em organização, em 14%; e de outros diagnósticos, em 12% (15). Em outro estudo com 21 casos de PIU e 32 casos de PINE, a sugestão diagnóstica de PINE na TCAR apresentou sensibilidade de 70% e especificidade de 63%, tendo sido sugerido que a PINE pode ser diferenciada da PIU em muitos casos, embora não em todos, pelo predomínio das opacidades em vidro fosco na TCAR (16).

Um estudo retrospectivo (17) que avaliou a acurácia da TCAR na distinção entre PINE, PIU/FPI e PH crônica, tendo como referência o diagnóstico histológico final, elencou 66 pacientes no total (PINE, PIU/

FPI e PH, respectivamente, em 25, 23 e 18 pacientes), e concluiu que os achados de imagem e sua distribuição permitiram o diagnóstico correto, com alto grau de confiança, em aproximadamente 50% dos casos. Vale ressaltar que as leituras das TCAR foram feitas por dois radiologistas bastante experientes, embora sem o conhecimento de quaisquer dados clínicos ou laboratoriais. As características mais valiosas na diferenciação desses três padrões foram a relativa preservação subpleural pelas opacidades em vidro fosco na PINE (do inglês *subpleural sparing*) e a escassez de faveolamento nesse padrão (Figura 4), enquanto a PIU/FPI tipicamente mostrava opacidades reticulares e cistos de faveolamento com distribuição subpleural e basal; a PH crônica, por sua vez, apresentava como principais achados de imagem áreas lobulares hipoatenuantes e micronódulos centrolobulares mal definidos associados a opacidades em vidro fosco, sem um claro predomínio basal e sem faveolamento significativo.

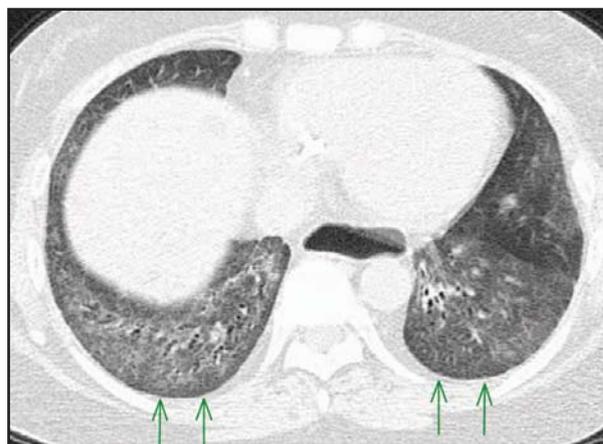


Figura 4 - Pneumonia intersticial não específica. Imagem axial de TCAR das bases pulmonares demonstrando extensas opacidades em vidro fosco, discreto reticulado e algumas bronquiectasias de tração acometendo principalmente os lobos inferiores, sem evidências de faveolamento significativo. Existe uma fina linha de parênquima menos comprometido nas regiões subpleurais posteriores dos lobos inferiores (setas verdes), o chamado "*subpleural sparing*". Notar novamente a dilatação importante do esôfago. Paciente do sexo feminino, 46 anos, com diagnóstico clínico de doença mista do tecido conjuntivo.

Anormalidades muito semelhantes às da PINE na TCAR também podem ser encontradas em pacientes que apresentam pneumonia intersticial descamativa e pneumonia em organização. Assim, tendo em vista a variedade de diagnósticos diferenciais, a biópsia pulmonar deve ser considerada em casos duvidosos, quando o padrão tomográfico não for totalmente característico de PINE, é claro, à luz de todas as informações clínicas, laboratoriais e de função pulmonar disponíveis (5).

REFERÊNCIAS

1. Franquet T. Imaging of pulmonary viral pneumonia. *Radiology* 2011; 260:18-39.
2. Müller NL, Guerry-Force ML, Staples CA, Wright JL, Wiggs B, Coppin C, Paré P, Hogg JC. Differential diagnosis of bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia and usual interstitial pneumonia: clinical, functional, and radiologic findings. *Radiology* 1987; 162:151-156.
3. Staples CA, Müller NL, Vedal S, Abboud R, Ostrow D, Miller RR. Usual interstitial pneumonia: correlation of CT with clinical, functional, and radiologic findings. *Radiology* 1987; 162:377-381.

4. Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: guidelines for diagnosis and clinical management have advanced from consensus-based in 2000 to evidence-based in 2011. *Eur Respir J*. 2011; 37:4 743-746.
5. Lynch DA, Travis WD, Müller NL, Galvin JR, Hansell DM, Grenier PA, King, TE. Idiopathic interstitial pneumonias: CT features. *Radiology* 2005; 236:10-21.
6. Akira M, Sakatani M, Ueda E. Idiopathic pulmonary fibrosis: progression of honeycombing at thin-section CT. *Radiology* 1993; 189:687-691.
7. Grenier P, Valeyre D, Cluzel P, Brauner MW, Lenoir S, Chastand C. Chronic diffuse interstitial lung disease: diagnostic value of chest radiography and high-resolution CT. *Radiology* 1991; 179:123-132.
8. Mathieson JR, Mayo JR, Staples CA, Muller NL. Chronic diffuse infiltrative lung disease: comparison of diagnostic accuracy of CT and chest radiography. *Radiology* 1989; 171:111-116.
9. Tung KT, Wells AU, Rubens MB, Kirk JM, du Bois RM, Hansell DM. Accuracy of the typical computed tomographic appearances of fibrosing alveolitis. *Thorax* 1993; 48:334-338.
10. Lee KS, Primack SL, Staples CA, Mayo JR, Aldrich JE, Müller NL. Chronic infiltrative lung disease: comparison of diagnostic accuracies of radiography and low and conventional-dose thin-section CT. *Radiology* 1994; 191:669-673.
11. Swensen S, Aughenbaugh G, Myers J. Diffuse lung disease: diagnostic accuracy of CT in patients undergoing surgical biopsy of the lung. *Radiology* 1997; 205:229-234.
12. Travis WD, Matsui K, Moss J, Ferrans VJ. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: prognostic significance of cellular and fibrosing patterns – survival comparison with usual interstitial pneumonia and desquamative interstitial pneumonia. *Am J Surg Pathol* 2000; 24:19-33.
13. Cottin V, Donsbeck AV, Revel D, Loire R, Cordier JF. Nonspecific interstitial pneumonia. Individualization of a clinicopathologic entity in a series of 12 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1286-1293.
14. Kim TS, Lee KS, Chung MP, Han J, Park JS, Hwang JH, Kwon OJ, Rhee CH. Nonspecific interstitial pneumonia with fibrosis: high-resolution CT and pathologic findings. *Am J Roentgenol* 1998; 171:1645-1650.
15. Hartman TE, Swensen SJ, Hansell DM, Colby TV, Myers JL, Tazelaar HD, Nicholson AG, Wells AU, Ryu JH, Midthun DE, et al. Nonspecific interstitial pneumonia: variable appearance at high-resolution chest CT. *Radiology* 2000; 217:701-705.
16. MacDonald SLS, Rubens MB, Hansell DM, Copley SJ, Desai SR, du Bois RM, Nicholson AG, Colby TV, Wells AU. Nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia: comparative appearances and diagnostic accuracy of high-resolution computed tomography. *Radiology* 2001; 221:3 600-605.
17. Silva CIS, Müller NL, Lynch DA, Curran-Everett D, Brown KK, Lee KS, Chung MP, and Churg A. Chronic hypersensitivity pneumonitis: differentiation from idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia by using thin-section CT. *Radiology* 2008; 246:1 288-297.

Artigo original

Aspectos Funcionais das Doenças Pulmonares Fibrosantes

Functional Features of Fibrotic Lung Diseases

Alfredo N. C. Santana¹, Raquel M. N. Carvalho¹, Paulo H. R. Feitosa²

RESUMO

O objetivo do presente estudo foi avaliar as alterações encontradas na prova de função pulmonar completa, bem como no teste de caminhada de seis minutos, relacionando também a importância dos aspectos funcionais no diagnóstico, na avaliação de resposta ao tratamento e no prognóstico das doenças pulmonares fibrosantes. Assim, nas doenças pulmonares fibrosantes com padrão obstrutivo na prova de função pulmonar completa, deve-se pensar em sarcoidose, linfangioleiomiomatose, pneumonite de hipersensibilidade, histiocitose de células de Langerhans, bronquiolite constrictiva e pneumonia intersticial idiopática combinada com enfisema pulmonar. Já na avaliação de resposta ao tratamento, considera-se como má resposta ao tratamento a queda da CVF $\geq 10\%$ e da DLCO $\geq 20\%$. Em relação ao prognóstico, os pacientes com critérios de má resposta ao tratamento e/ou $SpO_2 \leq 88\%$ no teste de caminhada de seis minutos apresentam uma pior sobrevida.

Descritores: Espirometria; Fibrose pulmonar; Teste de esforço.

ABSTRACT

The objective of this review was to evaluate alterations identified on complete pulmonary function tests and on the six-minute walk test in individuals with fibrotic lung diseases. We also address the importance of functional aspects in making the diagnosis, monitoring of response to therapy and determining the prognosis in such individuals.

When patients with fibrotic lung disease show obstruction on complete pulmonary function tests, the diagnoses that come to mind include sarcoidosis, lymphangioleiomyomatosis, hypersensitivity pneumonitis, pulmonary Langerhans cell histiocytosis, constrictive bronchiolitis, and idiopathic interstitial pneumonia with pulmonary emphysema. In such diseases, a poor response to treatment is defined as a $\geq 10\%$ drop in FVC or a $\geq 20\%$ drop in DLCO. Survival is lowest for patients who respond poorly to treatment or have an $SpO_2 \leq 88\%$ during the six-minute walk test.

Keywords: Spirometry, Pulmonary fibrosis, Exercise test.

1. Serviço de Doenças Torácicas, Hospital Regional da Asa Norte – HRAN – Escola Superior de Ciências da Saúde/Secretaria de Estado da Saúde – ESCS/SES – Brasília (DF) Brasil.

2. Hospital Regional da Asa Norte – HRAN – Escola Superior de Ciências da Saúde/Secretaria de Estado da Saúde – ESCS/SES – Brasília (DF) Brasil.

Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Alfredo N. C. Santana. Quadra SQS 213, Bloco E, apto. 204, Asa Sul, CEP: 70292-050, Brasília, DF, Brasil.
Tel: 55 61 9828-0161, fax: 55 61 3522-8174. Email: alfredoncs@gmail.com.

INTRODUÇÃO

Neste artigo, iremos avaliar os aspectos funcionais relacionados às doenças pulmonares fibrosantes (DPFs), especialmente as pneumonias intersticiais idiopáticas (PIIs) (1-3). Tais aspectos funcionais serão abordados nos seguintes tópicos: alterações fisiológicas, papel no diagnóstico das PIIs, papel na determinação de resposta a tratamento nas PIIs, papel na determinação da progressão das PIIs e papel no prognóstico das PIIs.

ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS

Idealmente, a avaliação das alterações fisiológicas nas DPFs é realizada com prova de função pulmonar completa (PFPC). A PFPC inclui a espirometria, com a determinação de VEF₁, CVF, relação VEF₁/CVF e volumes pulmonares (com a determinação de CPT e volume residual), assim como a de DLCO (1-6).

Tipicamente, encontra-se o padrão restritivo nas DPFs e nas PIIs (1-6). Esse padrão é sugerido inicialmente na espirometria, que mostra uma relação VEF₁/CVF normal ou alta e CVF baixa, e é confirmado com a determinação dos volumes pulmonares, que demonstra CPT baixa. Entretanto, em casos de DPF, especificamente de fibrose pulmonar idiopática (FPI) associada a enfisema pulmonar, a CVF e a CPT podem estar paradoxalmente normais (1-3).

Já a presença de padrão obstrutivo nas DPFs (determinada por VEF₁/CVF baixa na espirometria) é sugestiva de um subgrupo de doenças. O Quadro 1 relaciona as DPFs que apresentam padrão obstrutivo na PFPC (1-3).

Quadro 1 - Doenças pulmonares fibrosantes com padrão obstrutivo na função pulmonar.

Sarcoidose
Linfangioleiomiomatose
Pneumonite de hipersensibilidade
Histiocitose de células de Langerhans
Pneumonia intersticial idiopática combinada com enfisema pulmonar (DPOC)
Bronquiolite constrictiva

Outra importante alteração fisiológica nas DPFs é a redução da DLCO. Tal redução decorre da diminuição das unidades capilares e alveolares, bem como do *mismatch* da ventilação-perfusão (3). É importante frisar que a DLCO diminui precocemente em relação a CVF e CPT, e que a redução da DLCO ocorre em maior magnitude do que a redução de CVF e CPT. A presença de redução moderada a grave da DLCO (DLCO < 60%) na presença de CVF e CPT normais nos pacientes com DPF sugere alguns diagnósticos, listados no Quadro 2 (1-3). Entretanto, em algumas DPFs, como a sarcoidose, pode haver uma importante redução da

CPT e da CVF e/ou hipoxemia grave na presença de uma DLCO normal ou minimamente reduzida.

Quadro 2 - Doenças pulmonares fibrosantes com redução moderada a grave da DLCO (DLCO < 60%) na presença de CVF e CPT normais.

DPF + enfisema pulmonar (DPOC)
DPF + doença vascular pulmonar (especialmente na esclerodermia e outras collagenoses)
Histiocitose de células de Langerhans
Linfangioleiomiomatose
DPF: doença pulmonar fibrosante.

A gasometria arterial (GASA) realizada em repouso e em exercício pode nos ajudar no diagnóstico das DPFs. A GASA em repouso pode ser normal em estágios precoces das DPFs e, conforme a DPF progride, passa-se a ver hipoxemia e alcalose respiratória em repouso (a retenção de dióxido de carbono nas DPFs acontece como manifestação de doença em estágio muito avançado ou terminal, marcando assim um prognóstico reservado). Já a GASA (ou oximetria não invasiva) realizada durante o teste de caminhada de seis minutos (TC6) marca o prognóstico e a resposta ao tratamento nas DPFs. Na FPI, quando a SpO₂ cai para 88% ou menos no TC6, isso se associa com uma sobrevida média de 3,2 anos comparada com uma sobrevida de 6,6 anos nos casos com SpO₂ ≥ 89% (7). Esses dados são baseados num estudo que envolveu 197 pacientes com FPI (7).

PAPEL NO DIAGNÓSTICO DAS PIIS

A PFPC deve ser usada em conjunto com achados clínicos, achados radiológicos e estudo histopatológico para se chegar a um diagnóstico específico entre as DPFs. Assim, é muito importante a interação estreita e forte entre o pneumologista, o radiologista e o patologista (8). Entretanto, a presença de uma PFPC dentro da normalidade não exclui a presença de uma DPF (4). Portanto, o papel da PFPC no diagnóstico das PIIs é limitado (Quadros 1 e 2).

PAPEL NA DETERMINAÇÃO DA PROGRESSÃO DAS PIIS

Para a exata compreensão de como a PFPC pode acompanhar a progressão e a resposta ao tratamento, é preciso, primeiramente, entender qual é a variabilidade fisiológica desses testes. Mudanças na CVF, ao longo do tempo, em torno de 11%, são normais; entretanto, a variabilidade "normal" da DLCO poderá ser ainda maior do que a encontrada na CVF (9). Assim, geralmente se aceita que mudanças clinicamente significativas para pacientes com FPI sejam alterações na CVF excedendo 10-15%, assim como mudanças ≥ 20% na DLCO (10-17).

PAPEL NA DETERMINAÇÃO DE RESPOSTA AO TRATAMENTO NAS PIIS

Stack et al. acompanharam 96 pacientes com FPI. Durante o acompanhamento daqueles pacientes, houve um aumento da sobrevida para os pacientes com FPI que tiveram ganho $\geq 10\%$ na CVF com o uso de corticoterapia — sobrevida de 5 anos de 67% vs. 20% (16). Já Hanson et al. estudaram 58 indivíduos com FPI que sobreviveram até 1 ano após o início do tratamento. Tal pesquisa mostrou que a sobrevida foi maior naqueles pacientes que apresentaram melhora ou estabilidade da CVF (ou seja, ou a CVF aumentou ou, se a CVF reduziu, tal redução foi $< 10\%$) em 1 ano em comparação com aqueles que apresentaram uma piora $\geq 10\%$ na CVF (12).

Já em relação à DLCO, a maioria dos estudos mostra que a sobrevida dos pacientes com DPF foi pior naqueles com declínio na DLCO $\geq 20\%$ após 1 ano de tratamento (12).

PAPEL NO PROGNÓSTICO DAS PIIS

Na PFPC, a redução da DLCO é o elemento que se correlaciona melhor com a maior extensão da PII/DPF na tomografia, superando a redução de CPT e de CVF. A redução de DLCO e de CVF também está associada com a redução da sobrevida, especial-

mente quando, no início da PII, a CVF for $< 60\%$ e a DLCO for $< 40\%$ (18).

A dessaturação no TC6 ($SpO_2 < 88\%$) também marca a mortalidade na PII (especialmente na FPI). Em um estudo retrospectivo avaliando 83 pacientes com FPI, 53% apresentaram dessaturação no TC6, sendo que a sobrevida em 4 anos naqueles com e sem dessaturação, respectivamente, foi de 34,5% e 69,1%, diferença essa estatisticamente significativa mesmo após a correção para outras variáveis, como dados demográficos, CVF, CPT, SpO_2 em repouso, distância percorrida no TC6, entre outros (19).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A PFPC (que inclui CPT e DLCO) é usada na avaliação e manuseio das DPFs. Entretanto, no Brasil, a maioria dos pneumologistas tem acesso apenas à CVF (espirometria), não sendo possível realizar a medição de CPT e DLCO, que depende da PFPC. Embora inespecífica, a PFPC pode ajudar no diagnóstico das DPFs, especialmente quando há padrão obstrutivo e/ou DLCO reduzida na presença de CPT normal (ou quase normal). Além disso, a PFPC ajuda a determinar se houve ou não resposta ao tratamento, se houve ou não progressão da PII, bem como auxilia a definir o prognóstico da PII.

REFERÊNCIAS

1. King-Jr TE, Flaherty KR, Hollingsworth H. Approach to the adult with interstitial lung disease: Diagnostic testing. UpToDate 2012.
2. Enright PL, Stoller JK, Hollingsworth H. Overview of pulmonary function testing in adults. UpToDate 2012.
3. Enright PL, Stoller JK, Hollingsworth H. Diffusing capacity for carbon monoxide. UpToDate 2012.
4. Martinez FJ, Flaherty K. Pulmonary function testing in idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc.* 2006; 3(4):315-21.
5. Chetta A, Marangio E, Olivieri D. Pulmonary function testing in interstitial lung diseases. *Respiration.* 2004; 71(3):209-13.
6. Behr J, Furst DE. Pulmonary function tests. *Rheumatology (Oxford).* 2008; 47 Suppl 5:v65-7.
7. Flaherty KR, Andrei AC, Murray S, Fraley C, Colby TV, Travis WD, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174(7):803-9.
8. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183(6):788-824.
9. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo R, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005; 26:948-68.
10. Raghu G, Johnson W, Lockhart D, Mageto Y. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: results of a prospective, open-label phase II study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159:1061-9.
11. Douglas W, Ryu J, Swensen S, Offord K, Shroeder D, et al. Colchicine versus prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a randomized prospective study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158:220-5.
12. Hanson D, Winterbauer R, Kirtland S, Wu R. Changes in pulmonary function test results after 1 year of therapy as predictors of survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 1995; 108:305-10.
13. Johnson M, Kwan S, Snell N, Nunn A, Darbyshire J, Turner-Warwick M. Randomized controlled trial comparing prednisolone alone with cyclophosphamide and low dose prednisolone in combination in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax.* 1989; 44:280-8.
14. Raghu G, Depaso W, Cain K, Hammar S, Wetzel C, Dreis D, 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; 144:291-6.
15. Rudd R, Haslam P, 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.
16. Stack B, Choo-Kang Y, Heard B. The prognosis of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax.* 1972; 27:535-42.
17. Turner-Warwick M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: response to corticosteroid therapy and its effect on survival. *Thorax.* 1980; 35:593-9.
18. Egan J, Martinez F, Wells A, Williams T. Lung function estimates in idiopathic pulmonary fibrosis: the potential for a simple classification. *Thorax.* 2005; 60:270-3.
19. Lama V, Flaherty K, Toews G, Colby T, Travis W, Long Q, et al. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168:1084-90.

Artigo original

Tratamento das Doenças Pulmonares Fibrosantes

Treatment of Fibrotic Lung Diseases

Luiz P. P. Loivos^{1,2}

RESUMO

As doenças fibrosantes pulmonares representam um importante desafio considerando seu curso progressivo para insuficiência respiratória e o grave comprometimento da qualidade de vida dos pacientes acometidos. A fibrose pulmonar idiopática (FPI), doença fibrosante mais prevalente, apesar de inúmeras pesquisas na busca de alvos moleculares e novas drogas, permanece sem um tratamento eficaz e seguro.

A análise da patogênica da FPI e a avaliação da severidade da doença estão relacionadas às propostas de tratamento medicamentoso. Abordamos o uso das terapias anti-inflamatórias, drogas antifibróticas e antioxidantes, com ênfase no papel atual dos corticosteroides e imunossuppressores, na análise do risco do uso das drogas, além de uma revisão de medicamentos de uso recente.

Os tratamentos não medicamentosos, outro aspecto importante na condução dos pacientes portadores de fibrose pulmonar, são vistos em seu papel no alívio dos sintomas e na prevenção de complicações, além da elaboração de um paralelo entre a FPI e outras doenças fibrosantes pulmonares. Concluímos que, apesar de não haver uma droga específica plenamente eficaz para o tratamento da FPI, muito pode ser feito para o alívio do paciente, e que o plano terapêutico deve incluir a análise da gravidade da doença e os desejos e necessidades individuais dos pacientes.

Descritores: Fibrose pulmonar/efeitos de drogas; Fibrose pulmonar/quimioterapia; Fibrose pulmonar/terapia.

ABSTRACT

Given their progressive evolution to respiratory failure and the degree to which they impair the quality of life of the affected patients, fibrotic lung diseases represent a major challenge. The most prevalent chronic fibrotic lung disease is idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). Despite research into molecular targets and new drugs, there is as yet no safe, efficient treatment for IPF.

The analysis of the pathogenesis of IPF and the evaluation of the severity of the disease are aimed at improving the medical treatment of the disease. We review the use of the anti-inflammatory, anti-oxidant, and antifibrotic therapies, with an emphasis on corticosteroids and immunosuppressants, as well as analyzing the risks associated with the use of these drugs and of those that have been currently used.

We review the nonpharmacological treatment of pulmonary fibrosis, with a special focus on its role in providing symptom relief and preventing complications. We also draw parallels between IPF and other fibrotic lung diseases. We conclude that, although there is as yet no drug that is clearly efficacious in the treatment of the IPF, much can be done in order to provide relief to patients. Treatment plans should include analysis of the severity of the illness, as well as taking into consideration the needs and wishes of patients.

Keywords: Pulmonary fibrosis/drug effects; Pulmonary fibrosis/drug therapy; Pulmonary fibrosis/therapy.

1. Instituto de Doenças do Tórax, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

2. Hospital Quinta D'Or, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Luiz Paulo Pinheiro Loivos. Rua Haddock Lobo, 300, Bl 3, apt 805, Tijuca, CEP:20260-142, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel: 55 21 2196-0299 (comercial) e 55 21 9965-7946 (celular). E-mail: lploivos@unisys.com.br.

INTRODUÇÃO

Fibrose é o resultado final do aumento da proliferação dos fibroblastos e do acúmulo das proteínas na matriz extracelular. Nas doenças pulmonares intersticiais, as alterações histopatológicas pulmonares são diversas, com alternância entre padrões de inflamação e fibrose. Esse padrão reacional depende de múltiplos fatores, como idade, susceptibilidade genética, fatores ambientais e natureza do agente agressor (1).

A doença pulmonar fibrótica mais prevalente é a fibrose pulmonar idiopática (FPI). É uma condição progressiva, crônica, de etiologia desconhecida, que ocorre em adultos e é limitada aos pulmões (2). Tem prognóstico reservado, com sobrevida média de 3-5 anos (3) e está associada ao padrão histológico de pneumonia intersticial usual. Estudos têm sido realizados com foco na história natural e na patogênese da doença, com o propósito de identificar alvos terapêuticos. Até o momento, um tratamento medicamentoso efetivo contra a doença não existe.

TRATAMENTO DA FPI

A doença evolui com progressão de limitação respiratória leve a moderada e severa. A gravidade é avaliada pelos sintomas, TC de tórax e provas de função pulmonar. A determinação do estágio da doença contribui para a escolha do momento e do tipo de tratamento apropriado. O plano terapêutico deve incluir a severidade da doença e as questões e desejos dos pacientes. A resposta ao tratamento é avaliada em intervalos de 3-6 meses. Os parâmetros avaliados são os sintomas (dispneia e tolerância ao exercício), CVF, CPT, DLCO e oximetria em repouso e após o exercício avaliada pelo teste de caminhada de seis minutos (4).

Tratamento Farmacológico

Terapia anti-inflamatória

No passado, o tratamento visava reduzir a inflamação e retardar a progressão para fibrose. Baseados na hipótese de "alveolite", fármacos anti-inflamatórios foram utilizados como primeira linha de tratamento na FPI. Evidências recentes sugerem que a inflamação não é necessária e nem suficiente para a progressão da fibrose. A lesão subjacente na FPI deve ser de natureza mais fibrótica do que inflamatória, explicando porque poucos pacientes respondem às terapias anti-inflamatórias e o prognóstico permanece ruim (5).

Corticosteroides

Não há estudos controlados e randomizados avaliando os corticosteroides como monoterapia na FPI. Análises retrospectivas não evidenciaram benefícios na sobrevida dos pacientes, tendo sido observado um aumento da morbidade associada ao tratamento. Tais achados levaram a forte recomendação contra seu uso, visando prevenir a morbidade associada à utilização dos corticosteroides por longo prazo (6). Em conclu-

são, pacientes com FPI não devem ser tratados com corticosteroides isoladamente.

Imunossuppressores

Vários fármacos citotóxicos e imunossuppressores foram usados, incluindo azatioprina e ciclofosfamida. Um estudo multicêntrico comparou o uso de uma terapia combinada — prednisona, azatioprina e N-acetilcisteína (NAC) — com o da monoterapia com NAC e o uso de placebo (7). A terapia combinada foi relacionada a uma maior taxa de mortalidade, maior frequência de hospitalizações e de efeitos adversos mais sérios do que o braço do placebo, além de nenhuma diferença nos resultados de função pulmonar. Em função dos achados, o braço do tratamento combinado foi interrompido, apontando os riscos do tratamento com imunossuppressores na FPI.

Terapia antioxidante

O desequilíbrio entre substâncias oxidantes e antioxidantes e o estresse oxidativo têm um papel central no dano às células epiteliais alveolares e na fibrogênese. Quantidades exageradas de oxidantes são encontradas na FPI. O principal antioxidante pulmonar, a glutatona, que inibe a proliferação e a diferenciação dos fibroblastos e linfócitos, está reduzida ou ausente no surfactante, assim como nas células coletadas no lavado broncoalveolar dos pacientes com FPI (8). A NAC é um tripeptídeo com potente ação antioxidante e é um precursor da glutatona. A adição da NAC a baixas doses de prednisolona e azatioprina causou a reposição dos níveis da glutatona nos pulmões e foi associada à redução da velocidade de progressão da doença (9). Houve um efeito significativo sobre a CVF e a DLCO quando comparado ao do uso de placebo em um período de 12 meses. O trabalho apontou para uma redução de 70% na progressão da doença após a inclusão da terapia antioxidante ao tratamento. O uso concomitante de prednisona e azatioprina provocou a discussão se o efeito do tratamento seria visto pela combinação de NAC com essas drogas ou se a NAC isoladamente seria a responsável por esse efeito.

Terapia antifibrótica

Agentes antifibróticos estão no centro das pesquisas para o tratamento da FPI, visto que os achados patológicos predominantes na doença são os focos de aglomeração de fibroblastos, depósitos de colágeno e mínima infiltração celular inflamatória (10).

Pirfenidona

A pirfenidona é uma molécula sintética de baixo peso com ações antioxidante, antifibrótica e anti-inflamatória que inibe a progressão de fibrose em modelos animais. In vitro, a pirfenidona inibe TGF- β e sua consequente síntese de colágeno, reduz a matriz extracelular e bloqueia a proliferação de fibroblastos. Um es-

tudo duplo-cego, randomizado e placebo-controlado foi desenhado para avaliar a segurança e a eficácia da pirfenidona em duas dosagens (1.800 e 1.200 mg/dia) administradas por 52 semanas em 250 pacientes. A variação média na CV foi de $-0,09$ L no grupo com o uso de pirfenidona 1.800 mg/dia e de $-0,16$ L no grupo placebo ($p = 0,042$). No grupo com o uso de pirfenidona 1.200 mg/dia, o declínio na CV foi menor do que no grupo placebo ($-0,08$ L vs. $-0,16$ L; $p = 0,039$) (11). Os resultados até o momento são animadores para a pirfenidona, e a droga já foi liberada para uso em vários países para o tratamento da FPI leve e moderada.

Inibidores da tirosinoquinase

Alguns mecanismos da fibrogênese atuam através dos receptores da tirosinoquinase, sendo a inibição desses receptores o alvo de alguns tratamentos para a FPI. O uso do nintedanibe (BIBF 1120) na dose de 150 mg duas vezes ao dia resultou em um menor declínio da função pulmonar, menor número de exacerbações e qualidade de vida preservada, quando comparado ao uso de placebo (12), e estão sendo realizados novos testes de fase III. Outro inibidor da tirosinoquinase, o imatinibe, não apresentou efeitos na sobrevida ou na função pulmonar quando comparado com o uso de placebo (13).

Antagonistas dos receptores da endotelina

A endotelina é secretada pelas células endoteliais e estimula a proliferação e a migração de fibroblastos, assim como a produção de matriz extracelular e a vasoconstrição. A bosentana, um antagonista dos receptores da endotelina utilizado para o tratamento da hipertensão pulmonar (HP), demonstrou eficácia na redução do depósito de colágeno nos pulmões. Um estudo avaliou a eficácia, a segurança e a tolerabilidade da bosentana em pacientes com FPI, apontando para uma tendência para a redução na progressão da doença e no óbito. Esses números não atingiram relevância estatística em um estudo subsequente (14). A ambrisentana, antagonista seletivo para o receptor A da endotelina, não mostrou benefícios no tratamento da FPI quando comparada ao uso de placebo em um estudo duplo-cego, controlado, randomizado e multicêntrico.

Inibidores da fosfodiesterase

O desenvolvimento de HP representa um fator de mau prognóstico para os pacientes com FPI, sendo o tratamento dessa complicação alvo de várias pesquisas. Um estudo observacional de pacientes com FPI e HP com o uso de sildenafil resultou em melhora dos resultados no teste de caminhada, porém sem atingir relevância clínica. Outro estudo com 29 pacientes não evidenciou melhora dos resultados do teste de caminhada quando o uso de sildenafil foi comparado ao de placebo (15).

Anticoagulantes

Um estudo comparou o uso de varfarina ao de placebo em 145 pacientes com FPI, sem outras indicações para anticoagulação. O estudo foi interrompido após 28 semanas devido ao aumento da mortalidade observada no grupo em uso do cumarínico. Dessa forma, os anticoagulantes não devem ser utilizados nos pacientes com FPI sem outras indicações para anticoagulação (18).

Outras drogas

O IFN- γ foi o primeiro composto testado na FPI em estudos randomizados e placebo-controlados com o objetivo de suprimir a produção de fatores pró-fibróticos na FPI, sem evidenciar vantagens na sobrevida associada ao tratamento com a droga (16).

O etanercept, um antagonista do TNF- α , foi testado em um estudo randomizado placebo-controlado (17). Após 48 semanas, não houve diferenças na função pulmonar e na distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos entre os dois grupos.

A colchicina atua na redução do processo de fibrose em modelos animais. No entanto, estudos clínicos falharam em identificar diferenças significativas na taxa de declínio da função pulmonar em pacientes usando colchicina (19).

Tratamento de suporte

Tratamento dos sintomas: tosse, dispneia e ansiedade/depressão

Na FPI, a tosse se associa a estágios mais avançados da doença, expressa por menor CVF e menor SpO₂. Antitussígenos habituais são ineficazes. Em um estudo, 10 de 11 pacientes com tosse crônica causada por FPI notaram resolução marcada ou completa da tosse com o uso da talidomida, um derivado do ácido glutâmico (20).

A dispneia compromete a qualidade de vida na FPI. Em um estudo observacional, 11 pacientes com FPI e dispneia em repouso foram tratados com morfina por via oral em doses baixas, com alívio da dispneia e sem a ocorrência de depressão respiratória (21). A dose de opioide deve ser titulada de acordo com o grau de dispneia, em média, se utilizando morfina por via oral na dose de 20 mg/dia. A constipação é o efeito adverso mais comum do tratamento com o opioide, e o uso de laxativos profiláticos é recomendado.

A depressão foi observada em 25% dos pacientes com FPI (22) e se correlaciona com dispneia, qualidade do sono e CVF. Inibidores de recaptção da serotonina devem ser prescritos para o tratamento da depressão. O tratamento dos fatores psicossociais e o uso de ansiolíticos são importantes.

Tratamento do refluxo gastroesofágico

Até 90% dos pacientes com FPI apresentam refluxo gastroesofágico (RGE), que pode estar relacionado à aspiração, causa conhecida de pneumonite, poden-

do contribuir para o desenvolvimento de inflamação e fibrose. Há descrições de casos de estabilização e de melhora clínica e funcional em pacientes com FPI após o tratamento medicamentoso e/ou cirúrgico do RGE. Um estudo retrospectivo com 204 pacientes com FPI evidenciou que o uso de medicação anti-RGE está associado à redução dos escores de fibrose na TC de tórax e representou um fator independente de maior sobrevida (23).

Reabilitação pulmonar

Os pacientes com FPI que apresentaram benefícios maiores e mais sustentados de um programa de reabilitação foram aqueles com CVF mais preservada e sem dessaturação significativa no esforço. Em uma série de 113 pacientes, a participação em um programa de reabilitação pulmonar resultou em uma redução significativa da dispneia e uma melhora da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (24).

Oxigenoterapia

A oxigenoterapia está indicada em indivíduos com hipoxemia em repouso. Ela deve ser prescrita para permitir a atividade normal do paciente e tentar prevenir ou adiar a instalação da HP em pacientes hipoxêmicos (25).

Transplante pulmonar

Pacientes com fibrose pulmonar apresentam a maior taxa de óbito entre os pacientes na lista de espera para o transplante pulmonar. Por essa razão, esses pacientes devem ser encaminhados precocemente para a

avaliação em um centro de transplante pulmonar. Um estudo com 46 pacientes com FPI revelou uma redução do risco de morte em 5 anos nos pacientes transplantados (26). Devem ser encaminhados para o centro de transplante os pacientes com doença avançada ou em progressão, atendendo a critérios específicos.

TRATAMENTO DE OUTRAS DOENÇAS FIBROSANTES

Apesar de os estudos de terapêutica que visam a novos moleculares potenciais predominarem nos pacientes com FPI, é provável que os mecanismos presentes naquela doença possam contribuir para a fibrogênese de outras pneumopatias intersticiais. Dessa forma, nas doenças em que a inflamação precede e/ou provoca a instalação da fibrose (a "hipótese da alveolite"), o uso de anti-inflamatórios pode ser a base do tratamento. Corticosteroides, associados ou não a imunossupressores, podem ser eficazes, ainda que o tratamento deva ter uma abordagem individualizada, visto que uma visão uniforme pode não atender às necessidades de todos os pacientes. Quando o estágio da doença está associado à maior resposta inflamatória, o tratamento inicial com doses elevadas pode estar indicado, seguido de doses reduzidas durante a terapia de manutenção. Deve-se visar o equilíbrio entre o máximo de benefício (induzindo resposta clínica ou retardando a progressão da doença) e o mínimo de risco (evitando efeitos adversos ou complicações medicamentosas). Esses princípios gerais devem ser aplicados a todas as formas de fibrose pulmonar, devendo as peculiaridades de cada doença ser respeitadas (27).

REFERÊNCIAS

1. Thannickal, V.J., Toews, G.B., White, E.S., Lynch 3rd, J.P. and Martinez, F.J. (2004) Mechanisms of pulmonary fibrosis. *Annu Rev Med* 55: 395_417.
2. Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia *J Bras Pneumol*. v.38, Suplemento 2, p.S1-S133 Junho 2012
3. Nicholson, A.G., Colby, T.V., du Bois, R.M., Hansell, D.M. and Wells, A.U. (2000) The prognostic significance of the histological pattern of interstitial pneumonia in patients presenting with the clinical entity of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 2213_2217.
4. King TE Jr, Tooze JA, Schwarz MI, et al. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1171.
5. Strieter, R.M. (2005) Pathogenesis and natural history of usual interstitial pneumonia: The whole story or the last chapter of a long novel. *Chest* 128: 5268_5328.
6. Flaherty KR, Toews GB, Lynch JP III, Kazerooni EA, Gross BH, Strawderman RL, Hariharan K, Flint A, Martinez FJ. Steroids in idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective assessment of adverse reactions, response to therapy, and survival. *Am J Med* 2001;110: 278-282.
7. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, Anstrom KJ, et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366:1968.
8. Cantin, A.M., Hubbard, R.C. and Crystal, R.G. (1989) Glutathione deficiency in the epithelial lining fluid of the lower respiratory tract in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 139: 370_372.
9. Demedts, M., Behr, J., Buhl, R., Costabel, U., Dekhuijzen, R., Jansen, H.M. et al. (2005) High dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 353: 2229_2242.
10. Scotton CJ, Chambers RC. Molecular targets in pulmonary fibrosis: the myofibroblast in focus. *Chest* 2007; 132:1311.
11. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y et al. Pirfenidone in Idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010; 35; 821
12. Richeldi L, Costabel U, Selman M, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011; 365:1079.
13. Daniels CE, Lasky JA, Limper AH, et al. Imatinib treatment for idiopathic pulmonary fibrosis: Randomized placebo-controlled trial results. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181:604.
14. King, T.E., Behr, J., Brown, K.K., du Bois, R.M., Lancaster, L., de Andrade, J.A. et al. (2008) BUILD-1: A randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 177:

- 75_81.
15. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Zisman DA, Schwarz M, et al. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2010; 363:620.
 16. Raghu G, Brown KK, Bradford WZ, Starko K, Noble PW, Schwartz DA, et al. A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2004;350(2):125-33.
 17. Raghu G, Brown KK, Costabel U, Cottin V, du Bois RM, Lasky JA, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with etanercept: an exploratory, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(9):948-55.
 18. Noth I, Anstrom KJ, Calvert SB, et al. A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186:88.
 19. Fiorucci E, Lucantoni G, Paone G, Zotti M, Li BE, Serpilli M, Regimenti P, Cammarella I, Puglisi G, Schmid G. Colchicine, cyclophosphamide and prednisone in the treatment of mild-moderate idiopathic pulmonary fibrosis: comparison of three currently available therapeutic regimens. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2008;12:105–111.
 20. Horton MR, Danoff SK, Lechtzin N. Thalidomide inhibits the intractable cough of idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2008;63(8):749.
 21. Allen S, Raut S, Woollard J, Vassallo M. Low dose diamorphine reduces breathlessness without causing a fall in oxygen saturation in elderly patients with end-stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Palliat Med*. 2005;19(2):128-30.
 22. Ryerson CJ, Arean PA, Berkeley J, Carrieri-Kohlman VL, Pantilat SZ, Landefeld CS, et al. Depression is a common and chronic comorbidity in patients with interstitial lung disease. *Respirology*. 2012;17(3):525-32.
 23. Lee JS, Ryu JH, Elicker BM, et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184:1390.
 24. Ferreira A, Garvey C, Connors GL, et al. Pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease: benefits and predictors of response. *Chest* 2009; 135:442.
 25. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):788-824.
 26. Thabut G, Mal H, Castier Y, Groussard O, Brugiere O, Marrash-Chahla R, Leseche G, Fournier M. Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:469–475.
 27. Gogali A, Wells A. New pharmacological strategies for the treatment of pulmonary fibrosis. *Ther Adv Respir Dis* 2010 4: 353.

CARACTERÍSTICAS DA REVISTA

O **Pulmão RJ** ISSN-1415-4315, publicado trimestralmente, é órgão oficial da Sociedade de Pneumologia do Rio de Janeiro, destinado à publicação de revisões atualizadas e discutidas, no escopo da Pneumologia e áreas correlatas. Cada número versará acerca de um tema de destaque, sendo que todos os artigos serão feitos por meio de convite aos principais especialistas da área.

Nossa meta é poder apresentar ou disponibilizar ao Pneumologista de forma objetiva e concisa, revisões acerca de um determinado tema específico, enfatizando os artigos mais importantes e as eventuais controvérsias existentes na atualidade. Essa forma facilitará a leitura dos profissionais de saúde, atualizando-os e dando acesso ao sumário dos recentes avanços na área. Todos os manuscritos serão avaliados por revisores qualificados, sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento. Os artigos podem ser escritos em português, espanhol ou inglês. Todos os artigos serão disponibilizados eletronicamente em www.sopterj.com.br, ISSN-1415-4315 na versão em língua latina ou em inglês.

CRITÉRIOS DE AUTORIA

A inclusão de um autor em um manuscrito encaminhado para publicação só é justificada se ele contribuiu significativamente, do ponto de vista intelectual, para a sua realização. Fica implícito que o autor participou de todas as fases na elaboração do artigo. A revista considera 3 o número máximo aceitável de autores para redação do artigo. No caso de maior número de autores, enviar carta a Secretaria da Revista justificando a participação no artigo.

APRESENTAÇÃO E SUBMISSÃO DOS MANUSCRITOS

Os manuscritos deverão ser obrigatoriamente encaminhados via eletrônica a partir da própria homepage do Jornal. As instruções e o processo de submissão estão disponíveis no endereço www.sopterj.com.br. Ainda que os manuscritos sejam submetidos eletronicamente, deverão ser enviadas por fax, correio eletrônico (pdf) ou pelo correio Carta de Transferência de Copyright e Declaração de Conflitos de Interesses, assinadas por todos os autores, conforme modelo disponível no endereço www.sopterj.com.br. Pede-se aos autores que sigam rigorosamente as normas editoriais da revista, particularmente no tocante ao número máximo de palavras, tabelas e figuras permitidas, bem como às regras para confecção das referências bibliográficas. A não observância dessas instruções implicará na devolução do manuscrito pela Secretaria da revista para que os autores façam as correções pertinentes antes de submetê-lo aos revisores.

A revista reserva o direito de efetuar nos artigos aceitos adaptações de estilo, gramaticais e outras.

Com exceção das unidades de medidas, siglas e abreviaturas devem ser evitadas ao máximo, devendo ser utilizadas apenas para termos consagrados. Estes termos estão definidos na Lista de Abreviaturas e Acrônimos aceitos sem definição presentes na www.sopterj.com.br. Quanto a outras abreviaturas, sempre defini-las na primeira vez em que forem citadas, por exemplo: lavado broncoalveolar (LBA). Após a definição da abreviatura, o termo completo não deverá ser mais utilizado. Com exceção das abreviaturas aceitas, não utilizá-las em títulos ou em resumo dos manuscritos.

Quando os autores mencionarem qualquer substância ou equipamento incomum, deverão incluir o modelo, o nome da fabricante, a cidade e o país.

PREPARO DO MANUSCRITO

A página de identificação deve conter o título do trabalho, em português e inglês, nome completo e titulação dos autores, instituições a que pertencem, endereço completo, inclusive telefone, fax e e-mail do autor principal, e nome do órgão financiador da pesquisa, se houver.

Resumo: Deve ser estruturado consistindo de três parágrafos, não excedendo 200 palavras. O primeiro parágrafo deve descrever o objetivo da revisão, isto é por que a revisão é relevante. O segundo parágrafo descreverá os achados mais recentes e o terceiro será um resumo descrevendo as principais implicações dos achados na pesquisa ou prática clínica.

Abstract: Uma versão em língua inglesa, correspondente ao conteúdo do resumo deve ser fornecida.

Descritores e Keywords: Deve ser fornecido de três a cinco termos em português e inglês, que definam o assunto do trabalho. Devem ser, obrigatoriamente, baseados nos DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), publicados pela Bireme e disponíveis no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>, enquanto os keywords em inglês devem ser baseados nos MeSH (Medical Subject Headings) da National Library of Medicine, disponíveis no endereço eletrônico www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html.

Texto: A introdução deve discutir os principais aspectos da revisão. O texto deve ter no máximo 2000 palavras, excluindo referências e tabelas. Deve conter no máximo 5 tabelas e/ou figuras. O número de referências bibliográficas não deve exceder a 30.

Tabelas e Figuras: Tabelas e gráficos devem ser apresentados em preto e branco, com legendas e respecti-

vas numerações impressas ao pé de cada ilustração. As tabelas e figuras devem ser enviadas no seu arquivo digital original, as tabelas preferencialmente em arquivos Microsoft Word ou Microsoft Excel e as figuras em arquivos Tiff ou JPG. Fotografias de exames, procedimentos cirúrgicos e biópsias onde foram utilizadas colorações e técnicas especiais serão consideradas para impressão colorida, sem custo adicional aos autores. As grandezas, unidades e símbolos devem obedecer ao sistema métrico internacional e às normas nacionais correspondentes (ABNT: <http://www.abnt.org.br>). As figuras que necessitem de permissão deverão ser comunicadas ao editor. Se for necessária permissão solicita-se que seja encaminhada cópia da ilustração original da figura, endereço de contato, email, fax e número de telefone.

Legendas: Deverão acompanhar as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustrações) e tabelas. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a suas citações no texto. Além disso, todas as abreviaturas e siglas empregadas nas figuras e tabelas devem ser definidas por extenso abaixo das mesmas.

Referências:

Devem ser indicadas apenas as referências utilizadas no texto, numeradas com algarismos arábicos e na ordem em que foram citadas. A apresentação deve estar baseada no formato Vancouver Style, atualizado em outubro de 2004, conforme os exemplos abaixo e disponíveis em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=citmed>. Os títulos dos periódicos citados devem ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela List of Journal Indexed in Index Medicus, da National Library of Medicine disponibilizados no endereço: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/journals/loftext.noprov.html>.

Para todas as referências, cite todos os autores até seis. Acima desse número, cite os seis primeiros autores seguidos da expressão et al.

Nas referências de principal interesse deve-se marcar um * e descrever abaixo 1 a 2 sentenças com a idéia principal do artigo. Nas referências de maior impacto marcar ** e realizar uma anotação mais detalhada. As referências marcadas com * ou ** devem ter sido

publicadas nos últimos 12 meses. As referências sem * ou ** não precisam de anotações. Resumos ou trabalhos ainda não publicados não podem ser marcados e/ou anotados.

Exemplos:

Artigos Originais

1. Xisto DG, Farias LL, Ferreira HC, Picanço MR, Amitrano D, Lapa E Silva JR, et al. Lung parenchyma remodeling in a murine model of chronic allergic inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171(8):829-37.

Resumos

2. Saddy F, Oliveira G, Rzezinski AF, Ornellas DS, Garcia CSN, Nardelli L, et al. Partial Ventilatory Support improves oxygenation and reduces the expression of inflammatory mediators in a model of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177:A766.

Capítulos de Livros

3. Barbas CS, Rocco PR. Monitorização Da Mecânica Respiratória em Indivíduos respirando espontaneamente e ventilados mecanicamente. In: Rocco PR; Zin WA, editores. *Fisiologia Respiratória Aplicada*. 1 Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009, p. 193-206.

Publicações Oficiais

4. World Health Organization. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. *WHO/Tb*, 1994;178:1-24.

Homepages/Endereços Eletrônicos

7. Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>

Outras situações:

Na eventualidade do surgimento de situações não contempladas por estas Instruções Redatoriais, deverão ser seguidas as recomendações contidas em International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Updated October 2004. Disponível em <http://www.icmje.org/>.

Toda correspondência para a revista deve ser encaminhada para:

Profa. Dra. Patricia Rieken Macedo Rocco, MD, PhD – Professora Titular UFRJ: pmmrocco@gmail.com
Endereço de Pulmão RJ - pulmaorj@gmail.com