

**Artigo**

## **Doenças Intersticiais Pulmonares no CTI - Quando pensar? Como conduzir?** Interstitial lung disease in ICU –When to think? How to manage?

*Luiz Claudio Oliveira Lazzarini<sup>1</sup>, Fernando Hauagi Chacur<sup>1</sup>, Camila Albino Machado<sup>1</sup>*

### **Resumo**

As doenças intersticiais pulmonares podem ser secundárias a um processo agudo ou resultar de uma inflamação e cicatrização progressiva do parênquima pulmonar. Elas podem ser desafiadoras na terapia intensiva, tanto para o diagnóstico quanto para o tratamento. A exclusão de causas reversíveis de insuficiência respiratória e medidas de suporte são os pontos principais da terapia. É fundamental a revisão das imagens radiológicas prévias e a realização de anamnese detalhada. A coleta de lavado broncoalveolar por broncoscopia e/ou biópsia cirúrgica podem ser necessárias. Nas exacerbações agudas é recomendado corticosteróide e antibióticos. Frequentemente é necessária a ventilação mecânica para melhorar a troca gasosa e a baixa complacência pulmonar. A insuficiência respiratória é um final comum das doenças intersticiais crônicas e apresentam um mau prognóstico. Devido a isto, a ventilação mecânica deve ser oferecida nos casos com processos patológicos reversíveis ou nos candidatos à transplante pulmonar.

Descritores: Doença intersticial pulmonar, ventilação mecânica, corticosteróide

### **Abstract**

Interstitial lung disease (ILD) can be an acute process or the result of progressive inflammation and scarring of the pulmonary parenchyma. They can be challenging in the ICU both to diagnose and treatment. Exclusion of reversible causes of respiratory failure while administering supportive care are the mainstay treatment of patients with ILD with respiratory failure. It is fundamental to review previous imaging, detailed medication and occupational history. Bronchoscopy with bronchoalveolar lavage and/or surgical lung biopsy may be recommended. If an exacerbation syndrome is identified, corticosteroids and antibiotics are advised. Often mechanical ventilation is needed to control poor compliance and gas exchange. Respiratory failure is a common end of chronic ILD and carries a poor outcome. Mechanical ventilation should only be offered in select cases, most notably patients with reversible processes or those considered candidates for lung transplantation.

Keywords: Interstitial lung disease, mechanical ventilation, corticosteroids

1. Serviço de Pneumologia do Hospital Pró-Cardíaco.

**Endereço para correspondência:** Rua General Polidoro, 192, Botafogo, RJ, CEP 22280-020 - Tel (21) 2131-1411

**Email:** lazzarini@mail.com

## Introdução

As doenças intersticiais pulmonares são patologias que afetam caracteristicamente o interstício pulmonar mas podem acometer outras estruturas contíguas incluindo os alvéolos, bronquíolos terminais e os espaços perivascular, perilinfático e tecido conjuntivo peribrônquico. Embora sejam doenças habitualmente de curso lento e progressivo, por vezes apresentam durante sua evolução uma piora aguda, resultado tanto da agudização da própria doença de base como de outros processos inflamatórios associados tais como infecção, hipertensão pulmonar ou reação às drogas. Em outras situações a apresentação é aguda em pacientes sem doença intersticial pulmonar prévia. Estes episódios frequentemente resultam em internação hospitalar e não raramente em unidades de terapia intensiva. A complexidade do tema aumenta, pois doenças extrapulmonares, drogas de uso rotineiro e o tabagismo podem resultar em manifestações pulmonares e, independente da etiologia, as manifestações clínicas são em geral inespecíficas, incluindo tosse, dispnéia progressiva e hipoxemia arterial. O ponto fundamental para o diagnóstico é a realização de anamnese detalhada, que deve incluir a pesquisa de doenças pulmonares e extrapulmonares, avaliação detalhada de uso passado e atual de medicações, história de tabagismo, câncer, contato com animais, exposição ambiental e viagens recentes. O relato de sintomas prévios de dor articular, rash cutâneo, fenômeno de Raynaud e fraqueza muscular sugerem a presença de doença do colágeno associada.

As Sociedades Respiratórias da América do Norte (ATS) e Européia (ERS) recentemente publicaram uma revisão da classificação das doenças pulmonares intersticiais baseada em critérios clínicos, radiológicos e histopatológicos<sup>1</sup>. Como novidade ficou estabelecido o papel do tabagismo no desenvolvimento de pneumopatia intersticial aguda (que pode ser apresentar na forma de bronquiolite respiratória associada à doença intersticial ou como pneumonia intersticial descamativa) e na descrição da pneumonia intersticial não específica idiopática (NSIP) como uma entidade clinico-patológica específica.

Entre as doenças que podem se apresentar como pneumopatias intersticiais agudas estão incluídas os diversos agentes infecciosos (virais, bacterianos, micobacterianos, fungicos e parasitas), reação às drogas (para uma fonte de consulta de drogas causadoras de toxicidade pulmonar é recomendado consultar o site [www.pneumotox.com](http://www.pneumotox.com)), pneumonia de organização criptogênica (COP), pneumonia eosinofílica aguda (AEP), pneumonia intersticial aguda (AIP), exacerbação aguda de fibrose pulmonar idiopática (IPF), exacerbação aguda de pneumopatias associadas à doenças do colágeno e alveolites hemorrágicas com ou sem capilarite (síndrome de Goodpasture e granulomatose de Wegener).

O ponto fundamental na avaliação de um paciente

com doença intersticial grave é a decisão de quais procedimentos diagnósticos e terapêuticos devem ser executados já que diversos métodos diagnósticos e as medicações indicadas podem também resultar em aumento de morbidade e mortalidade. Neste sentido, a possibilidade de resposta ao tratamento e o prognóstico dependem se a doença apresenta um componente predominantemente inflamatório celular ou se representa o aspecto final de evolução de um processo fibrótico irreversível<sup>2</sup>. Diferente das doenças intersticiais agudas, a exacerbação aguda da IPF não responde adequadamente a terapia e tem um mau prognóstico.<sup>3</sup> Em uma revisão recente, cerca de 87% dos pacientes com IPF que necessitaram ventilação mecânica morreram durante a internação hospitalar, com uma mortalidade total de 94% em 3 meses.<sup>4</sup>

## Métodos diagnósticos

A radiografia torácica tem papel muito limitado na sua avaliação, pois apresenta baixa sensibilidade e especificidade para o tipo de infiltrado assim como na orientação do raciocínio dos diagnósticos diferenciais. Para a avaliação do parênquima pulmonar é absolutamente necessária a realização de tomografia computadorizada (TC) do tórax. Ela permite a visualização do aspecto, extensão e distribuição espacial dos infiltrados pulmonares, além da visualização de anormalidades associadas em outros compartimentos (mediastinais e pleurais) que podem ser úteis no diagnóstico diferencial. Alguns aspectos tomográficos são muito sugestivos de patologias específicas tais como nódulos e infiltrados peribroncovasculares da sarcoidose, faveolamento periférico predominante nos lobos inferiores na IPF, esclerose sistêmica progressiva e artrite reumatoide, os infiltrados periféricos predominantes nos lobos superiores na pneumonia de hipersensibilidade e as consolidações esparsas e perilobulares na COP. Em muitos casos porém não é possível definir um diagnóstico específico baseado unicamente na TC.

O lavado broncoalveolar (BAL) é muito útil, tanto para o diagnóstico específico como para descartar doenças infecciosas associadas que sejam contraindicações ao uso de imunossuppressores. Antes de realizar a broncoscopia deve-se ter em mente que ela pode por si só pode piorar a hipoxemia e resultar em insuficiência ventilatória e necessidade de intubação e ventilação mecânica e seu risco-benefício deve ser previamente determinado. Em casos limitrofes, deve-se avaliar a intubação com estabilização ventilatória antes do procedimento. O BAL pode ser diagnóstico nas doenças infecciosas, mas o resultado bacteriológico negativo não descarta definitivamente uma infecção. Ele é particularmente útil na infecção por *P. jiroveci* em imunossuprimidos. Está também indicado na suspeita de hemorragia alveolar, cujo diagnóstico é confirmado quando as alíquotas do BAL são progressivamente mais hemorrágicas, um achado que independe da causa

da hemorragia. Quando o BAL mostra mais de 30% de eosinófilos na citometria o diagnóstico é compatível com AEP5. Na pneumonite de hipersensibilidade pode haver linfocitose acima de 30% associado a redução na relação CD4/CD8.<sup>6</sup> Em outras pneumopatias intersticiais pode haver o predomínio de neutrófilos e linfócitos, não sendo os achados suficientes para a comprovação da etiologia. O BAL é também diagnóstico nas doenças malignas e na proteinose alveolar. Embora biomarcadores no BAL sejam promissores, eles ainda não têm comprovação clínica.<sup>1</sup>

Nos casos agudos, principalmente com dados clínicos relevantes (idade inferior a 50 anos, emagrecimento, febre, hemoptise ou sinais de vasculite) e nos casos graves deve-se avaliar a realização de biópsia pulmonar, que pode ser feita por via transbrônquica ou por via cirúrgica. A biópsia transbrônquica é de limitada utilidade na terapia intensiva pois o pequeno tamanho do fragmento para o estudo histopatológico e os riscos potenciais de pneumotórax e hemorragia frequentemente contraindicam a sua realização. Se indicado, a biópsia transbrônquica pode ser diagnóstica na sarcoidose, pneumonite de hipersensibilidade, linfangite carcinomatosa, pneumonia eosinofílica, proteinose alveolar e nas infecções. Nos casos graves, o procedimento de escolha é a biópsia por via cirúrgica, que é segura mesmo em pacientes em ventilação mecânica.<sup>7</sup> Deve-se evitar a biópsia cirúrgica nas pneumopatias intersticiais crônicas agudizadas devido à descrição de piora da evolução da doença após a realização de biópsia pulmonar cirúrgica.<sup>8</sup>

Dependendo das possíveis causas, exames sanguíneos podem ser solicitados para confirmar o diagnóstico. Marcadores inflamatórios como a velocidade de hemossedimentação (VHS) e a proteína C reativa (PCR) são úteis na avaliação inicial, mas são inespecíficos e não devem ser utilizados unicamente para avaliar a gravidade ou resposta terapêutica. Na suspeita de artrite reumatoide deve ser solicitado o fator reumatoide e o anti-CPP, na polimiosite deve ser solicitado a CPK, aldolase, e o anti-Jo, na síndrome de Sjogren deve-se solicitar o SS-A e SS-B, na esclerose sistêmica progressiva deve ser solicitado o Scl-70. O fator anti-nuclear (FAN) pode ser positivo em diversas patologias do colágeno. Na suspeita de lúpus eritematoso sistêmico o resultado positivo deve ser confirmado com o anti-DNA de dupla hélice. Nos casos de hemorragia alveolar com suspeita de granulomatose de Wegener deve ser solicitado o ANCA e na suspeita de síndrome de Goodpasture deve ser solicitado a pesquisa de anticorpo anti-membrana basal.

## Tratamento medicamentoso

A presença de fatores reversíveis e tratáveis como infecção, pneumotórax, embolia pulmonar, insuficiência cardíaca direita e esquerda devem ser excluídos como causa da descompensação destes pacientes. Como fre-

quentemente a infecção bacteriana não pode ser descartada, a administração empírica de antibióticos de largo espectro deve ser considerada.

Outra dúvida terapêutica frequente é a indicação de corticosteroide. Idealmente, as drogas imunossupressoras devem ser utilizadas com o diagnóstico confirmado, porém em algumas situações ele é iniciado empiricamente, de preferência após o BAL descartar a presença de causa infecciosa que o contraindique. Algumas doenças intersticiais tem boa resposta ao corticosteroide e incluem a COP, AEP e a reação à drogas. A resposta terapêutica é limitada nos casos das doenças intersticiais crônicas com na descompensação aguda da doença de base.

## Métodos de ventilação

Pacientes com doença intersticial significativa podem evoluir com hipoxemia arterial secundária a distúrbio de ventilação-perfusão e por alteração na difusão. Na terapia intensiva a maioria dos casos necessita de pelo menos oxigenioterapia suplementar, que pode ser oferecida por cânula nasal ou máscara facial e nos casos mais graves por ventilação não invasiva (VNI) ou invasiva. Embora a VNI possa ser utilizada ela é frequentemente incapaz de impedir a intubação nos casos de FPI<sup>9,10</sup> e, nos que sobrevivem a VNI, a maioria morre dentro de 90 dias após alta hospitalar.<sup>11</sup> Contudo ela pode ser útil para impedir a intubação em um grupo selecionados de pacientes com doença intersticial aguda, particularmente as que respondem a terapia específica.

Os casos que evoluem para intubação e ventilação mecânica apresentam pior prognóstico, particularmente se for resultado de agudização da fibrose pulmonar idiopática. Em uma coorte de pacientes em ventilação mecânica, os parâmetros associados ao melhor prognóstico foram a ventilação com baixos volumes e baixo PEEP, independentemente se o ventilador era controlado a volume ou pressão.<sup>12</sup> Adicionalmente, é indicada elevada frequência respiratória pois nestes pacientes o volume corrente desejado é alcançado logo no início do ciclo respiratório e o recolhimento elástico aumentado resulta em uma fase expiratória rápida. Devido a baixa recrutabilidade dos alvéolos e o risco de barotrauma, níveis elevados de PEEP são associados a pior prognóstico.<sup>12</sup> Os pacientes com IPF que evoluem para ventilação mecânica habitualmente não conseguem mais ser desacoplados da ventilação e morrem na unidade de terapia intensiva<sup>13,14</sup> e é aconselhado a discussão com familiares antes do início de medidas de ventilação que são frequentemente fúteis.

Embora não existam recomendações formais de parâmetros ventilatórios neste pacientes, é recomendado manter medidas de proteção alveolar com volume corrente de ~4-6 ml/kg, pressão plateau abaixo de 30 cmH<sub>2</sub>O, menor fração de oxigênio inspirada possível e controle adequado do balanço hídrico. Infelizmente, devido a bai-

xa complacência pulmonar, nem todos estes parâmetros podem ser alcançados e a tolerância de altas frequências respiratórias e pressões elevadas podem ser necessárias.<sup>15</sup>

Em casos agudos graves ou nos crônicos que sejam candidatos a transplante pulmonar e não consigam ser adequadamente ventilados com a ventilação mecânica pode ser utilizada a oxigenação com membrana extracorpórea (ECMO). A ECMO é particularmente indicada como ponte para transplante pulmonar. Nos casos que evoluíram para ventilação mecânica em que o transplante

foi indicado e realizado, 85% (5 de 6 pacientes) tiveram alta hospitalar, em contraste com menos 10% (1 em 15 pacientes) dos que não fizeram o transplante.<sup>16</sup>

Por este aspecto, o transplante pulmonar pode ser o único tratamento possível e pode ser indicado mesmo na doença pulmonar intersticial crônica avançada e em ventilação mecânica, se não houver contraindicações a sua realização (insuficiência grave de outro órgão extrapulmonar, infecção crônica intratável, idade avançada, desnutrição ou obesidade acentuada).<sup>17</sup>

## Referências

1. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, et al. ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188(6):733-48.
2. Churg A, Muller N. Cellular vs fibrosing interstitial pneumonias and prognosis: a practical classification of the idiopathic interstitial pneumonias and pathologically/radiologically similar conditions. *Chest*. 2006; 130 (5):1566-70.
3. Olson AL, Swigris JJ, Lezotte DC, Norris JM, Wilson CG, Brown KK. Mortality from pulmonary fibrosis increased in the United States from 1992 to 2003. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176 (3):277-84.
4. Mallick S. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) ventilated in intensive care unit. *Respir Med*. 2008; 102 (10): 1355-59.
5. Philit F, Etienne-Mastroianni B, Parrot A, Guerin C, Robert D, Cordier JF. Idiopathic acute eosinophilic pneumonia: a study of 22 patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166 (9):1235-39.
6. Welker L, Jörres RA, Costabel U, Magnussen H. Predictive value of BAL cell differentials in the diagnosis of interstitial lung diseases. *Eur Respir J*. 2004; 24 (6):1000-6.
7. Tiitto L, Heiskanen U, Bloigu R, Paakko P, Kinnula V, Kaarteenaho-Wiik R. Thoracoscopic lung biopsy is a safe procedure in diagnosing usual interstitial pneumonia. *Chest*. 2005;128 (4):2375-80.
8. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, Brown KK, Kaner RJ, King Jr TE, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176 (7):636-43.
9. Vianello A, Arcaro G, Battistella L, Pipitone E, Vio S, Concas A, et al. Noninvasive ventilation in the event of acute respiratory failure in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Crit Care*. 2014; 29 (4):562-67.
10. Yokoyama T, Kondoh Y, Taniguchi H, Kataoka K, Kato K, Nishiyama O, et al. Noninvasive ventilation in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med*. 2010;49 (15):1509-14.
11. Vianello A, Arcaro G, Battistella L, Pipitone E, Vio S, Concas A, et al. Noninvasive ventilation in the event of acute respiratory failure in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Crit Care*. 2014; 29 (4):562-67.
12. Fernandez-Perez ER, Yilmaz M, Jenad H, Daniels CE, Ryu JH, Hubmayr RD, et al. Ventilator settings and outcome of respiratory failure in chronic interstitial lung disease. *Chest*. 2008; 133 (5):1113-19.
13. Blivet S, Philit F, Sab JM, Langevin B, Paret M, Guerin C, et al. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the ICU for respiratory failure. *Chest*. 2001;120 (1): 209-12.
14. Mollica C, Paone G, Conti V, Ceccarelli D, Schmid G, Mattia P, et al. Mechanical ventilation in patients with end-stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration*. 2010;79 (3):209-15.
15. Gaudry S, Vincent F, Rabbat A, Nunes H, Crestani B, Naccache JM, et al. Invasive mechanical ventilation in patients with fibrosing interstitial pneumonia. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014; 147 (1): 47-53.
16. Trudzinski FC, Kaestner F, Schäfers HJ, Fähndrich S, Seiler F, Böhrer P, et al. Outcome of Patients with Interstitial Lung Disease Treated with Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Oct 22. [Epub ahead of print].
17. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update—a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2006; 25 (7):745-55.