



Jornal Brasileiro de **Pneumologia**

Publicação Bimestral

J Bras Pneumol. v.38, Suplemento 2, p. S1-S133 junho 2012

PUBLICAÇÃO OFICIAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Jornal Brasileiro de Pneumologia

Junho 2012 volume 38 Suplemento 2

p. S1-S133

Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

Free Full Text in English

www.jornaldepneumologia.com.br



Publicação Bimestral

J Bras Pneumol. v.38, Suplemento 2, p.S1-S133 Junho 2012

Associação Brasileira
de Editores Científicos



Publicação Indexada em:
Latindex, LILACS, Scielo
Brazil, Scopus, Index
Copernicus, ISI Web of
Knowledge e MEDLINE

Disponível eletronicamente nas
versões português e inglês:
www.jornaldepneumologia.com.br
www.scielo.br/jbpneu



ISI Web of KnowledgeSM

SCOPUS

SciELO_{Brazil}

INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL

latindex

Editor Chefe

Carlos Roberto Ribeiro Carvalho – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

Editores Executivos

Bruno Guedes Baldi – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

Carlos Viana Poyares Jardim – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

Pedro Caruso – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

Editores Associados

Afrânio Lincu Kritski – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ

Álvaro A. Cruz – Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA

Celso Ricardo Fernandes de Carvalho – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

Fábio Biscegli Jatene – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

Geraldo Lorenzi-Filho – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

Ilma Aparecida Paschoal – Universidade de Campinas, Campinas, SP

José Alberto Neder – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP

Renato Tetelbom Stein – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS

Sérgio Saldanha Menna-Barreto – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS

Conselho Editorial

Alberto Cukier – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

Ana C. Krieger – New York School of Medicine, New York, USA

Ana Luiza Godoy Fernandes – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP

Antonio Segorbe Luis – Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Brent Winston – Department of Critical Care Medicine, University of Calgary, Calgary, Canada

Carlos Alberto de Assis Viegas – Universidade de Brasília, Brasília, DF

Carlos M. Luna – Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Carmen Sílvia Valente Barbas – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

Chris T. Bolliger – University of Stellenbosch, Stellenbosch, South Africa

Dany Jasinowodolinski – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP

Douglas Bradley – University of Toronto, Toronto, ON, Canadá

Denis Martinez – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS

Edson Marchiori – Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ

Emílio Pizzichini – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC

Frank McCormack – University of Cincinnati School of Medicine, Cincinnati, OH, USA

Gustavo Rodrigo – Departamento de Emergência, Hospital Central de las Fuerzas Armadas, Montevideo, Uruguay

Irma de Godoy – Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP

Isabela C. Silva – Vancouver General Hospital, Vancouver, BC, Canadá

J. Randall Curtis – University of Washington, Seattle, Wa, USA

John J. Godleski – Harvard Medical School, Boston, MA, USA

José Antonio Baddini Martinez – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP

José Dirceu Ribeiro – Universidade de Campinas, Campinas, SP, Brazil

José Miguel Chatkin – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS

José Roberto de Brito Jardim – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP

José Roberto Lapa e Silva – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ

Kevin Leslie – Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, MN, USA

Luiz Eduardo Nery – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP

Marc Miravittles – Hospital Clinic, Barcelona, Espanha

Marcelo Alcântara Holanda – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE

Marcos Ribeiro – University of Toronto, Toronto, ON, Canadá

Marli Maria Knorst – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS

Marisa Dolhnikoff – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

Mauro Musa Zamboni – Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro, RJ

Nestor Muller – Vancouver General Hospital, Vancouver, BC, Canadá

Noé Zamel – University of Toronto, Toronto, ON, Canadá

Paul Noble – Duke University, Durham, NC, USA

Paulo Francisco Guerreiro Cardoso – Pavilhão Pereira Filho, Porto Alegre, RS

Paulo Pego Fernandes – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

Peter J. Barnes – National Heart and Lung Institute, Imperial College, London, UK

Renato Sotto-Mayor – Hospital Santa Maria, Lisboa, Portugal

Richard W. Light – Vanderbilt University, Nashville, TN, USA

Rik Gosselink – University Hospitals Leuven, Bélgica

Robert Skomro – University of Saskatoon, Saskatoon, Canadá

Rubin Tuder – University of Colorado, Denver, CO, USA

Sonia Buist – Oregon Health & Science University, Portland, OR, USA

Rogério de Souza – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

Talmadge King Jr. – University of California, San Francisco, CA, USA

Thais Helena Abrahão Thomaz Queluz – Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP

Vera Luiza Capelozzi – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP



Jornal Brasileiro de Pneumologia

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISILOGIA

Secretaria: SCS Quadra 01, Bloco K, Asa Sul, salas 203/204. Edifício Denasa, CEP 70398-900 – Brasília – DF, Brasil. Telefone (55) (61) 3245-1030/ 0800 616218. Site: www.sbpt.org.br. E-mail: sbpt@sbpt.org.br

O **Jornal Brasileiro de Pneumologia ISSN 1806-3713**, é uma publicação bimestral da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Os conceitos e opiniões emitidos nos artigos são de inteira responsabilidade de seus autores. Permitida a reprodução total ou parcial dos artigos, desde que mencionada a fonte.

Diretoria da SBPT (Biênio 2010-2012):

Presidente: Roberto Stirbulov (SP)

Secretária-Geral: Terezinha Lima (DF)

Diretora de Defesa Profissional: Clarice Guimarães Freitas (DF)

Diretora Financeira: Elizabeth Oliveira Rosa Silva (DF)

Diretor Científico: Bernardo Henrique F. Maranhão (RJ)

Diretor de Ensino e Exercício Profissional: José Roberto de Brito Jardim (SP)

Diretor de Comunicação: Adalberto Sperb Rubin (RS)

Presidente do Congresso SBPT 2012: Renato Maciel (MG)

Presidente Eleito (Biênio 2012/2014): Jairo Sponholz Araújo (PR)

Presidente do Conselho Deliberativo: Jussara Fiterman (RS)

CONSELHO FISCAL:

Efetivos: Carlos Alberto Gomes dos Santos (ES), Marcelo Alcântara Holanda (CE),

Saulo Maia Davila Melo (SE)

Suplentes: Antônio George de Matos Cavalcante (CE), Clóvis Botelho (MT),

Valéria Maria Augusto (MG)

COORDENADORES DOS DEPARTAMENTOS DA SBPT:

Ações Programáticas – Alcindo Cerci Neto (PR)

Cirurgia Torácica – Fábio Biscegli Jatene (SP)

Distúrbios Respiratórios do Sono – Simone Chaves Fagundes (RS)

Endoscopia Respiratória – Ascedio José Rodrigues (SP)

Função Pulmonar – Roberto Rodrigues Junior (SP)

Imagem – Domenico Capone (RJ)

Patologia Pulmonar – Rimarcs Gomes Ferreira (SP)

Pesquisa Clínica – Oliver Augusto Nascimento (SP)

Pneumologia Pediátrica – Marcus Herbert Jones (RS)

Residência Médica – José Roberto de Brito Jardim (SP)

COORDENADORES DAS COMISSÕES CIENTÍFICAS DA SBPT:

Asma – Marcia Margareth Menezes Pizzichini (SC)

Câncer Pulmonar – Guilherme Jorge Costa (PE)

Circulação Pulmonar – Daniel Waetge (RJ)

Doença Pulmonar Avançada – Valéria Maria Augusto (MG)

Doenças intersticiais – Bruno Guedes Baldi (SP)

Doenças Respiratórias Ambientais e Ocupacionais – Hermano Albuquerque de Castro (RJ)

DPOC – Fernando Luiz Cavalcanti Lundgren (PE)

Epidemiologia – Antônio George de Matos Cavalcante (CE)

Fibrose Cística – José Dirceu Ribeiro (SP)

Infecções Respiratórias e Micoses – Mara Rúbia Fernandes de Figueiredo (CE)

Pleura – Cyro Teixeira da Silva Júnior (RJ)

Relações Internacionais – Mauro Musa Zamboni (RJ)

Tabagismo – Alberto José de Araújo (RJ)

Terapia Intensiva – Octávio Messeder (BA)

Tuberculose – Marcelo Fouad Rabahi (GO)

SECRETARIA ADMINISTRATIVA DO JORNAL BRASILEIRO DE PNEUMOLOGIA

Endereço: SCS Quadra 01, Bloco K, Asa Sul, salas 203/204. Edifício Denasa, CEP 70398-900 – Brasília – DF, Brasil. Telefone (55) (61) 3245-1030/ 0800 616218.

Secretária: Luana Maria Bernardes Campos. E-mail: jpneumo@jornaldepneumologia.com.br

Revisão de português, assessoria técnica e tradução: Precise Editing

Editoração: Editora Cubo

Site, sistema de submissão on-line e marcação em linguagem SciELO: GN1 - Genesis Network

Tiragem: 4.000 exemplares

Distribuição: Gratuita para sócios da SBPT e bibliotecas

Impresso em papel livre de ácidos

APOIO:



Ministério da
Educação

Ministério da
Ciência, Tecnologia
e Inovação



Experiência



Sumário/Contents

Prefácio	Si
1. Introdução	1
<i>Recomendação</i>	<i>1</i>
2. Classificação	4
<i>Doenças com causas conhecidas</i>	<i>4</i>
<i>Pneumonias intersticiais idlopáticas</i>	<i>4</i>
<i>Doenças linfoides</i>	<i>6</i>
<i>Doenças granulomatosas</i>	<i>6</i>
<i>Miscelânea</i>	<i>6</i>
<i>Recomendação</i>	<i>6</i>
3. História e exame físico	8
<i>Apresentação clínica</i>	<i>8</i>
<i>Avaliação inicial</i>	<i>8</i>
<i>Idade e sexo</i>	<i>8</i>
<i>Tabagismo</i>	<i>8</i>
<i>Refluxo gastroesofágico</i>	<i>8</i>
<i>Uso de medicações</i>	<i>9</i>
<i>História familiar</i>	<i>9</i>
<i>História ocupacional</i>	<i>9</i>
<i>Exame físico</i>	<i>10</i>
<i>Cor pulmonale</i>	<i>11</i>
<i>Recomendações</i>	<i>11</i>
4. Radiografia e tomografia de tórax	16
<i>Radiografia de tórax</i>	<i>16</i>
<i>Volumes pulmonares</i>	<i>16</i>
<i>Padrões</i>	<i>16</i>
<i>Distribuição</i>	<i>16</i>
<i>Achados radiológicos associados</i>	<i>16</i>
TCAR	16
<i>Padrão septal</i>	<i>16</i>
<i>Padrão reticular</i>	<i>17</i>
<i>Padrão cístico</i>	<i>17</i>
<i>Padrão nodular</i>	<i>17</i>
<i>Padrão de vidro fosco</i>	<i>17</i>
<i>Consolidação</i>	<i>17</i>
Padrões radiológicos mais comuns nas DPIs	17
<i>Fibrose pulmonar idiopática (padrão pneumonia intersticial usual)</i>	<i>17</i>
<i>Pneumonia intersticial não específica</i>	<i>18</i>
<i>Pneumonia em organização</i>	<i>18</i>
<i>Bronquiolite respiratória/doença pulmonar intersticial</i>	<i>18</i>
<i>Sarcoidose</i>	<i>18</i>
<i>Sarcoidose precoce ou ativa</i>	<i>18</i>
<i>Sarcoidose com fibrose</i>	<i>18</i>
<i>Silicose e pneumoconiose dos trabalhadores de carvão</i>	<i>18</i>
<i>Asbestose</i>	<i>19</i>
<i>Pneumonite de hipersensibilidade</i>	<i>19</i>
<i>PH subaguda</i>	<i>19</i>
<i>PH crônica</i>	<i>19</i>
<i>Carcinomatose linfática</i>	<i>19</i>
<i>Linfangioleiomiomatose</i>	<i>19</i>
<i>Histiocitose pulmonar de células de Langerhans</i>	<i>19</i>
<i>Proteinose alveolar</i>	<i>19</i>
<i>Recomendação</i>	<i>20</i>
5. Função pulmonar e exercício	22
<i>Achados gerais</i>	<i>22</i>
Aplicações	22
<i>Deteção precoce</i>	<i>22</i>
<i>Diagnóstico diferencial</i>	<i>23</i>
<i>Gravidade e prognóstico</i>	<i>23</i>
<i>Resposta ao tratamento</i>	<i>24</i>



Sumário/Contents

<i>Testes de exercício</i>	24
<i>Teste cardiopulmonar incremental</i>	24
<i>Teste de caminhada de seis minutos</i>	25
Recomendações	25
6. Lavado broncoalveolar	29
<i>Considerações iniciais</i>	29
<i>Características sobre a LBA e sua utilidade diagnóstica</i>	30
<i>Sarcoidose</i>	31
<i>Pneumonite de hipersensibilidade</i>	31
<i>Fibrose pulmonar idiopática</i>	31
<i>Pneumonia em organização criptogênica</i>	31
<i>Pneumonia intersticial não específica</i>	31
<i>Pneumonia intersticial descamativa e bronquiolite respiratória associada à DPI</i>	31
<i>Doença pulmonar intersticial aguda</i>	32
<i>Proteínose alveolar pulmonar</i>	32
<i>Histiocitose pulmonar de células de Langerhans</i>	32
<i>Doenças eosinofílicas</i>	32
<i>Hemorragia alveolar difusa</i>	32
<i>Drogas</i>	32
<i>Doenças do tecido conjuntivo</i>	32
<i>Doenças pulmonares ocupacionais</i>	32
<i>Neoplasias</i>	32
<i>Infecções</i>	32
<i>Síndrome da bronquiolite obliterante</i>	33
<i>Recomendações</i>	33
7. Biópsia transbrônquica	35
<i>Recomendações</i>	36
8. Biópsia cirúrgica	38
<i>Considerações gerais</i>	38
<i>Considerações sobre a indicação das biópsias cirúrgicas</i>	40
<i>Biópsia percutânea</i>	41
<i>Biópsia pulmonar aberta em pacientes criticamente doentes</i>	41
<i>Recomendações</i>	42
9. Outros exames complementares	45
<i>Exames de rotina</i>	45
<i>Suspeita de pneumonite de hipersensibilidade</i>	45
<i>FAN e fator reumatoide</i>	45
<i>Anticorpo anticítosplasma de neutrófilos</i>	47
<i>Outros exames</i>	47
<i>Uso de corticosteroide/imunossupressor</i>	48
<i>Estadiamento da sarcoidose</i>	48
<i>Exame oftalmológico</i>	48
<i>Função hepática</i>	48
<i>Metabolismo do cálcio</i>	48
<i>Sarcoidose cardíaca</i>	49
<i>Dosagem de enzima conversora de angiotensina</i>	49
<i>Recomendações</i>	50
10. Fibrose pulmonar idiopática	52
<i>Considerações iniciais</i>	52
<i>Quadro clínico</i>	52
<i>Exames laboratoriais</i>	52
<i>Provas de função pulmonar</i>	52
<i>Radiologia</i>	53
<i>Broncoscopia</i>	54
<i>Biópsia cirúrgica</i>	54
<i>Crítérios diagnósticos</i>	55
<i>História natural e prognóstico</i>	56



Sumário / Contents

<i>Exacerbação aguda da FPI</i>	56
<i>Hipertensão pulmonar</i>	56
Tratamento	57
<i>Terapia anti-inflamatória</i>	57
<i>Terapia antioxidante</i>	57
<i>Terapia antifibrótica</i>	57
<i>Outros agentes</i>	59
<i>Varfarina</i>	59
<i>Sildenafil</i>	59
<i>Tratamento do refluxo gastroesofágico</i>	59
<i>Terapias paliativas</i>	59
<i>Reabilitação pulmonar</i>	59
<i>Tratamento da tosse</i>	59
<i>Tratamento da dispneia</i>	60
<i>Tratamento de fadiga, ansiedade e depressão</i>	60
<i>Oxigenoterapia</i>	60
<i>Cuidados terminais</i>	60
<i>Transplante pulmonar</i>	60
<i>Recomendações</i>	60
11. Pneumonia intersticial não específica	63
<i>Considerações iniciais</i>	63
<i>Diagnóstico</i>	63
<i>Tratamento</i>	64
<i>Recomendações</i>	64
12. Pneumonia em organização	66
<i>Considerações iniciais</i>	66
<i>Diagnóstico</i>	66
<i>Tratamento</i>	67
<i>Recomendações</i>	68
13. Sarcoidose	70
<i>Definição</i>	70
<i>Etiologia e epidemiologia</i>	70
<i>Patogênese</i>	70
<i>Diagnóstico</i>	70
<i>Histologia</i>	71
<i>Apresentação clínica</i>	72
Envolvimento extrapulmonar	72
<i>Pele</i>	72
<i>Olhos</i>	72
<i>Sistema linfático</i>	72
<i>Fígado</i>	72
<i>Metabolismo do cálcio e rins</i>	73
<i>Sangue</i>	73
<i>Coração</i>	73
<i>Outros órgãos</i>	73
Envolvimento pulmonar	73
<i>Radiografia simples do tórax</i>	73
<i>TCAR de tórax</i>	74
<i>Função pulmonar</i>	74
Sarcoidose e hipertensão arterial pulmonar	74
Marcadores de atividade na sarcoidose	74
Prognóstico e tratamento	75
<i>Corticosteroides</i>	76
<i>Corticosteroides inalatórios</i>	78
<i>Tratamento da sarcoidose extrapulmonar</i>	78
<i>Tratamentos não esteroides na sarcoidose</i>	78
<i>Metotrexato</i>	78
<i>Antimaláricos</i>	79



Sumário/Contents

<i>Talidomida</i>	79
<i>Agentes anti-TNF</i>	79
<i>Azatioprina</i>	79
<i>Leflunomida</i>	80
<i>Ciclofosfamida</i>	80
<i>Gravidez</i>	80
<i>Fadiga</i>	80
Recomendações	80
14. Pneumonite de hipersensibilidade	84
<i>Considerações iniciais</i>	84
<i>Diagnóstico</i>	84
<i>Crterios diagnsticos</i>	86
<i>Tratamento</i>	86
<i>Recomendações</i>	87
15. Doenas do tecido conjuntivo	89
<i>Considerações iniciais</i>	89
<i>Achados tomogrficos</i>	89
<i>Testes de funo pulmonar</i>	90
<i>Doenas especificas e tratamento</i>	91
<i>Esclerose sistmica progressiva</i>	91
<i>Opes de tratamento</i>	92
<i>Corticosteroide</i>	93
<i>Micofenolato de mofetil</i>	93
<i>Efeito da aspirao</i>	94
<i>Outros tratamentos</i>	94
<i>Transplante</i>	94
<i>Polimiosite/dermatomiosite</i>	94
<i>Tratamento</i>	95
<i>Doena refratria</i>	96
<i>Artrite reumatoide</i>	96
<i>Lpus eritematoso sistmico</i>	96
<i>Sndrome de Sjgren</i>	97
<i>Doena mista do tecido conjuntivo</i>	98
<i>Recomendaes</i>	98
16. Doenas tabaco-relacionadas	103
<i>Bronquiolite respiratria com doena pulmonar intersticial</i>	103
<i>Introduo</i>	103
<i>Diagnstico</i>	103
<i>Tratamento</i>	104
<i>Pneumonia intersticial descamativa</i>	104
<i>Introduo</i>	104
<i>Diagnstico</i>	104
<i>Tratamento</i>	105
<i>Histiocitose pulmonar de clulas de Langerhans</i>	105
<i>Introduo</i>	105
<i>Diagnstico</i>	105
<i>Tratamento</i>	106
<i>Fibrose pulmonar e tabagismo</i>	107
<i>Introduo</i>	107
<i>Diagnstico</i>	107
<i>Hipertensoo pulmonar e carcinoma brnquico</i>	107
<i>Tratamento e evoluo</i>	108
<i>Fibrose pulmonar tabaco-relacionada</i>	108
<i>Recomendaes</i>	108
17. Linfangioleiomiomatose	111
<i>Consideraes iniciais</i>	111
<i>Diagnstico</i>	111
<i>Tratamento</i>	112



Sumário/Contents

<i>Recomendações</i>	113
18. Proteinose alveolar pulmonar	115
<i>Considerações iniciais</i>	115
<i>Diagnóstico</i>	115
<i>Tratamento</i>	116
<i>Lavagem pulmonar total</i>	116
<i>GM-CSF</i>	117
<i>PAP secundária</i>	117
<i>Outros tratamentos</i>	117
<i>Recomendações</i>	117
19. Doenças difusas agudas	120
<i>Pneumonia intersticial aguda</i>	120
<i>Pneumonia intersticial aguda em doenças do tecido conjuntivo</i>	120
<i>Pneumonia eosinofílica aguda</i>	121
<i>Pneumonia em organização criptogênica</i>	121
<i>Pneumonite de hipersensibilidade</i>	121
<i>Hemorragia alveolar difusa</i>	121
<i>Exames complementares</i>	121
<i>TC de tórax</i>	121
<i>Broncoscopia</i>	122
<i>Biópsia cirúrgica</i>	122
<i>Exacerbação aguda das doenças pulmonares intersticiais</i>	122
<i>Fibrose pulmonar idiopática</i>	123
<i>Pneumonia intersticial não específica e doenças do tecido conjuntivo</i>	123
<i>Pneumonite de hipersensibilidade</i>	124
<i>Recomendações</i>	124
20. Hipertensão pulmonar	127
<i>Considerações iniciais</i>	127
<i>Avaliação</i>	127
<i>Tratamento</i>	128
<i>Recomendações</i>	128
21. Transplante pulmonar	130
<i>Pneumonias intersticiais idiopáticas</i>	130
<i>Seleção de pacientes</i>	130
<i>Quando encaminhar</i>	130
<i>Quando transplantar</i>	130
<i>Sarcoidose</i>	131
<i>Histiocitose pulmonar de células de Langerhans</i>	131
<i>Linfangioleiomiomatose</i>	131
<i>Recomendações</i>	132

Estaduais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

ASSOCIAÇÃO CATARINENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Emílio Pizzichini
Secretário: Israel Silva Maia
Endereço: Hospital Universitário da UFSC - NUPAIVA - térreo.
Campus - Trindade, 88.040 - 970 - Florianópolis - SC
Tel: (48) 3234-7711/ 3233-0747
E-mail: pizzichi@matrix.com.br

ASSOCIAÇÃO MARANHENSE DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Maria do Rosario da Silva Ramos Costa
Secretária: Denise Maria Costa Haidar
Endereço: Travessa do Pimenta, 46
65.065-340 - Olho D'Água - São Luís - MA
Tel: (98) 3226-4074 Fax: (98) 3231-1161
E-mail: rrcosta29@hotmail.com

SOCIEDADE ALAGOANA DE PNEUMOLOGIA

Presidente: Anatercia Passos Cavalcanti
Secretária: Seli Almeida
Endereço: Rua Walfrido Rocha 225, Jatiuca
57.036-800 - Maceió - AL
Tel: (82) 33266618 Fax: (82)3235-3647
E-mail: sociedadealagoana.dt@gmail.com

SOCIEDADE AMAZONENSE DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Fernando Luiz Westphal
Secretária: Maria do Socorro de Lucena Cardoso
Endereço: Avenida Joaquim Nabuco, 1359
69.020-030 - Manaus - AM
Tel: (92) 3234-6334 Fax: 32348346
E-mail: f.l.westphal@uol.com.br

SOCIEDADE BRASILENSE DE DOENÇAS TORÁCICAS

Presidente: Ricardo Brito Campos
Secretário: Bianca Rodrigues Silva
Endereço: Setor de Clubes Sul, Trecho 3, Conj. 6
70.200-003 - Brasília - DF
Tel/fax: (61) 3245-8001
E-mail: sbdt@ambr.org.br

SOCIEDADE CEARENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Filadélfia Passos Rodrigues Martins
Secretária: Micheline Aquino de Paiva
Endereço: Av. Dom Luis, 300, sala 1122, Aldeota
60160-230 - Fortaleza - CE
Tel: (85) 3087-6261 3092-0401
E-mail: pneumoceara@gmail.com

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA DA BAHIA

Presidente: Tatiana Senna Galvão Nonato Alves
Secretária: Margarida Célia Lima Costa Neves
Endereço: Av. Oceânica, 551 - Ed. Barra Center - sala 112
40.160-010 - Barra - Salvador - BA
Tel/fax: (71) 3264-2427
E-mail: spba@terra.com.br / site: www.pneumobahia.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA DO ESPÍRITO SANTO

Presidente: Firmino Braga Neto
Secretária: Cílea Aparecida Victória Martins
Endereço: Rua Eurico de Aguiar, 130, Sala 514 - Ed. Blue Chip
Praia do Campo, 29.055-280 - Vitória - ES
Tel: (27) 3345-0564 Fax: (27) 3345-1948
E-mail: firminobn@yahoo.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO MATO GROSSO

Presidente: Dra Keyla Medeiros Maia da Silva
Secretária: Dra Wandoircy da Silva Costa
Endereço: Rua Prof Juscelino Reiners, Quadra 07, casa 04
78.070-030 - Cuiabá - MT
Tel: (65) 3051-2116
E-mail: keyla_m@terra.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO MATO GROSSO DO SUL

Presidente: Dra. Lilian Cristina Ferreira Andries
Secretário: Dr. Paulo de Tarso Guerreiro Muller
Endereço: Rua Antônio Maria Coelho, 2912, Jardim dos Estados
79.002-364 - Campo Grande - MS
Tel: (67) 3324-5460
E-mail: liliandries@yahoo.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO RIO DE JANEIRO

Presidente: Luiz Paulo Pinheiro Loivos
Secretária: Patrícia Canto Ribeiro
Endereço: Rua da Lapa, 120 - 3º andar - salas 301/302
20.021-180 - Lapa - Rio de Janeiro - RJ
Tel/fax: (21) 3852-3677
E-mail: sopterj@sopterj.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO RIO GRANDE DO SUL

Presidente: Marcelo Taday Rodrigues
Vice: Simone Chaves Fagundes
Endereço: Av. Ipiranga, 5.311, sala 403
90.610-001 - Porto Alegre - RS
Tel: (51) 3384-2889 Fax: (51) 3339-2998
E-mail: spters@spters.org.br

SOCIEDADE GOIANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Paulo Menzel Galvão
Secretária: Adriana Resplande
Endereço: Av. T 12, Quadra 123, Lote 19, nº 65 - Setor Bueno
74.223-040 - Goiânia - GO
Tel: (62) 3087-5844
E-mail: sgpt2007@gmail.com

SOCIEDADE MINEIRA DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Mauricio Meireles Góes
Secretária: Luciana Macedo Guedes de Oliveira
Endereço: Av. João Pinheiro, 161 - sala 203 - Centro
30.130-180 - Belo Horizonte - MG
Tel/fax: (31) 3213-3197
E-mail: pneumominas@yahoo.com.br

SOCIEDADE NORTE-RIO GRANDENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Francisco Elmano Marques Souza
Endereço: Rua Mossoró, 576, sala 17, Ed. Eduardo, Tirol
59.020-090 - Natal - RN
Tel: (84) 4009-2034 Fax: (84) 4009-2028
E-mail: elmano@hcnatal.com.br

ASSOCIAÇÃO PARAENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Dra. Raimunda Dulcelina A. de Carvalho
Secretário: Dr. Francisco Cardoso de Oliveira Santos
Endereço: Travessa Dom Romualdo de Seixas, 858, Umarizal
66024-001 - Belém - PA
Tel/fax: (91) 32225666
E-mail: radul@ig.com.br

SOCIEDADE PARAIBANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Alfredo Fagundes de Souza
Secretário: Paulo Roberto de Farias Braga
Endereço: Av. Senador Rui Carneiro, 423, Miramar
58.015-010 - João Pessoa - PB
Tel: (83) 3244-8444
E-mail: alfredofagundes@gmail.com

SOCIEDADE PARANAENSE DE TISIOLOGIA E DOENÇAS TORÁCICAS

Presidente: Carlos Eduardo do Valle Ribeiro
Secretário: Mariane Gonçalves Martynychen Canan
Endereço: Av. Sete de Setembro, 5402 - Conj. 105, 10º andar
Batel - CEP: 80240-000 - Curitiba - PR
Tel/fax: (41) 3342-8889
E-mail: contato@pneumopr.org.br

SOCIEDADE PAULISTA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Mônica Corso Pereira
Secretária: Maria Raquel Soares
Endereço: Rua Machado Bittencourt, 205, 8º andar, conj. 83
04.044-000 Vila Clementino - São Paulo - SP
Tel: 0800 17 1618
E-mail: sppt@sppt.org.br site: www.sppt.org.br

SOCIEDADE PERNAMBUCANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Alina Farias França de Oliveira
Secretária: Adriana Vellozo Gonçalves
Endereço: Rua João Eugênio de Lima, 235 Boa Viagem
51030-360 - Recife - PE
Tel/fax: (81) 3326-7098
E-mail: pneumopernambuco@gmail.com

SOCIEDADE PIAUIENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Antonio de Deus Filho
Endereço: R. Areolino de Abreu, 1674. Centro
64000-180 - Teresina - PI
Tel: (86) 3226-1054
E-mail: mdedeus@uol.com.br

SOCIEDADE SERGIPANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: José Barreto Neto
Secretário: Almiro Oliva Sobrinho
Endereço: Av. Gonçalo Prado Rollemberg, 211, Sala 206
Bairro São José, 49010-410 - Aracaju - SE
Tel: (79) 3213-7352
E-mail: j.barreto@uol.com.br



Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

Realização Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

Comissão Editorial

Bruno Guedes Baldi

Médico Assistente, Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Carlos Alberto de Castro Pereira

Coordenador, Curso de Pós-Graduação de Doenças Pulmonares Intersticiais, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Autores

Adalberto Sporb Rubin – Professor Adjunto de Pneumologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre; Coordenador, Ambulatório de Doenças Intersticiais, Santa Casa de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

Alfredo Nicodemos da Cruz Santana – Médico Assistente Doutor e Supervisor da Residência Médica, Serviço de Doenças Torácicas, Hospital Regional da Asa Norte, SES, Brasília (DF) Brasil.

André Nathan Costa – Médico Colaborador, Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Bruno Guedes Baldi – Médico Assistente, Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Carlos Alberto de Castro Pereira – Coordenador, Curso de Pós-Graduação de Doenças Pulmonares Intersticiais, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Carlos Roberto Ribeiro Carvalho – Professor Associado Livre-Docente e Diretor, Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Eduardo Algranti – Chefe, Serviço de Medicina, Fundação Jorge Duprat Figueiredo de Segurança e Medicina do Trabalho – FUNDACENTRO – São Paulo (SP) Brasil.

Eduardo Mello de Capitani – Professor Associado, Disciplina de Pneumologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP) Brasil.

Eduardo Pamplona Bethlem – Professor Associado de Pneumologia, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Ester Nei Aparecida Martins Coletta – Professora Adjunta, Departamento de Patologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo; Patologista, Serviço de Anatomia Patológica, Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Jaquelina Sonoe Ota Arakaki – Médica Assistente, Disciplina de Pneumologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

José Antônio Baddini Martinez – Professor Associado, Departamento de Clínica Médica; Coordenador, Divisão de Pneumologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.

Jozélio Freire de Carvalho – Professor Colaborador, Serviço de Reumatologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Leila John Marques Steidle – Professora Adjunta, Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal de Santa Catarina; Coordenadora da Residência Médica em Pneumologia, Hospital Universitário, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.

Marcelo Jorge Jacó Rocha – Médico Responsável, Ambulatório de Doenças Intersticiais, Hospital de Messejana, Fortaleza (CE) Brasil.

Mariana Silva Lima – Médica Responsável, Ambulatório de Doenças Intersticiais, Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Maria Raquel Soares – Médica Pneumologista, Ambulatório de Doenças Intersticiais, Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Marlova Luzzi Caramori – Médica Colaboradora, Grupo de Transplante Pulmonar, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Miguel Abidon Aidé – Professor Associado de Pneumologia, Universidade Federal Fluminense, Niterói (RJ) Brasil.

Rimarcs Gomes Ferreira – Professor Adjunto, Departamento de Patologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Ronaldo Adib Kairalla – Professor Assistente Doutor, Disciplina de Pneumologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; Coordenador, Núcleo Avançado de Tórax, Hospital Sírio Libanês, São Paulo (SP) Brasil.

Rudolf Krawczenko Feitoza de Oliveira – Pós-Graduando, Disciplina de Pneumologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Sérgio Jezler – Médico Pneumologista, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

Sílvia Carla Sousa Rodrigues – Médica Pneumologista Assistente, Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Suzana Pinheiro Pimenta – Médica Pneumologista, Hospital do Câncer Antônio Cândido Camargo, São Paulo (SP) Brasil.

Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

Prefácio

A abordagem das doenças pulmonares intersticiais (DPIs) constitui um grande desafio para o pneumologista em função do grande número de patologias encontradas nesse grupo, que podem envolver os pulmões de maneira primária ou secundária, com apresentação clínica, radiológica e histológica variada. Além disso, frequentemente o diagnóstico das DPIs acontece tardiamente, não apenas pelo desconhecimento do profissional em relação a diversos fatores, como epidemiologia, fisiopatologia e critérios para confirmação diagnóstica, mas também pela limitação dos recursos locais, o que muitas vezes interfere negativamente nas possibilidades terapêuticas. Adicionalmente, o prognóstico e o tratamento são heterogêneos em relação às diversas DPIs, e algumas delas, como a fibrose pulmonar idiopática, apresentam alta morbidade e mortalidade, inclusive pela escassez de opções terapêuticas modificadoras da evolução.

Nesse contexto, a partir de uma revisão atualizada da literatura e combinada à opinião de um grupo de pneumologistas nacionais especializados, foram estabelecidas as Diretrizes Brasileiras de DPIs. Os principais objetivos do presente documento são fornecer aos pneumologistas um instrumento que possa facilitar a abordagem dos pacientes com DPIs, padronizando-se os critérios a serem utilizados para a definição diagnóstica das diferentes patologias, além de orientar sobre o melhor tratamento a ser utilizado nas diferentes situações. Obviamente, a decisão do profissional em seguir as recomendações estabelecidas nestas diretrizes deve levar em conta também a disponibilidade dos recursos no local em que cada profissional atua.

Agradecemos a todos que participaram na elaboração destas diretrizes e esperamos que elas possam atingir os objetivos propostos.

Bruno Guedes Baldi
Carlos Alberto de Castro Pereira

1. Introdução

As doenças pulmonares intersticiais (DPIs) são afecções heterogêneas, agrupadas em função de achados clínicos, radiológicos e funcionais semelhantes. Muitos termos têm sido usados para englobar essas condições. Embora o termo “doenças pulmonares parenquimatosas difusas” seja considerado mais adequado, o termo “doenças intersticiais difusas” é consagrado pelo uso. Deve-se considerar que, nesse grupo de doenças, estão incluídas diversas formas de bronquiolite, doenças de preenchimento alveolar, vasculites pulmonares, além das doenças intersticiais, devido às semelhanças de apresentação.

O diagnóstico e o tratamento das DPIs permanecem um desafio, mesmo para os especialistas, por diversas razões:

Primeiro, existem muitas causas de DPIs; porém, muitas são raras, e mesmo os especialistas não atendem um grande número de cada entidade. Entretanto, um pequeno número de condições responde pela maioria das DPIs atendidas e devem ser mais bem conhecidas. Nesse grupo, situam-se a fibrose pulmonar idiopática, a pneumonite de hipersensibilidade, a sarcoidose, a pneumonia intersticial não específica (associada ou não às doenças do tecido conjuntivo), as doenças ocupacionais, a pneumonia em organização e as bronquiolites diversas.⁽¹⁻³⁾

Segundo, o diagnóstico preciso requer, além de conhecimento clínico, treinamento em radiologia e patologia, o que obriga haver um trabalho multidisciplinar, introduzindo complexidade no atendimento.⁽⁴⁻⁸⁾ Sempre que possível, os casos de DPIs devem ser discutidos por um grupo experiente e em forma de conferência. Se isso não for possível, os clínicos devem enviar as tomografias e o material de biópsia cirúrgica para centros de referência. Patologistas gerais fornecem frequentemente laudos equivocados das DPIs.^(9,10)

Terceiro, alguns clínicos continuam a ter uma visão niilista das DPIs, acreditando que um diagnóstico específico é de importância limitada, visto que o prognóstico e a resposta ao tratamento são considerados pobres. Entretanto, um diagnóstico preciso das DPIs, mesmo aquelas fibrosantes, é importante para o manejo dos pacientes.⁽¹¹⁾ O prognóstico, a atenção às manifestações extrapulmonares e comorbidades, a escolha da medicação e a consideração a respeito de transplante pulmonar,

todos dependem de um diagnóstico e de um estadiamento precisos. Por exemplo, o diagnóstico de fibrose pulmonar idiopática, embora implique em mau prognóstico, deve desencadear uma avaliação para comorbidades comuns – tais como refluxo gastroesofágico, possibilidade de exacerbações agudas e hipertensão pulmonar –, decisões a respeito de farmacoterapia – como a inclusão de pacientes em ensaios clínicos – e uma pronta avaliação para transplante pulmonar em casos selecionados. Alternativamente, um diagnóstico de DPI associada à doença do tecido conjuntivo (que pode ser inaparente) implica, em geral, em melhor prognóstico, necessidade de tratamento anti-inflamatório agressivo e trabalho em conjunto com um reumatologista. O diagnóstico de pneumonite de hipersensibilidade crônica deve levar prontamente a uma procura cuidadosa quanto a exposições potenciais no ambiente doméstico e de trabalho. O tratamento farmacológico, nesses casos, é inútil na persistência da exposição. Esses são poucos exemplos que justificam a necessidade de uma abordagem sistemática e rigorosa para o diagnóstico das DPIs.

Para a elaboração das presentes diretrizes, um grupo de especialistas nacionais, com reconhecida experiência na abordagem das DPIs, foi reunido. Realizou-se uma revisão a partir de uma pesquisa atualizada dos principais artigos relacionados ao tema nas bases de dados Medline, SciELO e LILACS, enfatizando-se a busca pela melhor evidência disponível, associada à opinião do grupo de consultores especializados. Após a entrega de todo o material, houve uma revisão final com todos os autores para ajustes antes da publicação e para que fosse estabelecida uma série de recomendações. A seguir, esse documento foi publicado no site da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para consulta pública.

Os graus de recomendação e os níveis de evidência estabelecidos nas presentes diretrizes foram baseados nos critérios publicados pelo *American College of Chest Physicians*, conforme descrito no Quadro 1.⁽¹²⁾

Recomendação

- Pacientes com DPIs de diagnóstico incerto devem ser encaminhados para centros de referência, para que seja realizada consulta com especialistas clínicos, radiologistas experientes e patologistas especializados (1C).

Quadro 1 – Classificação quanto ao grau de recomendação e níveis de evidência.^a

Grau de recomendação	Benefício vs. riscos	Força metodológica das evidências	Implicações
1A Recomendação forte, evidência de alta qualidade	Os benefícios claramente superam os riscos ou vice-versa	Ensaio clínico randomizado sem limitações importantes ou evidência inquestionável de estudos observacionais	Recomendação forte; pode ser aplicada à maioria dos pacientes na maioria das circunstâncias, sem reservas
1B Recomendação forte, evidência de qualidade moderada	Os benefícios claramente superam os riscos ou vice-versa	Ensaio clínico randomizado com limitações importantes (resultados inconsistentes, vieses metodológicos, indiretos ou imprecisos) ou evidência excepcionalmente forte em estudos observacionais	Recomendação forte; pode ser aplicada à maioria dos pacientes na maioria das circunstâncias, sem reservas
1C Recomendação forte, evidência de baixa ou muito baixa qualidade	Os benefícios claramente superam os riscos ou vice-versa	Estudos observacionais ou séries de casos	Recomendação forte, mas que pode mudar quando evidência de qualidade superior se tornar disponível
2A Recomendação fraca, evidência de alta qualidade	Benefícios e riscos balanceados	Ensaio clínico randomizado sem limitações importantes ou evidência inquestionável de estudos observacionais	Recomendação fraca, a melhor conduta pode variar dependendo das circunstâncias ou dos valores do paciente ou da sociedade
2B Recomendação fraca, evidência de qualidade moderada	Benefícios e riscos balanceados	Ensaio clínico randomizado com limitações importantes (resultados inconsistentes, vieses metodológicos, indiretos ou imprecisos) ou evidência excepcionalmente forte em estudos observacionais	Recomendação fraca, a melhor conduta pode variar dependendo das circunstâncias ou dos valores do paciente ou da sociedade
2C Recomendação fraca, evidência de baixa ou muito baixa qualidade	Incerteza nas estimativas de benefício ou riscos; benefícios e riscos podem ser intimamente balanceados	Estudos observacionais ou séries de casos	Recomendação muito fraca; alternativas podem ser igualmente razoáveis

^aModificado de Guyatt et al.^(1,2)

Referências

- Tinelli C, De Silvestri A, Richeldi L, Oggionni T. The Italian register for diffuse infiltrative lung disorders (RIPID): a four-year report. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2005;22 Suppl 1:S4-8.
- Xaubet A, Ancochea J, Morell F, Rodriguez-Arias JM, Villena V, Blanquer R, et al. Report on the incidence of interstitial lung diseases in Spain. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2004;21(1):64-70.
- Thomeer MJ, Costabe U, Rizzato G, Poletti V, Demedts M. Comparison of registries of interstitial lung diseases in three European countries. *Eur Respir J Suppl.* 2001;32:114s-118s.
- Elicker B, Pereira CA, Webb R, Leslie KO. High-resolution computed tomography patterns of diffuse interstitial lung disease with clinical and pathological correlation. *J Bras Pneumol.* 2008;34(9):715-44.
- Zompatori M, Bnà C, Poletti V, Spaggiari E, Ormitti F, Calabrò E, et al. Diagnostic imaging of diffuse infiltrative disease of the lung. *Respiration.* 2004;71(1):4-19.
- Leslie KO. My approach to interstitial lung disease using clinical, radiological and histopathological patterns. *J Clin Pathol.* 2009;62(5):387-401.
- Flaherty KR, Andrei AC, King TE Jr, Raghu G, Colby TV, Wells A, et al. Idiopathic interstitial pneumonia: do community and academic physicians agree on diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(10):1054-60.
- Flaherty KR, King TE Jr, Raghu G, Lynch JP 3rd, Colby TV, Travis WD, et al. Idiopathic interstitial pneumonia:

- what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(8):904-10.
9. Sánchez-Varilla JM, Recio-Gallardo S, Benítez-Moya JM, Almadana-Pacheco V, Peña de Bustillo J, Martínez-Puentes V. Variability among pathologists in the histological diagnosis of diffuse interstitial lung diseases [Article in Spanish]. *Arch Bronconeumol.* 2005;41(10):566-8.
 10. Lettieri CJ, Veerappan GR, Parker JM, Franks TJ, Hayden D, Travis WD, et al. Discordance between general and pulmonary pathologists in the diagnosis of interstitial lung disease. *Respir Med.* 2005;99(11):1425-30.
 11. Collard HR, King TE. Approach to the diagnosis of diffuse parenchymal lung disease. Lynch JP, editor. *Interstitial Pulmonary and Bronchiolar Disorders.* New York: Informa Healthcare USA; 2008. p. 1-12.
 12. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American College of Chest Physicians Task Force. *Chest.* 2006;129(1):174-81.

2. Classificação

Os objetivos principais ao se estabelecer uma classificação para as doenças pulmonares intersticiais (DPIs) são os seguintes:

1. Agrupar doenças de acordo com critérios específicos, como critérios clínicos, radiológicos e histopatológicos.
2. Padronizar, facilitando a comunicação entre os profissionais que manejam pacientes com DPIs.
3. Facilitar a realização de registros epidemiológicos, podendo-se conhecer a frequência das DPIs na população.
4. Facilitar a realização de ensaios clínicos, aumentando a confiabilidade dos diagnósticos.
5. Melhorar a abordagem terapêutica e a determinação do prognóstico.

Nas DPIs, classificar se torna frequentemente uma tarefa complicada. A etiologia é desconhecida em muitas situações; uma mesma doença pode apresentar evolução aguda ou crônica; pode haver diferentes aspectos radiológicos e anatomopatológicos (por exemplo, pneumonite de hipersensibilidade); e doenças dentro da mesma subcategoria podem ter progressão e prognóstico variáveis. Além disso, exames laboratoriais e de função pulmonar pouco contribuem para a diferenciação das doenças. Diversos critérios podem ser utilizados para a realização de uma classificação para as DPIs, como critérios clínicos, etiológicos, laboratoriais, radiológicos e histológicos, assim como a prevalência das doenças.⁽¹⁾

Diversas classificações foram propostas para as DPIs.^(2,3) A *American Thoracic Society* e a *European Respiratory Society* propuseram uma classificação em 2002, que se tornou popular. Naquela classificação (Quadro 1),

foram determinadas duas categorias (DPIs de causas ou associações conhecidas e DPIs de causas desconhecidas), sendo que essa última foi subdividida em pneumonias intersticiais idiopáticas (PIIs), doenças granulomatosas e outras doenças. A vantagem desse esquema é colocar as PIIs em uma categoria à parte.⁽³⁾

A classificação para as DPIs das presentes diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia está detalhada na Figura 1. Essa classificação contém pontos importantes, que são destacados a seguir.

Doenças com causas conhecidas

Em relação às doenças com causas conhecidas, destacaremos as doenças tabaco-relacionadas, que são espectros diferentes de doenças associadas ao tabagismo e que, muitas vezes, podem coexistir. É frequente a identificação de enfisema em associação. Estão incluídas nesse grupo a pneumonia intersticial descamativa (PID), a bronquiolite respiratória associada à DPI (BR-DPI), a histiocitose e a fibrose associada ao tabaco. A identificação de acúmulo de macrófagos com pigmento acastanhado nos alvéolos e bronquíolos é a regra, pois essa é uma característica histológica que marca a exposição ao tabaco.⁽⁴⁻⁷⁾

Pneumonias intersticiais idiopáticas

As PIIs constituem um grupo heterogêneo de doenças pulmonares de causa desconhecida, decorrentes de lesão do parênquima pulmonar, resultando em graus variáveis de inflamação e fibrose. Nesse grupo, não se incluem doenças idiopáticas com padrão clínico, radiológico

Quadro 1 – Classificação consensual multidisciplinar de doenças pulmonares intersticiais (DPIs) da *American Thoracic Society/European Respiratory Society*.^a

DPIs com causas conhecidas	DPIs com causas desconhecidas
Exposições ambientais e ocupacionais, fármacos, doenças do tecido conjuntivo, doenças infecciosas e neoplasias	Doenças granulomatosas (por exemplo, sarcoidose) Pneumonias intersticiais idiopáticas (por exemplo, fibrose pulmonar idiopática) Entidades específicas, definidas por achados anatomopatológicos (por exemplo, proteinose alveolar, histiocitose pulmonar de células de Langerhans e linfangioleiomiomatose)

^a*American Thoracic Society/European Respiratory Society*.⁽³⁾

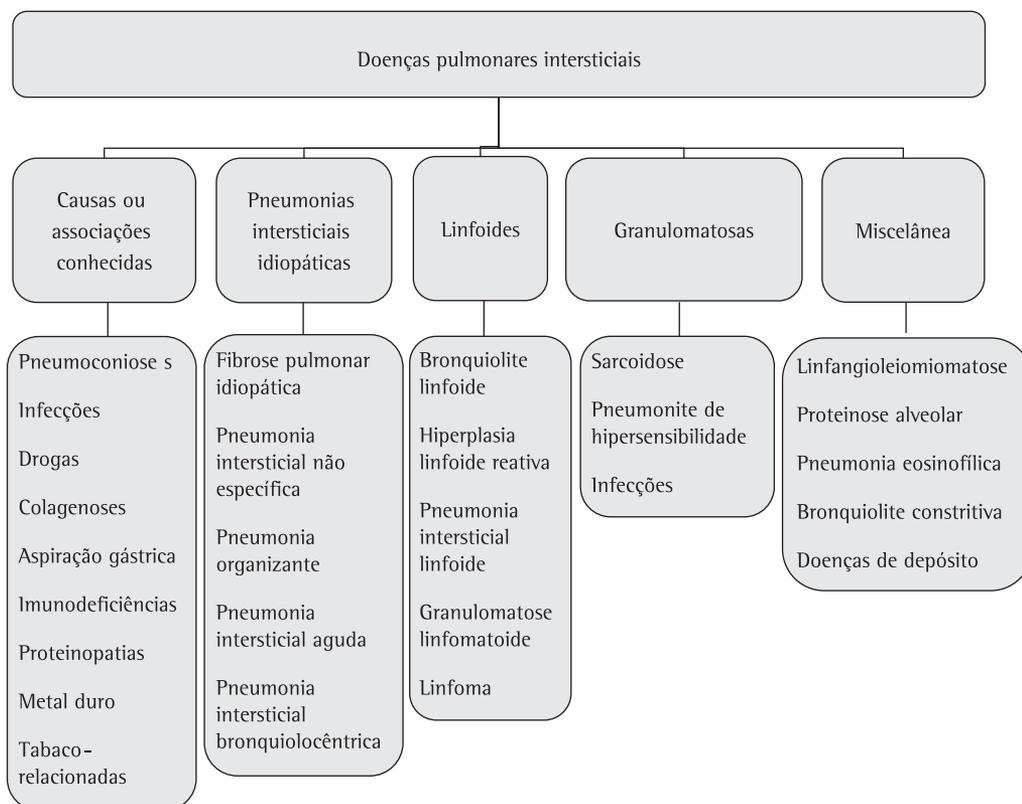


Figura 1 – Classificação das doenças pulmonares intersticiais utilizada nas Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.

e histológico específico, como sarcoidose e linfangioleiomiomatose. A *American Thoracic Society* propôs, em 2002, a inclusão de sete entidades nessa categoria: pneumonia intersticial aguda, a pneumonia intersticial usual, a pneumonia intersticial não específica, a PID, a BR-DPI, a pneumonia em organização criptogênica e a pneumonia intersticial linfoide (PIL).⁽³⁾ Diversos autores acreditam que essa classificação deve ser revista.⁽⁸⁾ Em nossas diretrizes, propomos que três entidades sejam retiradas e uma nova incluída, permanecendo o sistema de classificação com cinco categorias:

1. Fibrose pulmonar idiopática, caracterizada pelo padrão histológico de pneumonia intersticial usual, observando-se áreas de fibrose intercaladas com áreas de parênquima normal, focos de fibrose ativa (focos fibroblásticos), faveolamento e distribuição da fibrose nas regiões subpleurais.^(3,9,10)

2. Pneumonia intersticial não específica, caracterizada por inflamação e/ou fibrose de distribuição homogênea.^(3,11,12)

3. Pneumonia intersticial aguda (síndrome de Hamman-Rich), caracterizada por achados anatomopatológicos de dano alveolar difuso na biópsia pulmonar, em geral em fase proliferativa, e sem causa aparente, como sepse, trauma, aspiração, infecção, doença do tecido conjuntivo ou uso de fármacos.^(13,14)

4. Pneumonia em organização, caracterizada por fibrose intraluminal em organização nos espaços aéreos distais, embora haja algum grau de inflamação intersticial.^(15,16)

5. Pneumonia intersticial bronquiocêntrica. Nos últimos anos, foram descritos casos de pneumonia intersticial, inflamatória ou com achados de fibrose, claramente centrados em vias aéreas.⁽¹⁷⁻²⁰⁾ Essa condição tem como causas comuns a pneumonite de hipersensibilidade, doença do tecido conjuntivo ou aspiração crônica de conteúdo gástrico,^(17,21,22) mas pode ser idiopática. Na TC de tórax, as lesões habitualmente predominam nos dois terços inferiores,

Quadro 2 – Doenças pulmonares granulomatosas.

Comuns	Incomuns
- Infecções (tuberculose e por fungos)	- Berliose e outras pneumoconioses
- Pneumonite de hipersensibilidade	- Deficiência de imunoglobulinas
- Sarcoidose	- Doença inflamatória intestinal (Crohn)
	- Granulomatose broncocêntrica
	- Granulomas incidentais
	- Outras micobacterioses
	- Pneumonia aspirativa
	- Pneumonia eosinofílica
	- Pneumonia intersticial de células gigantes
	- Reações a drogas
	- Talcose intravenosa
	- Vasculites (granulomatose de Wegener, Churg-Strauss)

com predomínio peribroncovascular, podendo-se identificar áreas em vidro fosco, bronquiolectasias de tração e, eventualmente, dilatação esofágica. Histologicamente, além do predomínio bronquiocêntrico, podem ser observados granulomas, células gigantes multinucleadas, material basofílico ou corpo estranho.⁽¹⁷⁻²²⁾ O prognóstico é melhor em comparação à fibrose pulmonar idiopática.⁽²¹⁾

Foram retiradas do grupo das PILs as seguintes entidades:

- As lesões de padrão descamativo (PID e BR-DPI) que migraram para as doenças com causas determinadas, associadas ao tabagismo.
- A PIL deve ser classificada no grupo das doenças linfoides.

Doenças linfoides

No grupo de doenças linfoides, optou-se por incluir doenças que são mediadas por linfócitos, como a bronquiolite linfoide, a PIL, a hiperplasia linfoide reativa, a granulomatose linfomatoide e o linfoma. Nessas doenças, observa-se proliferação linfocitária, podendo haver centros germinativos e folículos linfoides. Deve-se sempre pesquisar doenças associadas nessas situações, como síndrome de Sjögren, HIV/AIDS e imunodeficiências. Além disso, é fundamental a avaliação imuno-histoquímica dos linfócitos, principalmente para se descartar linfoma.⁽²³⁻²⁵⁾

Doenças granulomatosas

Diversas doenças pulmonares difusas podem exibir granulomas, necrotizantes ou não, nos espécimes de biópsia (transbrônquica ou cirúrgica). As doenças granulomatosas podem ser infecciosas ou não infecciosas, algumas comuns e outras incomuns (Quadro 2). A avaliação microbiológica, com exame direto e culturas, é fundamental na presença de granuloma. Diversas referências a respeito da patologia das doenças pulmonares granulomatosas difusas são recomendadas para a leitura.⁽²⁶⁻³⁰⁾

Miscelânea

As doenças que não apresentam características que permitam incluí-las nos grupos anteriores estão reunidas no grupo miscelânea. A maioria é idiopática e rara, sem tratamento curativo, e algumas têm um padrão clínico-radiológico sugestivo. Nesse grupo, estão incluídas a linfangioleiomiomatose, a proteinose alveolar, a pneumonia eosinofílica idiopática, a bronquiolite constritiva e as doenças de depósito.

Recomendação

- Deve-se incluir uma DPI identificada em um dos grupos da classificação sempre que possível. Para isso, a interpretação combinada de achados clínicos, tomográficos e histopatológicos é fundamental (1C).

Referências

1. Antó JM, Cullinan P. Clusters, classification and epidemiology of interstitial lung diseases: concepts, methods and critical reflections. *Eur Respir J Suppl.* 2001;32:1015-106s.
2. The diagnosis, assessment and treatment of diffuse parenchymal lung disease in adults. Introduction. *Thorax.* 1999;54 Suppl 1:S1-14.
3. American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(2):277-304. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(3):426.
4. Vassallo R, Ryu JH. Tobacco smoke-related diffuse lung diseases. *Semin Respir Crit Care Med.* 2008;29(6):643-50.
5. Attili AK, Kazerooni EA, Gross BH, Flaherty KR, Myers JL, Martinez FJ. Smoking-related interstitial lung disease: radiologic-clinical-pathologic correlation. *Radiographics.* 2008;28(5):1383-96; discussion 1396-8.
6. Washko GR, Hunninghake GM, Fernandez IE, Nishino M, Okajima Y, Yamashiro T, et al. Lung volumes and emphysema in smokers with interstitial lung abnormalities. *N Engl J Med.* 2011;364(10):897-906.
7. Katzenstein AL, Mukhopadhyay S, Zanardi C, Dexter E. Clinically occult interstitial fibrosis in smokers: classification and significance of a surprisingly common finding in lobectomy specimens. *Hum Pathol.* 2010;41(3):316-25.
8. Gomez A, King Jr TE. Classification of diffuse parenchymal lung disease. In: Costabel U, du Bois RM, Egan JJ, editors. *Diffuse Parenchymal Lung Disease.* Basel: Karger; 2007. p. 2-10.
9. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS) and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(2 Pt 1):646-64.
10. 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.
11. Katzenstein AL, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol.* 1994;18(2):136-47.
12. Travis WD, Hunninghake G, King TE Jr, Lynch DA, Colby TV, Galvin JR, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(12):1338-47. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(2): 211.
13. Olson J, Colby TV, Elliott CG. Hamman-Rich syndrome revisited. *Mayo Clin Proc.* 1990;65(12):1538-48.
14. Katzenstein AL, Myers JL, Mazur MT. Acute interstitial pneumonia. A clinicopathologic, ultrastructural, and cell kinetic study. *Am J Surg Pathol.* 1986;10(4):256-67.
15. Epler GR, Colby TV, McCloud TC, Carrington CB, Gaensler EA. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med.* 1985;312(3):152-8.
16. Colby TV. Pathologic aspects of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Chest.* 1992;102(1 Suppl):385-435.
17. 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.
18. Yousem SA, Dacic S. Idiopathic bronchiolocentric interstitial pneumonia. *Mod Pathol.* 2002;15(11):1148-53.
19. Churg A, Myers J, Suarez T, Gaxiola M, Estrada A, Mejia M, et al. Airway-centered interstitial fibrosis: a distinct form of aggressive diffuse lung disease. *Am J Surg Pathol.* 2004;28(1):62-8.
20. Fukuoka J, Franks TJ, Colby TV, Flaherty KR, Galvin JR, Hayden D, 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;29(7):948-54.
21. Coletta ENAM, Rocha NAS, Rodrigues SCS, Lima MS, Ferreira R, Ota JS et al. Bronchiolocentric interstitial pneumonia (BIP) - A Descriptive Study of 48 Patients. *Proceedings of the American Thoracic Society Annual Meeting; 2007 May 18-23; San Francisco (CA): ATS; 2007. p. A149.*
22. de Souza RB, Borges CT, Capelozzi VL, Parra ER, Jatene FB, Kavakama J, et al. Centrilobular fibrosis: an underrecognized pattern in systemic sclerosis. *Respiration.*;77(4):389-97.
23. 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.
24. Swigris JJ, Berry GJ, Raffin TA, Kuschner WG. Lymphoid interstitial pneumonia: a narrative review. *Chest.* 2002;122(6):2150-64.
25. Nicholson AG. Lymphocytic interstitial pneumonia and other lymphoproliferative disorders in the lung. *Semin Respir Crit Care Med.* 2001;22(4):409-22.
26. Cheung OY, Muhm JR, Helmers RA, Aubry MC, Tazelaar HD, Khoo A, et al. Surgical pathology of granulomatous interstitial pneumonia. *Ann Diagn Pathol.* 2003;7(2):127-38.
27. El-Zammar OA, Katzenstein AL. Pathological diagnosis of granulomatous lung disease: a review. *Histopathology.* 2007;50(3):289-310.
28. Barrios RJ. Hypersensitivity pneumonitis: histopathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132(2):199-203.
29. Rosen Y. Pathology of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28(1):36-52.
30. Mukhopadhyay S, Gal AA. Granulomatous lung disease: an approach to the differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134(5):667-90.

3. História e exame físico

Apresentação clínica

A história detalhada fornece as informações mais relevantes nas doenças pulmonares intersticiais (DPIs). A duração dos sintomas e radiografias prévias devem ser avaliadas.

Dispneia

A graduação da dispneia é útil para a avaliação da gravidade da doença e para o acompanhamento. A dispneia se correlaciona inversamente com a CVF, a qualidade de vida e o prognóstico em pacientes com fibrose pulmonar idiopática (FPI).⁽¹⁻⁴⁾

Tosse

Em pacientes com DPIs, outras causas de tosse podem estar presentes, tais como rinossinusite, hiper-responsividade brônquica e doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), de modo que essas causas devem ser excluídas antes de se atribuir a tosse à DPI.⁽⁵⁾

Sibilância

Sibilos são ocasionalmente observados nas doenças que incidem mais em asmáticos, naquelas que envolvem o feixe broncovascular ou naquelas que resultam em bronquiolite.

Outros sintomas e sinais

Achados clínicos compatíveis com doenças do tecido conjuntivo devem ser sistematicamente pesquisados. Esses incluem dor, edema, rigidez articular, fenômeno de Raynaud, fotossensibilidade, *rash* facial, persistência de boca e olhos secos, úlceras orogenitais, edema de mãos e de braços, “mãos de mecânico”, ulcerações nos dedos, lesões de pele diversas, dificuldade para deglutir/engasgos com alimentos, pirose, regurgitação, gosto amargo na boca após a alimentação e dificuldades para se levantar da cadeira, subir escadas ou pentear os cabelos.

Alguns sintomas de DRGE (pirose e regurgitação) podem indicar que a doença pulmonar resulta de aspiração ou sugerir uma doença associada, como esclerodermia.

Avaliação inicial

A avaliação inicial deve incluir história e exame físico completos, seguidos de testes laboratoriais e de imagem: testes hematológicos de rotina, radiografia de tórax, TCAR de tórax, gasometria arterial e testes de função pulmonar, incluindo DLCO e medida da SpO₂ no esforço.

Idade e sexo

A FPI é rara abaixo de 50 anos, e a sarcoidose incide em qualquer idade, não apenas em jovens. As DPIs associadas às doenças do tecido conjuntivo predominam em mulheres, enquanto a FPI predomina no sexo masculino. Devido à exposição ocupacional, os homens têm maior risco para o desenvolvimento de pneumoconioses. A linfangioleiomiomatose (esporádica ou associada à esclerose tuberosa) ocorre exclusivamente em mulheres, em geral, em idade fértil.

Tabagismo

As DPIs podem ser classificadas, em relação ao tabagismo, em⁽⁶⁾: doenças que quase sempre ocorrem em fumantes – histiocitose pulmonar de células de Langerhans, pneumonia intersticial descamativa (PID) e bronquiolite respiratória, isoladas ou associadas entre si – na maioria das vezes associadas a enfisema⁽⁷⁾; doenças que podem ser precipitadas pelo tabagismo – pneumonia eosinofílica aguda e síndrome de Goodpasture^(8,9); e doenças estatisticamente mais prevalentes em fumantes – FPI.⁽¹⁰⁾ Quando a fibrose em bases pulmonares se associa a enfisema em lobos superiores, o tabagismo é universal.⁽¹¹⁾

Algumas DPIs são menos prevalentes em fumantes, destacando-se a pneumonite de hipersensibilidade (PH) e a sarcoidose.⁽⁶⁾

Refluxo gastroesofágico

Pacientes com causas importantes para aspiração (macroaspiração), tais como doenças associadas à disfagia, grandes hérnias hiatais, megaesôfago e doenças neurológicas, podem desenvolver infiltrados pulmonares difusos, com áreas de consolidação e nódulos centrolobulares com padrão de árvore em brotamento.⁽¹²⁾ Histologicamente, a pneumonia em organização é comum, usualmente combinada com células gigantes multinucleadas, bronquiolite/ broncopneumonia agudas e/ou granulomas supurativos. Corpos estranhos podem ser encontrados, incluindo restos vegetais e alimentares.⁽¹³⁾ No contexto clínico adequado, os achados tomográficos, aliados a um ou mais achados compatíveis na biópsia transbrônquica, podem ser aceitos como determinantes do diagnóstico.

Um problema fundamental na avaliação da relação entre microaspiração e doenças pulmonares é a falta de um teste que seja considerado o padrão ouro.⁽¹⁴⁾ Pacientes com refluxo proximal podem ter a microaspiração comprovada por medida da pepsina no lavado broncoalveolar.⁽¹⁵⁾ Como critérios para fibrose pulmonar associada à microaspiração, na presença ou na ausência de sintomas, sugerimos os seguintes: resultados anormais de pHmetria distal, com comprometimento motor do esôfago ou hipotonia do esfíncter esofágico inferior e/ou pHmetria proximal anormal; identificação de fibrose pulmonar bronquiocêntrica por achados na TC ou biópsia pulmonar cirúrgica; outros achados sugestivos de microaspiração, como bronquiectasias separadas das áreas de fibrose ou lesões mais extensas em lobo médio/língua ou de predomínio claramente unilateral.

Uso de medicações

Um número crescente de drogas, especialmente fármacos antineoplásicos, afeta adversamente os pulmões. Os critérios diagnósticos incluem história de exposição à droga antes do desenvolvimento das anormalidades pulmonares, achados de imagem compatíveis, evidência histológica de lesão pulmonar e exclusão de outras causas comuns de DPI, como infecção oportunista, pneumonite por radiação ou progressão da doença de base. A remissão com a retirada da droga reforça o diagnóstico. Na maioria das vezes, a lesão independe da dose ou do tempo de exposição. Pode haver um longo tempo de latência entre a exposição e o desenvolvimento da doença. O quadro pode se desenvolver em meses (amiodarona, por exemplo) ou anos (como no caso das nitrosoureas) após o término do tratamento.⁽¹⁶⁻²⁰⁾

As doenças difusas por uso de drogas podem ser agudas, subagudas ou crônicas. As reações são usualmente o resultado de efeitos diretos ou indiretos. O desenvolvimento da lesão pode ser influenciado pela idade do paciente, administração concomitante de oxigênio, radioterapia prévia e sinergismo com outras drogas.⁽¹⁸⁻²⁰⁾ Os achados histológicos são geralmente inespecíficos. Os padrões mais comuns incluem dano alveolar difuso, pneumonia intersticial não específica, pneumonia granulomatosa, pneumonia em organização e pneumonia eosinofílica.^(21,22) Uma mesma droga pode causar diferentes padrões histopatológicos, como a amiodarona, enquanto outras produzem

um padrão único em geral, como na pneumonia eosinofílica por minociclina ou sulfa.

Os achados tomográficos expressam as lesões histológicas subjacentes, porém a acurácia dos achados de imagem para prever os achados anatomopatológicos é limitada.⁽²³⁾

As drogas que mais determinam lesão pulmonar são as seguintes: amiodarona, minociclina, nitrofurantoína, bleomicina e metotrexato. Os agentes antineoplásicos e os agentes biológicos constituem um grupo crescente e importante no tratamento de diversos tumores e doenças reumáticas.⁽²⁴⁻²⁶⁾

Para maiores informações sobre DPIs induzidas por drogas, consulte o site: <http://www.pneumotox.com>

História familiar

Casos familiares respondem por 0,5-2,0% dos casos de FPI. Familiares de portadores de FPI podem exibir outras formas de pneumonias intersticiais idiopáticas.^(27,28) Um importante estudo revelou uma razão de chances para sarcoidose familiar de 5,8 (IC95%: 2,1-15,9) para irmãos e de 3,8 (IC95%: 1,2-11,3) para os pais.⁽²⁹⁾ Diversas colagenoses são mais comuns em familiares.⁽³⁰⁾ Membros familiares podem desenvolver doença como resultado de uma exposição ambiental comum, como na PH.⁽³¹⁾

História ocupacional

Todos os pacientes adultos portadores de DPI devem ser questionados sobre ocupações que envolvam exposições a poeiras, fumos, vapores e gases.

Tendo em vista a inespecificidade das reações teciduais do trato respiratório aos agentes inalatórios ambientais e ocupacionais⁽³²⁾ e o imenso número de substâncias químicas e de material particulado em suspensão em ambientes de trabalho, a obtenção da história ocupacional do paciente portador de sintomas respiratórios e/ou alterações funcionais e/ou radiológicas dos pulmões é essencial na investigação clínica. Com frequência, as DPIs são associadas a exposições ocupacionais a poeiras, fumos, vapores e gases, e as implicações no reconhecimento de uma DPI secundária ao trabalho extrapolam o simples manejo clínico do paciente.

Para fins de anamnese clínica, deve-se entender um processo de trabalho como o conjunto

detalhado das operações desenvolvidas por um indivíduo durante a sua jornada de trabalho. Esse detalhamento envolve informações sobre o fluxo interno e os possíveis processos a que são submetidas as matérias-primas, assim como reações intermediárias que possam sofrer, produtos intermediários, riscos de acidentes, vazamentos e escapes de gases, presença de material particulado, de vapores e de gases no ambiente, carga horária de trabalho, turnos, ritmo das operações, produtividade, destino dos dejetos industriais, entre outros. Geralmente, o nome da função exercida pelo trabalhador não traduz o risco real, sendo necessária a descrição minuciosa de todos os passos e operações por ele executados, assim como das substâncias em contato, condições de exaustão e contiguidade com seções onde existam outras substâncias tóxicas que poderiam provocar exposições inadvertidas.⁽³³⁾ Atividades realizadas por outros trabalhadores em locais próximos aos do indivíduo em foco podem contaminar o ambiente, com risco de exposição aos agentes agressores.

De particular importância na história ocupacional é o estabelecimento da relação temporal adequada entre o aparecimento de sintomas/sinais e as exposições a que foi submetido o trabalhador. Além das descrições da ocupação atual e do processo de trabalho, deve-se questionar todo o passado ocupacional do paciente. O reconhecimento de exposições inalatórias de risco anteriores, mesmo que por um breve período de tempo, pode indicar a existência de nexos etiológicos de importância, tendo em vista o caráter latente de certas doenças.

A consulta a textos específicos e a bancos de dados sobre processos industriais e/ou informações toxicológicas, assim como sobre determinadas substâncias listadas pelo trabalhador ou verificadas em visita ao ambiente de trabalho, é tarefa essencial na tentativa de elucidação geral do caso. O Quadro 1 fornece fontes de informação facilmente disponíveis na internet, assim como textos especializados no assunto.

As doenças ocupacionais respiratórias que afetam o interstício são as pneumoconioses, PH e outras reações de classificação diversa, como a pneumonia por metais duros e a doença granulomatosa pelo berílio. É importante reforçar que um mesmo agente ocupacional pode se associar a diferentes tipos de reações anatomopatológicas com um amplo espectro

de manifestações clínicas, como, por exemplo, a exposição a metais duros (que pode levar à pneumonia por células gigantes), PID sem células gigantes, PH, asma⁽³⁴⁾ e, até mesmo, silicose, que pode ter uma apresentação anatomopatológica e de imagem de pneumonia intersticial crônica concomitantemente à doença nodular.⁽³⁵⁾ Na suspeita de DPI associada a exposições ocupacionais, quando a história ocupacional for duvidosa, a utilização de técnicas de microscopia sob luz polarizada e a análise mineralógica do tecido pulmonar estão indicadas.⁽³⁶⁾

As pneumoconioses mais comuns no Brasil são a silicose, a pneumoconiose de mineiros de carvão, a pneumoconiose por poeiras mistas e a asbestose. Outras poeiras minerais, como talco, ferro e estanho, também podem causar pneumoconiose. O denominador comum é o longo período de latência entre o início da exposição e o desenvolvimento da doença. A PH é uma causa importante de DPI no Brasil, geralmente secundária à exposição a pássaros, mofos e travesseiros de pena no ambiente doméstico, assim como a isocianatos (tintas e inseticidas).⁽³⁷⁾ O pulmão de fazendeiro é incomum.

O Quadro 2 resume a forma de apresentação usual das DPIs de causa ocupacional mais frequentes na radiografia de tórax e na TCAR, assim como as ocupações comumente associadas a elas.

Exame físico

Um exame físico detalhado deve ser feito em todos os pacientes com DPI, visto que diversas doenças sistêmicas, especialmente as doenças do tecido conjuntivo, podem envolver os pulmões. Achados extrapulmonares podem estreitar os diagnósticos diferenciais.

Achados de particular relevância nas DPIs são estertores do tipo velcro, grasnidos e baqueteamento digital. Estertores do tipo velcro são comuns em doenças intersticiais fibrosantes e são menos frequentes em doenças granulomatosas, especialmente na sarcoidose.⁽³⁸⁾ Grasnidos são frequentemente audíveis no exame físico de pacientes com bronquiólites diversas e, na presença de exposição relevante, sugerem PH (a bronquiólite é usual nessa condição).⁽³⁹⁾ O baqueteamento digital é comum nas doenças pulmonares fibrosantes; na FPI e na PH, ele é observado, respectivamente, em 30-50% e em aproximadamente 25% dos casos, sendo

Quadro 1 – Fontes básicas de informação disponíveis sobre substâncias tóxicas, processos de trabalho e ocupações específicas.

<p>Institucionais</p> <p>1. IARC - <i>International Agency for Research on Cancer</i>: http://monographs.iarc.fr/</p> <p>2. Centros de Informação Toxicológica: Lista de CIATS e respectivos telefones encontram-se na página eletrônica da ANVISA: www.anvisa.gov.br</p> <p>Telefone nacional: 0800-722-6001.</p> <p>3. Ministério do Trabalho e Emprego (FUNDACENTRO): www.fundacentro.gov.br Clique em “Fale Conosco” e depois em “Consultas Técnicas”.</p> <p>Bancos de Dados Especializados</p> <p>1. TOXNET: www.toxnet.nlm.nih.gov/ É um banco de dados toxicológicos de consulta livre com informações básicas sobre centenas de substâncias químicas presentes em ambientes de trabalho. A partir desse site, pode-se acessar outros bancos de dados como:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Hazardous Substance Database</i> (HSDB) - Toxline: busca de bibliografia sobre substâncias tóxicas - <i>Chemical Synonyms</i> <p>2. Haz-Map: <i>Occupational Exposure to Hazardous Agents</i> : www.hazmap.nlm.nih.gov/</p> <p>Banco de dados de ocupações, agentes químicos e processos de trabalho do <i>National Institutes of Health</i> de fácil consulta, com busca de informações a partir das substâncias, ocupações ou processos de trabalho</p> <p>3. BVS Toxicologia Brasil: www.tox.bvs.br/html/pt/home.html Com acesso a diversos bancos de dados toxicológicos e literatura especializada em português</p> <p>Livros textos básicos</p> <p>1. Sullivan Jr JB & Krieger GR, editors. <i>Hazardous Materials Toxicology: Clinical Principles of Environmental Health</i>. Baltimore: Williams & Wilkins; 1992.</p> <p>2. Parmeggiani L, editor. <i>Encyclopaedia of Occupational Health and Safety</i>, 3rd ed, 2 vol, Geneva: International Labor Office; 1983.</p> <p>3. Stelman JM, editor. <i>Encyclopaedia of Occupational Health and Safety</i>. 4th ed, 4 vol. Geneva: International Labor Office; 1998.</p> <p>4. Greenberg MI, editor. <i>Occupational, Industrial and Environmental Toxicology</i>. St Louis: Mosby; 1997.</p>
--

infrequente em outras condições. Na FPI, na PH e na asbestose, a presença de baqueteamento digital indica pior prognóstico.⁽⁴⁰⁻⁴²⁾ O baqueteamento digital em fumantes com opacidades difusas em vidro fosco sugere bronquiolite respiratória associada doença pulmonar intersticial ou PID.^(42,43)

Cor pulmonale

O exame cardíaco é usualmente normal, exceto em fases avançadas das doenças fibrosantes, quando então surgem achados secundários a cor pulmonale, como edema periférico e estase jugular. A HP pode acompanhar qualquer doença do tecido conjuntivo, em especial a esclerodermia.

Recomendações

- A história detalhada fornece as informações mais relevantes nas DPLs (1C).
- A intensidade da dispneia se relaciona com o prognóstico na FPI (1C).
- História ocupacional detalhada, tabagismo, avaliação para DRGE, uso de fármacos e achados ou presença de doenças sistêmicas devem ser verificados rotineiramente na abordagem das DPLs (1C).
- Baqueteamento digital e estertores de tipo velcro indicam, em geral, doença fibrosante (1C).

Quadro 2 – Pneumopatias intersticiais de causa ocupacional mais comuns, aspectos radiológicos predominantes e ocupações associadas.

Doença	Aspecto na radiografia de tórax ^a	Padrão na TCAR	Ocupações relacionadas ^b	Latência ^c
Silicose	Nodular	Padrão modular de distribuição aleatória, centrolobular, subpleural e no interstício axial	Indústria extrativa (mineração subterrânea e a céu aberto, perfuração de rochas e outras atividades de extração, como pedreiras e beneficiamento de minérios e rochas); fundição de ferro, aço ou outros metais onde se utilizam moldes de areia; cerâmicas onde se fabricam pisos, azulejos, louças sanitárias, louças domésticas e outros; produção e uso de tijolos refratários (construção e manutenção de alto fornos); fabricação de vidros (na preparação e no uso de jateamento de areia para opacificação ou trabalhos decorativos); perfuração de rochas na construção de túneis, barragem e estradas; moagem de quartzo e outras pedras contendo sílica livre e cristalina; jateamento de areia (indústria naval, opacificação de vidros, fundição, polimento de peças na indústria metalúrgica e polimento de peças ornamentais); execução de trabalho em marmorarias com granito, ardósia e outras rochas ornamentais; fabricação de material abrasivo; e escavação de poços. Obs: Ocupações, como escavação de poços, perfuração de frente de lavra, jateamento e moagem de pedra, podem levar a quadros de silicose acelerada e silicose aguda. A silicose aguda tem apresentação radiológica distinta (opacidades peri-hilares e exsudação alveolar).	Longa
Pneumoconiose de mineiros de carvão	Nodular	Padrão nodular, predominantemente centrolobular	Mineração de carvão de subsolo e superfície	Longa
Pneumoconiose por poeira mista	Mista ^d	Padrão misto, com nódulos centrolobulares associados a septos interlobulares espessos, nódulos subpleurais, bandas, desarranjo lobular e faveolamento	Trabalhadores de cerâmicas, mineração de metais, fundições e marmorarias	Longa
Asbestose	Irregular	Padrão irregular, notadamente nas áreas basais posteriores com septos interlobulares espessos, nódulos subpleurais, bandas, desarranjo lobular e faveolamento. Placas pleurais calcificadas ou não.	Trabalhadores da mineração (ensacamento e transporte de asbesto, fabricação de produtos de cimento-amiante, trabalhadores de materiais de fricção, tecidos incombustíveis com asbesto, juntas de vedação e gaxetas e papéis e papéis especiais); trabalhadores da indústria bélica (fabricação de foguetes e mísseis); trabalhadores da construção civil que instalam produtos de cimento-amiante; trabalhadores de demolições; trabalhadores de isolamento térmico (incluindo encanadores). Obs: Trabalhadores expostos a talco industrial e/ou pedra-sabão podem se expor ao asbesto caso haja contaminação do mineral	Longa

^aO aspecto radiológico assinalado é o aspecto normalmente encontrado. Entretanto, por diferenças de exposição (composição do particulado e magnitude da exposição), reações individuais ou pela concomitância de doenças associadas, o aspecto pode ser distinto. ^bFonte: <http://www.fundacentro.gov.br/contendo.asp?D=SES&C=796&menuAberto=796>. ^cLatência: longa (acima de 5 anos), média (até 5 anos) e curta (dias a meses). ^dAparência mista significa a concomitância de opacidades intersticiais regulares (nodulares) e irregulares (lineares).

Quadro 2 – Continuação...

Doença	Aspecto na radiografia de tórax ^a	Padrão na TCAR	Ocupações relacionadas ^b	Latência ^c
Talco	Mista ^d	Padrão misto, com nódulos centrolobulares associados a septos interlobulares espessos, nódulos subpleurais, bandas, desarranjo lobular e faveolamento	Extração e beneficiamento de talco, fabricação de tintas, pigmentos e massas plásticas	Longa
Siderose	Nodular	Padrão nodular, predominantemente centrolobular	Trabalhadores de mineração de ferro, siderurgia e metalurgia; e soldadores. Obs: Em algumas ocupações, há risco de exposição associada a sílica, o que dificulta o diagnóstico isolado de siderose.	Longa
Abrasivos	Nodular ou Mista ^d	Padrão misto, com nódulos centrolobulares concomitantemente com septos interlobulares espessos, nódulos subpleurais, bandas, desarranjo lobular e faveolamento	Trabalhadores na produção de abrasivos, em operações de acabamento em fundições, metalúrgicas em geral, afiação de ferramentas e moagem de sucatas de rebolos	Longa
Pneumonia de hipersensibilidade	Mista ^d	Padrões diversos: desde o padrão típico de vidro fosco centrolobular e padrão de doença intersticial periférica com opacidades lineares até faveolamento, ou padrão de pneumonia em organização com broncograma aéreo e áreas de vidro fosco	Trabalhadores rurais expostos a feno mofado, palha e rações (silos, compostagem, preparação); trabalhadores de transporte, carga e descarga de grãos e de bagaço de cana; trabalhadores rurais expostos a corte de madeira, tabaco (planta), malte ou cogumelos; trabalhadores de fabricação de queijos; tratadores de pássaros; trabalhadores de metalurgia expostos a névoas de óleos lubrificantes (contaminação bacteriana); e trabalhadores de indústria química (isocianatos)	Média, curta
Metal duro	Mista ^d ou Irregular		Trabalhadores de afiação de ferramentas de torno em indústrias metalúrgicas; trabalhadores de produção de ferramentas de metal duro, lixas e rebolos especiais	Média, longa
Doença pulmonar pelo berílio	Mista ^d	Trabalhadores da indústria aeroespacial, energia nuclear e setores de metalurgia de poeiras na fabricação de rebolos especiais; protéticos dentários		Média, longa

^aO aspecto radiológico assinalado é o aspecto normalmente encontrado. Entretanto, por diferenças de exposição (composição do particulado e magnitude da exposição), reações individuais ou pela concomitância de doenças associadas, o aspecto pode ser distinto. ^bFonte: <http://www.fundacentro.gov.br/contido.asp?D=SE&C=796&menuAberto=796>. ^cLatência: longa (acima de 5 anos), média (até 5 anos) e curta (dias a meses). ^dAparência mista significa a concomitância de opacidades intersticiais regulares (nodulares) e irregulares (lineares).

Referências

- Martinez TY, Pereira CA, dos Santos ML, Ciconelli RM, Guimarães SM, Martinez JA. Evaluation of the short-form 36-item questionnaire to measure health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2000;117(6):1627-32.
- Stephan S, de Castro Pereira CA, Coletta EM, Ferreira RG, Otta JS, Nery LE. Oxygen desaturation during a 4-minute step test: predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2007;24(1):70-6.
- Papiris SA, Daniil ZD, Malagari K, Kapotsis GE, Sotiropoulou C, Milic-Emili J, et al. The Medical Research Council dyspnea scale in the estimation of disease severity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2005;99(6):755-61.
- Manali ED, Stathopoulos GT, Kollintza A, Kalomenidis I, Emili JM, Sotiropoulou C, et al. The Medical Research Council chronic dyspnea score predicts the survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2008;102(4):586-92.
- Madison JM, Irwin RS. Chronic cough in adults with interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2005;11(5):412-6.
- Patel RR, Ryu JH, Vassallo R. Cigarette smoking and diffuse lung disease. *Drugs*. 2008;68(11):1511-27.
- Vassallo R, Jensen EA, Colby TV, Ryu JH, Douglas WW, Hartman TE, et al. The overlap between respiratory bronchiolitis and desquamative interstitial pneumonia in pulmonary Langerhans cell histiocytosis: high-resolution CT, histologic, and functional correlations. *Chest*. 2003;124(4):1199-205.
- Shorr AF, Scoville SL, Cersovsky SB, Shanks GD, Ockenhouse CF, Smoak BL, et al. Acute eosinophilic pneumonia among US Military personnel deployed in or near Iraq. *JAMA*. 2004;292(24):2997-3005.
- Donaghy M, Rees AJ. Cigarette smoking and lung haemorrhage in glomerulonephritis caused by autoantibodies to glomerular basement membrane. *Lancet*. 1983;2(8364):1390-3.
- Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, Colby TV, Waldron JA. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(1):242-8.
- Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J*. 2005;26(4):586-93.
- Franquet T, Giménez A, Rosón N, Torrubia S, Sabaté JM, Pérez C. Aspiration diseases: findings, pitfalls, and differential diagnosis. *Radiographics*. 2000;20(3):673-85.
- Mukhopadhyay S, Katzenstein AL. Pulmonary disease due to aspiration of food and other particulate matter: a clinicopathologic study of 59 cases diagnosed on biopsy or resection specimens. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(5):752-9.
- Sweet MP, Patti MG, Hoopes C, Hays SR, Golden JA. Gastro-oesophageal reflux and aspiration in patients with advanced lung disease. *Thorax*. 2009;64(2):167-73.
- Farrell S, McMaster C, Gibson D, Shields MD, McCallion WA. Pepsin in bronchoalveolar lavage fluid: a specific and sensitive method of diagnosing gastro-oesophageal reflux-related pulmonary aspiration. *J Pediatr Surg*. 2006;41(2):289-93.
- Camus P, Fanton A, Bonniaud P, Camus C, Foucher P. Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. *Respiration*. 2004;71(4):301-26.
- Myers J, El-Zammar O. Pathology of drug-induced lung disease. In: Katzenstein AA, Askin FB, Livolsi VA, editors. *Katzenstein and Askin's Surgical Pathology of Non-Neoplastic Lung Disease*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p. 85-126.
- Meadors M, Floyd J, Perry MC. Pulmonary toxicity of chemotherapy. *Semin Oncol*. 2006;33(1):98-105.
- Vahid B, Marik PE. Pulmonary complications of novel antineoplastic agents for solid tumors. *Chest*. 2008;133(2):528-38.
- Flieder DB, Travis WD. Pathologic characteristics of drug-induced lung disease. *Clin Chest Med*. 2004;25(1):37-45.
- Silva CI, Müller NL. Drug-induced lung diseases: most common reaction patterns and corresponding high-resolution CT manifestations. *Semin Ultrasound CT MR*. 2006;27(2):111-6.
- Cleverley JR, Screaton NJ, Hiorns MP, Flint JD, Müller NL. Drug-induced lung disease: high-resolution CT and histological findings. *Clin Radiol*. 2002;57(4):292-9.
- Padley SP, Adler B, Hansell DM, Müller NL. High-resolution computed tomography of drug-induced lung disease. *Clin Radiol*. 1992;46(4):232-6.
- Vahid B, Marik PE. Pulmonary complications of novel antineoplastic agents for solid tumors. *Chest*. 2008;133(2):528-38.
- Flieder DB, Travis WD. Pathologic characteristics of drug-induced lung disease. *Clin Chest Med*. 2004;25(1):37-45.
- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, Soto MJ; BIOGEAS STUDY Group. A systematic review of the off-label use of biological therapies in systemic autoimmune diseases. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87(6):345-64.
- Steele MP, Speer MC, Loyd JE, Brown KK, Herron A, Slifer SH, et al. Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(9):1146-52.
- Rybicki BA, Iannuzzi MC, Frederick MM, Thompson BW, Rossman MD, Bresnitz EA, et al. Familial aggregation of sarcoidosis. A case-control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS). *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(11):2085-91.
- Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Familial associations of rheumatoid arthritis with autoimmune diseases and related conditions. *Arthritis Rheum*. 2009;60(3):661-8.
- Arnett FC, Cho M, Chatterjee S, Aguilar MB, Reveille JD, Mayes MD. Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts. *Arthritis Rheum*. 2001;44(6):1359-62.
- Carraro DS, Silva GP, Gomes CE. Pneumonia de hipersensibilidade subaguda: ocorrência em familiares. *Rev Paul Pediatr*. 2008;26(4):405-8.
- Abraham JL. Environmental pathology of the lung. In: Rom WN, editor. *Environmental and Occupational Medicine*. Boston: Little Brown; 1992. p. 227-53.
- Blanc PD, Balmes JR. History and physical examination. In: Harber P, Schenker M, Balmes J, editors.

- Occupational and Environmental Respiratory Disease. St. Louis: Mosby; 1996. p. 28-38.
34. Nemery B, Abraham JL. Hard metal lung disease: still hard to understand. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(1):2-3.
 35. Arakawa H, Johkoh T, Honma K, Saito Y, Fukushima Y, Shida H, et al. Chronic interstitial pneumonia in silicosis and mix-dust pneumoconiosis: its prevalence and comparison of CT findings with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2007;131(6):1870-6.
 36. Honma K, Abraham JL, Chiyotani K, De Vuyst P, Dumortier P, Gibbs AR, et al. Proposed criteria for mixed-dust pneumoconiosis: definition, descriptions, and guidelines for pathologic diagnosis and clinical correlation. *Hum Pathol.* 2004;35(12):1515-23.
 37. 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.
 38. Baughman RP, Shipley RT, Loudon RG, Lower EE. Crackles in interstitial lung disease. Comparison of sarcoidosis and fibrosing alveolitis. *Chest.* 1991;100(1):96-101.
 39. 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.
 40. Sansores R, Salas J, Chapela R, Barquin N, Selman M. Clubbing in hypersensitivity pneumonitis. Its prevalence and possible prognostic role. *Arch Intern Med.* 1990;150(9):1849-51.
 41. King TE Jr, Tooze JA, Schwarz MI, Brown KR, Cherniack RM. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(7):1171-81.
 42. Sadikot RT, Johnson J, Loyd JE, Christman JW. Respiratory bronchiolitis associated with severe dyspnea, exertional hypoxemia, and clubbing. *Chest.* 2000;117(1):282-5.
 43. Rodrigues SC, Rodrigues MM, Colleta EM, Rocha NS, Pereira CA. Doença pulmonar intersticial associada a bronquiolite respiratória. *J Bras Pneumol.* 2004;30(6):574-80.

4. Radiografia e tomografia de tórax

Radiografia de tórax

Muitas vezes, a doença pulmonar intersticial (DPI) é evidenciada por achados anormais na radiografia simples de tórax. É também importante rever todas as radiografias prévias para se avaliar a progressão ou a estabilidade da doença. A radiografia de tórax pode ser normal na presença de DPIs.⁽¹⁾

Na radiografia de tórax devem ser avaliados os volumes pulmonares, o padrão e a distribuição da doença, além de achados extrapulmonares.

Volumes pulmonares

A redução dos volumes pulmonares reflete a redução na CPT. A redução do volume pulmonar sugere a presença de distúrbio restritivo, mas não é específica para fibrose. As DPIs que podem se apresentar com volumes preservados ou aumentados incluem a histiocitose pulmonar de células de Langerhans (HPCL), a linfangioleiomiomatose (LAM) e doenças que cursam com o envolvimento das pequenas vias aéreas.⁽²⁾ Contudo, a causa mais comum de DPI com volumes pulmonares não reduzidos é a combinação de fibrose e enfisema.

Algumas doenças se associam com a perda de volume lobar. A retração dos lobos superiores pode ser observada em doenças que cursam com bronquiectasias, tais como fibrose cística e aspergilose broncopulmonar alérgica ou relacionadas a antecedentes de doença granulomatosa infecciosa (tuberculose e histoplasmose), assim como sarcoidose, pneumonite de hipersensibilidade (PH) crônica, silicose, pneumoconiose dos trabalhadores de carvão, espondilite anquilosante e pneumonite por radiação. A perda de volume dos lobos inferiores pode ser secundária a bronquiectasias, aspiração crônica, pneumonia intersticial usual, asbestose e pneumonia intersticial não específica (PINE) em fase fibrótica.⁽²⁻⁵⁾

Padrões

A identificação de um padrão bem definido na radiografia de tórax nem sempre é fácil. Diversos padrões podem ser reconhecidos, mas são mais bem caracterizados na TCAR (ver abaixo).

Distribuição

Algumas doenças predominam em lobos superiores, tais como silicose, sarcoidose, tuberculose, PH crônica, HPCL e aspergilose broncopulmonar alérgica. Outras doenças predominam em lobos inferiores, tais como fibrose pulmonar idiopática (FPI), asbestose e doenças do tecido conjuntivo. A pneumonia em organização e a pneumonia eosinofílica crônica exibem frequentemente consolidações periféricas e subpleurais. A FPI caracteristicamente envolve as regiões periféricas e subpleurais, nas bases, com infiltrado reticular e faveolamento. A sarcoidose usualmente estende-se ao longo do feixe broncovascular. A carcinomatose linfática e o edema pulmonar podem ser suspeitados pela presença de padrão reticular com linhas B de Kerley proeminentes nas bases pulmonares.⁽²⁻⁵⁾

Achados radiológicos associados

A presença de outras alterações radiológicas também deve ser observada, tais como adenomegalias mediastinais e hilares (sarcoidose, metástases e silicose), derrame pleural (doença reumatoide, lúpus, LAM, insuficiência cardíaca congestiva e carcinomatose) e placas pleurais (asbestose).⁽²⁾

TCAR

A TCAR pode ser considerada um exame de avaliação da macroscopia pulmonar; porém, pode apresentar resultado normal em alguns casos de DPIs,⁽⁶⁾ especialmente nas doenças com comprometimento bronquiolar.^(7,8) É fundamental a realização do exame em decúbito ventral e em inspiração/expiração na suspeita de DPI. Diversas doenças comuns têm aspecto tomográfico altamente sugestivo.⁽⁹⁾ No geral, a TCAR associada a todas as informações clínicas permite o acerto diagnóstico em aproximadamente 60% dos casos de DPI.⁽¹⁰⁾

Os principais padrões identificados na TCAR e suas causas mais importantes incluem⁽¹¹⁻¹³⁾:

Padrão septal

O espessamento septal liso mais comumente se deve a edema pulmonar hidrostático. Causas menos comuns incluem a carcinomatose linfática

e doenças induzidas por drogas. O espessamento septal nodular ocorre mais frequentemente em pacientes com carcinomatose linfática e sarcoidose. O espessamento septal irregular é visto mais comumente em pacientes com doenças fibrosantes, mas raramente é o padrão predominante.^(11,14)

Padrão reticular

Opacidades lineares intralobulares irregulares usualmente refletem a presença de fibrose. Bronquiectasias ou bronquiolectasias de tração se associam com frequência. O padrão reticular é comumente observado em pacientes com FPI, fibrose secundária às doenças do tecido conjuntivo, sarcoidose, PH, PINE, microaspiração crônica e asbestose.^(11,15)

Padrão cístico

Doenças pulmonares crônicas comumente associadas com o padrão cístico incluem HPCL, LAM, síndrome de Birt-Hogg-Dubé e faveolamento na fibrose pulmonar terminal.^(11,16,17) Os cistos no faveolamento tipicamente compartilham paredes e tendem a ocorrer em diversas camadas adjacentes à pleura. O faveolamento é mais comum na FPI, mas também é observado na artrite reumatoide, esclerodermia, asbestose e PH. É ausente ou discreto na PINE.⁽¹¹⁾

Menos frequentemente, cistos esparsos podem ser superpostos sobre opacidades em vidro fosco em pacientes com pneumonia intersticial linfóide ou PH. Os cistos usualmente representando pneumatoceles são também vistos em aproximadamente 30% dos pacientes com pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*.^(11,16,17)

Padrão nodular

Nódulos de 1-10 mm de diâmetro são vistos em muitas DPIs crônicas, mais comumente na sarcoidose, PH, silicose e pneumoconiose dos trabalhadores de carvão. O diagnóstico diferencial na TCAR é baseado no tamanho dos nódulos, se são bem ou mal definidos, e em sua distribuição. Três padrões principais de distribuição são facilmente reconhecidos na TCAR: nódulos perilinfáticos, centrolobulares e ao acaso (randômicos).^(11,18)

Nódulos perilinfáticos são localizados ao longo dos feixes broncovasculares e dos septos interlobulares, subpleurais e perifissurais. Essa distribuição é característica de sarcoidose e disseminação linfática tumoral.⁽¹¹⁾

A distribuição centrolobular pode ser reconhecida na TCAR pela localização dos nódulos, distantes alguns milímetros da pleura, dos septos interlobulares e das fissuras. Nódulos centrolobulares usualmente refletem anormalidades da porção central do lóbulo secundário (bronquíolos, arteríola pulmonar e bainha conjuntiva peribroncovascular). Causas comuns de nódulos centrolobulares são PH, bronquiolite respiratória ou infecciosa e disseminação endobrônquica da tuberculose.

Uma distribuição ao acaso dos nódulos é vista na tuberculose miliar, histoplasmose miliar, metástases hematogênicas e vasculites.⁽¹¹⁾

Padrão de vidro fosco

Opacidades em vidro fosco podem resultar de anormalidades intersticiais leves, doenças leves dos espaços aéreos ou fluxo pulmonar aumentado. O diagnóstico diferencial baseia-se na história clínica, distribuição das anormalidades e presença dos achados associados.^(11,19) As DPIs crônicas mais frequentemente associadas com opacidades em vidro fosco são a PH e a PINE.

Consolidação

A consolidação relaciona-se ao preenchimento dos espaços alveolares por exsudato inflamatório, edema, sangue, gordura, outras células ou conteúdo gástrico.⁽¹¹⁾ A consolidação em doenças subagudas ou crônicas é comumente vista na pneumonia em organização, pneumonia eosinofílica crônica, pneumonia lipóidica, carcinoma bronquíolo-alveolar e linfoma.⁽²⁰⁾ Doenças agudas com consolidação têm amplo diagnóstico diferencial.

Padrões radiológicos mais comuns nas DPIs

Diversas referências básicas devem ser consultadas para a correlação com os achados anatomopatológicos e para discussão dos achados.^(11,21-43)

Os padrões de maior importância relacionados às DPIs estão descritos abaixo.

Fibrose pulmonar idiopática (padrão pneumonia intersticial usual)^(25,44)

- Achados compatíveis com fibrose (faveolamento, bronquiectasias/bronquiolectasias de tração, espessamento septal interlobular irregular e interfaces irregulares)

- Opacidades em vidro fosco são raras, usualmente em áreas de fibrose, e em menor extensão que as áreas compatíveis com fibrose
- Predominância periférica e subpleural das alterações, em zonas inferiores e posteriores
- Em 30% dos casos, o padrão não é o típico acima descrito

Pneumonia intersticial não específica^(26,44)

- Opacidades em vidro fosco
- Achados de fibrose (bronquiectasias/ bronquiolectasias de tração, espessamento intersticial intralobular, espessamento septal interlobular irregular e interfaces irregulares)
- Faveolamento incomum ou leve
- Predominância basal e periférica nos campos pulmonares inferiores
- Regiões subpleurais e posteriores dos lobos inferiores relativamente preservadas

Pneumonia em organização⁽²⁷⁾

- Consolidações bilaterais irregulares dos espaços aéreos (80-90% dos casos)
- Opacidade em vidro fosco (60%) ou pavimentação em mosaico
- Distribuição subpleural e/ou peribroncovascular
- Opacidades perilobulares (60%)
- Opacidades nodulares pequenas, frequentemente centrolobulares
- Nódulos grandes
- Sinal do halo invertido ou do atol (20%)
- Opacidades focais lineares irregulares discretas (10-30%)
- Derrame pleural (10-30%)
- Linfadenopatia mediastinal (20-40%)

Bronquiolite respiratória/doença pulmonar intersticial^(28,29)

- Opacidades nodulares centrolobulares
- Opacidades irregulares em vidro fosco
- Espessamento das paredes brônquicas
- Predomínio em lobos superiores
- Achados de fibrose usualmente ausentes
- Enfisema centrolobular associado

Sarcoidose⁽⁴⁵⁾

Os achados da sarcoidose podem ser divididos naqueles observados na doença precoce ou ativa e naqueles com fibrose.

Sarcoidose precoce ou ativa

- Nódulos pequenos, bem definidos, ocorrendo em distribuição perilinfática, ou seja, em relação ao interstício peribroncovascular, superfícies pleurais e fissuras, septos interlobulares e estruturas centrolobulares
- Distribuição difusa ou randômica de pequenos nódulos
- Nódulos discretos e isolados
- Predomínio para-hilar dos nódulos nos lobos superiores
- Nódulos grandes (> 1 cm), massas ou áreas de consolidação, frequentemente com broncograma aéreo; pode ser associado com nódulos satélites ou “sinal da galáxia”
- Opacidades em vidro fosco focais ou irregulares
- Distribuição irregular das anormalidades
- Aumento ganglionar, usualmente simétrico, e calcificação puntiforme ou em casca de ovo

Sarcoidose com fibrose

- Espessamento intersticial peribroncovascular liso ou nodular
- Nódulos pequenos em menor número podem persistir; frequentemente são mais irregulares do que na doença inicial
- Predominância para-hilar das anormalidades nos lobos superiores
- Massas conglomeradas associadas com bronquiectasias de tração, usualmente para-hilares
- Irregularidades das fissuras
- Deslocamento posterior dos brônquios dos lobos superiores
- Espessamento septal interlobular
- Faveolamento ou doença cística, frequentemente com predomínio em lobos superiores
- Aumento ganglionar, usualmente simétrico, com calcificação

Silicose e pneumoconiose dos trabalhadores de carvão⁽⁴⁶⁾

- Nódulos pequenos, bem ou mal definidos, em regiões centrolobulares ou subpleurais
- Opacidades reticulares inconspícuas
- Distribuição difusa com predomínio nos campos superiores e posteriores

- Massas conglomeradas, irregulares em forma, contendo áreas de necrose
- Enfisema centrolobular focal
- Enfisema irregular ou cicatricial na silicose
- Aumento ou calcificação ganglionar

Asbestose⁽⁴⁶⁾

- Achados compatíveis com fibrose, ou seja, bronquiectasias/bronquiolectasias de tração, espessamento intersticial intralobular, espessamento septal interlobular irregular e interfaces irregulares
- Faveolamento na doença avançada
- Opacidades puntiformes subpleurais na doença precoce (fibrose peribronquiolar)
- Linhas subpleurais
- Espessamento pleural parietal ou placas pleurais
- Bandas parenquimatosas particularmente em associação com espessamento pleural
- Anormalidades precoces posteriores e basais
- Opacidades em vidro fosco

Pneumonite de hipersensibilidade⁽⁴⁷⁾

Os achados tomográficos na PH devem ser divididos em PH subaguda e crônica.

PH subaguda

- Opacidades em vidro fosco difusas, podendo ser irregulares
- Opacidades nodulares centrolobulares pequenas e mal definidas
- Áreas lobulares de atenuação diminuída (atenuação em mosaico)
- Áreas lobulares de aprisionamento aéreo nos cortes em expiração

PH crônica

- Achados compatíveis com fibrose (espessamento intersticial intralobular, interfaces irregulares, espessamento septal irregular interlobular, faveolamento e bronquiectasias/bronquiolectasias de tração)
- Nódulos centrolobulares ou opacidades em vidro fosco superpostos
- Distribuição irregular das anormalidades
- Sem predominância zonal da fibrose, mas poupando relativamente os ângulos costofrênicos

Carcinomatose linfática⁽⁴⁸⁾

- Espessamento intersticial peribroncovascular liso ou nodular
- Espessamento septal interlobular liso ou nodular
- Espessamento das fissuras liso ou nodular
- Arquitetura pulmonar normal; nenhuma distorção
- Proeminência das estruturas centrolobulares
- Distribuição difusa e irregular ou unilateral
- Aumento ganglionar
- Derrame pleural

Linfangioleiomiomatose⁽¹⁷⁾

- Cistos de paredes finas, usualmente redondos e regulares
- Distribuição difusa, ângulos costofrênicos envolvidos
- Espessamento septal leve ou opacidades em vidro fosco
- Aumento ganglionar
- Micronódulos
- Derrame pleural

Histiocitose pulmonar de células de Langerhans⁽¹⁷⁾

- Cistos de parede fina, alguns confluentes ou com formas bizarras, frequentemente menores que 1 cm
- Cistos de paredes grossas
- Nódulos, usualmente menores que 5 mm, centrolobulares e peribronquiolares, podendo ser escavados e associados aos cistos
- Progressão no tempo de nódulos para cistos de paredes grossas e, posteriormente, para cistos de paredes finas
- Predominância em lobos superiores, com ângulos costofrênicos poupados (pelo menos em fases menos avançadas da doença)

Proteinose alveolar⁽⁴⁹⁾

- Opacidades bilaterais em vidro fosco
- Espessamento septal liso nas áreas anormais
- Superposição dos dois primeiros achados (isto é, pavimentação em mosaico – *crazy paving*)
- Consolidações
- Distribuição irregular ou geográfica

Recomendação

- A TCAR tem um papel essencial no diagnóstico diferencial das DPIs, podendo ser conclusiva para o diagnóstico, aliada aos dados clínicos, em diversas condições (1A).

Referências

- Epler GR, McLoud TC, Gaensler EA, Mikus JP, Carrington CB. Normal chest roentgenograms in chronic diffuse infiltrative lung disease. *N Engl J Med*. 1978;298(17):934-9.
- Raghu G, Brown KK. Interstitial lung disease: clinical evaluation and keys to an accurate diagnosis. *Clin Chest Med*. 2004;25(3):409-19, v.
- Colby TV, Swensen SJ. Anatomic distribution and histopathologic patterns in diffuse lung disease: correlation with HRCT. *J Thorac Imaging*. 1996;11(1):1-26.
- Schwarz M, King TE, Raghu G. Approach to the evaluation and diagnosis of interstitial lung disease. In: Schwarz MI, King TE, editors. *Interstitial Lung Disease*. Hamilton: B.C. Decker; 2003. p. 1-30.
- Ryu JH, Olson EJ, Midthun DE, Swensen SJ. Diagnostic approach to the patient with diffuse lung disease. *Mayo Clin Proc*. 2002;77(11):1221-7; quiz 1227.
- Savranlar A, Altin R, Mahmutyazicioğlu K, Ozdemir H, Kart L, Ozer T, et al. Comparison of chest radiography and high-resolution computed tomography findings in early and low-grade coal worker's pneumoconiosis. *Eur J Radiol*. 2004;51(2):175-80.
- Magkanas E, Voloudaki A, Bouros D, Prassopoulos P, Alexopoulou C, Tzanakis N, et al. Pulmonary sarcoidosis. Correlation of expiratory high-resolution CT findings with inspiratory patterns and pulmonary function tests. *Acta Radiol*. 2001;42(5):494-501.
- Lynch DA, Rose CS, Way D, King TE Jr. Hypersensitivity pneumonitis: sensitivity of high-resolution CT in a population-based study. *AJR Am J Roentgenol*. 1992;159(3):469-72.
- Schaefer-Prokop C, Prokop M, Fleischmann D, Herold C. High-resolution CT of diffuse interstitial lung disease: key findings in common disorders. *Eur Radiol*. 2001;11(3):373-92.
- Grenier P, Chevre S, Beigelman C, Brauner MW, Chastang C, Valeyre D. Chronic diffuse infiltrative lung disease: determination of the diagnostic value of clinical data, chest radiography, and CT and Bayesian analysis. *Radiology*. 1994;191(2):383-90.
- Silva CI, Marchiori E, Souza Júnior AS, Müller NL; Comissão de Imagem da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Illustrated Brazilian consensus of terms and fundamental patterns in chest CT scans. *J Bras Pneumol*. 2010;36(1):99-123.
- Elicker B, Pereira CA, Webb R, Leslie KO. High-resolution computed tomography patterns of diffuse interstitial lung disease with clinical and pathological correlation. *J Bras Pneumol*. 2008;34(9):715-44.
- Zompatori M, Bnà C, Poletti V, Spaggiari E, Ormitti F, Calabrò E, et al. Diagnostic imaging of diffuse infiltrative disease of the lung. *Respiration*. 2004;71(1):4-19.
- Andreu J, Hidalgo A, Pallisa E, Majó J, Martínez-Rodríguez M, Cáceres J. Septal thickening: HRCT findings and differential diagnosis. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2004;33(5):226-37.
- Galvin JR, Frazier AA, Franks TJ. Collaborative radiologic and histopathologic assessment of fibrotic lung disease. *Radiology*. 2010;255(3):692-706.
- Hartman TE. CT of cystic diseases of the lung. *Radiol Clin North Am*. 2001;39(6):1231-44.
- Webb RW, Muller NL, Naidich DP. Cystic lung disease and emphysema. In: Webb WR, Müller NL, Naidich DP, editors. *High-Resolution CT of the Lung*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 368-414.
- Raouf S, Amchentsev A, Vlahos I, Goud A, Naidich DP. Pictorial essay: multinodular disease: a high-resolution CT scan diagnostic algorithm. *Chest*. 2006;129(3):805-15.
- Nowers K, Rasband JD, Berges G, Gosselin M. Approach to ground-glass opacification of the lung. *Semin Ultrasound CT MR*. 2002;23(4):302-23.
- Lee KS, Kim EA. High-resolution CT of alveolar filling disorders. *Radiol Clin North Am*. 2001;39(6):1211-30.
- Sverzellati N, De Filippo M, Bartalena T, Piciocchi S, Zompatori M. High-resolution computed tomography in the diagnosis and follow-up of idiopathic pulmonary fibrosis. *Radiol Med*. 2010;115(4):526-38.
- Lynch DA, Travis WD, Müller NL, Galvin JR, Hansell DM, Grenier PA, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: CT features. *Radiology*. 2005;236(1):10-21.
- 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.
- 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.
- Sverzellati N, Wells AU, Tomassetti S, Desai SR, Copley SJ, Aziz ZA, et al. Biopsy-proved idiopathic pulmonary fibrosis: spectrum of nondiagnostic thin-section CT diagnoses. *Radiology*. 2010;254(3):957-64.
- Kligerman SJ, Groshong S, Brown KK, Lynch DA. Nonspecific interstitial pneumonia: radiologic, clinical, and pathologic considerations. *Radiographics*. 2009;29(1):73-87.
- Polverosi R, Maffessanti M, Dalpiaz G. Organizing pneumonia: typical and atypical HRCT patterns. *Radiol Med*. 2006;111(2):202-12.
- Hidalgo A, Franquet T, Giménez A, Bordes R, Pineda R, Madrid M. Smoking-related interstitial lung diseases: radiologic-pathologic correlation. *Eur Radiol*. 2006;16(11):2463-70.
- Desai SR, Ryan SM, Colby TV. Smoking-related interstitial lung diseases: histopathological and imaging perspectives. *Clin Radiol*. 2003;58(4):259-68.
- Hawtin KE, Roddie ME, Mauri FA, Copley SJ. Pulmonary sarcoidosis: the 'Great Pretender'. *Clin Radiol*. 2010;65(8):642-50.
- Hennebique AS, Nunes H, Brillet PY, Moulahi H, Valeyre D, Brauner MW. CT findings in severe thoracic sarcoidosis. *Eur Radiol*. 2005;15(1):23-30.
- Nunes H, Brillet PY, Valeyre D, Brauner MW, Wells AU. Imaging in sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007;28(1):102-20.

33. Miller BH, Rosado-de-Christenson ML, McAdams HP, Fishback NF. Thoracic sarcoidosis: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 1995;15(2):421-37. Erratum in: *Radiographics* 1997;17(6):1610.
34. Nishino M, Lee KS, Itoh H, Hatabu H. The spectrum of pulmonary sarcoidosis: variations of high-resolution CT findings and clues for specific diagnosis. *Eur J Radiol*. 2010;73(1):66-73.
35. Silva CI, Churg A, Müller NL. Hypersensitivity pneumonitis: spectrum of high-resolution CT and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188(2):334-44.
36. 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.
37. Hirschmann JV, Pipavath SN, Godwin JD. Hypersensitivity pneumonitis: a historical, clinical, and radiologic review. *Radiographics*. 2009;29(7):1921-38.
38. Akira M. High-resolution CT in the evaluation of occupational and environmental disease. *Radiol Clin North Am*. 2002;40(1):43-59.
39. Chong S, Lee KS, Chung MJ, Han J, Kwon OJ, Kim TS. Pneumoconiosis: comparison of imaging and pathologic findings. *Radiographics*. 2006;26(1):59-77.
40. Sirajuddin A, Kanne JP. Occupational lung disease. *J Thorac Imaging*. 2009;24(4):310-20.
41. Kim KI, Kim CW, Lee MK, Lee KS, Park CK, Choi SJ, et al. Imaging of occupational lung disease. *Radiographics*. 2001;21(6):1371-91.
42. Abbott GF, Rosado-de-Christenson ML, Franks TJ, Frazier AA, Galvin JR. From the archives of the AFIP: pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Radiographics*. 2004;24(3):821-41.
43. Abbott GF, Rosado-de-Christenson ML, Frazier AA, Franks TJ, Pugatch RD, Galvin JR. From the archives of the AFIP: lymphangioleiomyomatosis: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2005;25(3):803-28.
44. Webb RW, Muller NL, Naidich DP. The idiopathic interstitial pneumonias, Part 1: usual interstitial pneumonia/idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia. In: Webb RW, Müller NL, Naidich DP, editors. *High-Resolution CT of the Lung*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 177-98.
45. Webb RW, Muller NL, Naidich DP. Sarcoidosis. In: Webb RW, Müller NL, Naidich DP, editors. *High-Resolution CT of the Lung*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 273-300.
46. Webb RW, Muller NL, Naidich DP. Pneumoconiosis, occupational, and environmental lung disease. In: Webb RW, Müller NL, Naidich DP, editors. *High-Resolution CT of the Lung*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 301-34.
47. Webb RW, Muller NL, Naidich DP. Hypersensitivity pneumonitis and eosinophilic lung diseases. In: Webb RW, Müller NL, Naidich DP, editors. *High-Resolution CT of the Lung*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 335-55.
48. Webb RW, Muller NL, Naidich DP. Diffuse pulmonary neoplasm and pulmonary lymphoproliferative diseases. In: Webb RW, Müller NL, Naidich DP, editors. *High-Resolution CT of the Lung*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 241-72.
49. Webb RW, Muller NL, Naidich DP. Miscellaneous infiltrative lung diseases. In: Webb RW, Müller NL, Naidich DP, editors. *High-Resolution CT of the Lung*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 479-91.

5. Função pulmonar e exercício

Achados gerais

O padrão funcional em muitos pacientes com doença pulmonar intersticial (DPI) é classicamente restritivo. Em geral, a CVF é mais reduzida do que a CPT.⁽¹⁾ Entretanto, a CPT pode ser reduzida na presença de CV(F) normal;⁽²⁾ porém, a medida da CPT é desnecessária na maioria dos casos.

Em pacientes com a combinação de fibrose e enfisema, os valores da CV(F) e do VEF₁ encontram-se frequentemente na faixa prevista. Nessa situação, a DLCO e a SaO₂ no esforço são claramente reduzidas, refletindo o grave comprometimento da troca gasosa.⁽³⁾

Embora as pequenas vias aéreas sejam afetadas em muitas DPIs, a patência das grandes vias aéreas é usualmente preservada, e índices de fluxos corrigidos para os volumes pulmonares, tais como a relação VEF₁/CVF ou FEF_{25-75%}/CVF, situam-se em valores normais ou acima do normal, especialmente nas doenças fibrosantes.

A DLCO é tipicamente reduzida nas DPIs e representa o teste mais sensível de função respiratória nessas condições.⁽⁴⁾ A correção da DLCO para o volume pulmonar resulta em uma falsa normalização da DLCO em muitos pacientes com DPI.⁽⁵⁾ Além disso, a correlação da DLCO corrigida para o volume com a queda da PaO₂ no exercício é mais pobre em comparação àquela observada com a DLCO não corrigida.⁽⁶⁾

Quedas de PaO₂ e SaO₂ são observadas em muitos casos de DPI em repouso e, especialmente, no exercício. O mecanismo é multifatorial e apenas parcialmente relacionado à DLCO, de modo que os dois testes, a medida da SpO₂ (e idealmente a PaO₂) no exercício e a DLCO, dão informações complementares, devendo ser medidas como rotina.⁽⁷⁾ Em geral, dessaturações de oxigênio refletem DLCO < 50-55% do previsto nas DPIs.⁽⁸⁾

A limitação de exercício nas DPIs em geral tem causas multifatoriais. O principal achado nas DPIs é a incapacidade de expandir o volume corrente apropriadamente para a carga metabólica crescente no esforço.⁽⁹⁾ No exercício, o consumo de oxigênio (VO₂) máximo pode ser normal ou reduzido, a FC máxima pode ou não ser atingida, dependendo dos mecanismos limitantes, a reserva ventilatória pode ser normal ou reduzida, a FR é tipicamente elevada, a relação entre o volume

do espaço morto/volume corrente é normal ou elevada, bem como a relação entre a ventilação e a produção de CO₂. O limiar de lactato pode situar-se na faixa prevista ou estar reduzido. A FC pode estar elevada quando relacionada ao consumo de oxigênio. A tensão arterial e a SaO₂ são reduzidas em muitos casos, com alargamento do gradiente alvéolo-arterial.^(1,9) Alterações da mecânica pulmonar e da troca gasosa representam as principais causas de intolerância ao exercício; contudo, anormalidades cardiovasculares (incluindo hipertensão pulmonar) e disfunção dos músculos periféricos podem contribuir para a capacidade reduzida de exercício nas DPIs.^(10,11)

Aplicações

Os testes de função pulmonar têm diversas aplicações nas DPIs⁽¹²⁾:

Deteção precoce

Os testes de função pulmonar podem ser anormais em pacientes com doença pulmonar intersticial e radiografia (ou mesmo TCAR) normal.^(4,13) Por outro lado, a função pulmonar pode ser normal na presença de extensas anormalidades radiológicas.

Em pacientes com dispnéia contínua e aparente restrição pela espirometria (conferir valores previstos adequados), deve ser feita a medida do volume residual por pletismografia para a detecção de aprisionamento aéreo, que pode indicar bronquiolite como causa. Alternativamente, a TCAR em expiração pode revelar padrão em mosaico, com a mesma implicação. A DLCO também deve ser avaliada.

Um padrão restritivo com DLCO reduzida ou um padrão em mosaico com volume residual elevado em pacientes com dispnéia autorizam a utilização de métodos invasivos para o diagnóstico. Um mapeamento positivo com gálio pode indicar a presença de doença pulmonar difusa, mas nem sempre irá revelar hiper captação pulmonar na presença de DPI.

A dessaturação no exercício (queda ≥ 4% na SpO₂) pode indicar DPI com radiografia normal ou duvidosa, como demonstrado em casos de pneumocitose.

Diagnóstico diferencial

O papel dos testes de função pulmonar no diagnóstico diferencial das DPIs é limitado. Sendo o padrão funcional usual o restritivo, a presença de obstrução ao fluxo aéreo chama a atenção. A obstrução ao fluxo aéreo em não fumantes com DPI é mais observada em portadores de sarcoidose, doenças císticas (linfangioleiomiomatose e histiocitose pulmonar de células de Langerhans), bronquiolites, silicose e paracoccidiodomicose.^(14,15)

Distúrbios de troca gasosa são mais evidentes em repouso e no exercício nas doenças intersticiais fibrosantes, como na fibrose pulmonar idiopática (FPI), e menos evidentes ou ausentes em pacientes com sarcoidose, assim como esses distúrbios apresentam evidência intermediária em doenças inflamatórias.⁽¹⁾

Gravidade e prognóstico

O prognóstico é variável para as diferentes DPIs. Os testes de função pulmonar têm papel essencial na determinação de gravidade e resposta ao tratamento nas diversas DPIs.

Na FPI, os resultados dos testes de função pulmonar na avaliação inicial e sua variação ao longo do tempo têm valor prognóstico.⁽¹⁶⁾ Um grande estudo recente avaliou o valor da CVF% em prever o prognóstico em 1.099 portadores de FPI.⁽¹⁷⁾ Os riscos relativos (RR) comparados com aqueles em pacientes com CVF \geq 80% do previsto foram os seguintes: RR = 7,44 (IC95%: 3,28-16,87) em pacientes com CVF \leq 50% do previsto; RR = 4,09 (IC95%: 1,87-8,98) em pacientes com CVF entre 51-65% do previsto; e RR = 1,97 (IC95%: 0,85-4,55; $p > 0,05$) em pacientes com CVF entre 66-79% do previsto. Portanto, valores de CVF \leq 65% do previsto indicaram pior prognóstico na FPI. Em outro estudo que incluiu 521 pacientes, aqueles com doença leve, moderada e grave, categorizada pela CVF% (\geq 70%, 55-69% e $<$ 55% do previsto, respectivamente), tiveram medianas de sobrevida de 56, 39 e 27 meses.⁽¹⁸⁾

A DLCO é o teste que melhor reflete a extensão da FPI. Diversos investigadores têm identificado uma DLCO basal reduzida como o melhor preditor de mortalidade na FPI e na pneumonia intersticial não específica (PINE). Quando a DLCO é muito reduzida, o diagnóstico histológico torna-se de importância secundária. Com bases nesses achados, tem-se proposto que pacientes com

doença fibrosante com DLCO $<$ 40% sejam considerados portadores de doença avançada e encaminhados para transplante, obedecendo as demais condições.⁽¹⁹⁻²¹⁾

Devido à correlação entre o distúrbio de troca gasosa e a extensão da FPI, diversos autores avaliaram o valor de PaO₂ ou SpO₂ no exercício como prognóstico da FPI.⁽²²⁻²⁵⁾ O valor da dessaturação durante o teste de caminhada de seis minutos (TC6) foi avaliado em 83 pacientes com FPI e em 22 com PINE.⁽²³⁾ Os pacientes que apresentaram dessaturação durante o TC6, definida por SpO₂ \leq 88%, tiveram uma taxa de sobrevida em quatro anos de 34,5% comparada a 69,1% naqueles que não apresentaram tal dessaturação (*hazard ratio* [HR] = 4,47; IC95%: 1,58-12,64). Nos pacientes com PINE que apresentaram dessaturação, a taxa de sobrevida foi pior em comparação àqueles que não a apresentaram (65,6% vs. 100%). Em outro estudo, valores de SpO₂ $<$ 90% ao final de um teste de degrau de quatro minutos, realizado na frequência ditada pelo paciente, se associaram com uma taxa de sobrevida em quatro anos de 39%, comparada a 96% naqueles sem queda da saturação (HR = 2,23; $p < 0,01$).⁽²⁴⁾

Na pneumonite de hipersensibilidade crônica, o achado de SaO₂ durante o exercício \leq 88% foi o principal preditor de pior sobrevida.⁽²⁵⁾ Em pacientes com SpO₂ \leq 88% ao final do exercício, 43% morreram após cinco anos, comparado a 4% daqueles com SpO₂ $>$ 88% (teste log-rank; Z = 13,53; $p < 0,001$). A CVF% não tem valor preditivo.

A história natural da sarcoidose é variável, e 10-30% dos casos apresentam doença progressiva. As alterações funcionais se correlacionam pobremente com a extensão da doença avaliada por morfometria em biópsias cirúrgicas e com a extensão das alterações radiográficas e tomográficas.⁽²⁶⁾

Na sarcoidose, pacientes com CVF $<$ 80% do previsto (RR = 2,17; IC95%: 0,97-4,85) e aqueles com obstrução inicial ao fluxo aéreo, definida por relação VEF₁/CVF reduzida, têm doença mais persistente.^(27,28) Igualmente, DLCO reduzida na sarcoidose é indicativa de pior evolução em comparação aos pacientes com DLCO normal.⁽²⁸⁾

Nas doenças sistêmicas com envolvimento pulmonar, os testes de função pulmonar podem ser de auxílio na previsão da evolução. Das doenças sistêmicas, a melhor estudada é a esclerose

sistêmica progressiva (ESP). Os testes funcionais devem incluir espirometria, medida da DLCO e medidas de troca gasosa. A avaliação funcional pulmonar deve ser feita na primeira avaliação e anualmente no acompanhamento naqueles pacientes com exames inicialmente normais.⁽²⁹⁾

A DLCO e a CVF se correlacionam com a extensão tomográfica na ESP e com o prognóstico.^(30,31) A combinação de volumes pulmonares bem preservados e DLCO muito reduzida (relação CVF% do previsto/DLCO% do previsto > 1,4-1,8) sugerem a presença de hipertensão pulmonar na ESP.^(32,33) Pacientes com esclerodermia difusa e aqueles com declínio da CVF nos primeiros cinco anos de doença têm maior risco de doença progressiva e morte.^(34,35)

Na ESP, a extensão tomográfica acima de 30% indica doença mais avançada e progressiva, com pior sobrevida, e com indicação de tratamento.⁽³⁶⁾ Pacientes com extensão de doença \leq 10% na TCAR têm doença limitada. Pacientes com extensão tomográfica de 10-30% devem ser classificados de acordo com a CVF (\geq 70% ou < 70% do previsto) em limitados ou extensos, respectivamente.⁽³⁶⁾ A DLCO com ponto de corte de 60% pode ser incorporada à classificação.⁽³⁰⁾

Na histiocitose pulmonar de células de Langerhans, DLCO reduzida e dados indicativos de obstrução ao fluxo aéreo (relação VEF₁/CVF reduzida e relação VR/CPT elevada) indicam pior prognóstico.⁽³⁷⁾

Resposta ao tratamento

Os testes de função pulmonar são comumente utilizados para monitorizar a evolução e a resposta ao tratamento nas DPIs. Para esse objetivo, testes simples e amplamente disponíveis, assim como o conhecimento a respeito da variabilidade dos exames empregados, são necessários.

A maioria dos investigadores define como mudanças clinicamente significativas em pacientes com doenças restritivas a alteração da CVF \geq 10% e da DLCO \geq 20%.⁽¹⁶⁾ Diversos estudos têm mostrado que pacientes com declínio funcional acima desses níveis após 6-12 meses de acompanhamento têm prognóstico pior na FPI.⁽³⁸⁻⁴¹⁾ Recentemente, dois estudos demonstraram que quedas de CVF > 5% já indicam pior sobrevida na FPI.^(17,42)

Na sarcoidose, a CVF muda mais frequentemente em resposta ao tratamento do que a DLCO e outros parâmetros de troca gasosa. Em um estudo controlado sobre o uso

de corticosteroide em pacientes com sarcoidose em seguimento por cinco anos, a CVF e a DLCO, respectivamente, aumentaram 0,22 L e 0,56 mL/min/mmHg no grupo tratado.⁽⁴³⁾ Na sarcoidose, as mudanças na CVF e na DLCO e entre a CVF e a VEF₁ são, em geral, concordantes. Medidas da CVF, DLCO e SpO₂ devem ser obtidas na avaliação inicial; se a DLCO ou a SpO₂ forem alteradas, as medidas devem ser repetidas no acompanhamento; se normais, apenas a espirometria deve ser repetida.⁽⁴⁴⁾ A resposta funcional inicial, em geral, é evidente após 6-12 semanas do início do tratamento.

Na ESP, estudos controlados com imunossuppressores têm mostrado um efeito em geral modesto, porém significativo, na CVF.⁽⁴⁵⁾ Nas doenças intersticiais que cursam com obstrução ao fluxo aéreo, a evolução funcional deve considerar os testes realizados após o uso de broncodilatador para retirar o eventual efeito de broncoespasmo. Em casos de bronquiólite obliterante, medidas do volume residual, medido por pletismografia, após o uso de broncodilatador são interessantes.

Testes de exercício

Os testes de exercício nas DPIs podem envolver o teste cardiopulmonar incremental ou feito em carga constante e testes mais simples, como o teste de caminhada ou do degrau. O teste incremental fornece informações sobre os mecanismos fisiológicos de limitação ao exercício, enquanto o teste de caminhada reflete um nível submáximo de esforço, que é mais compatível com o esforço requerido para as atividades físicas da vida diária.

Teste cardiopulmonar incremental

O teste cardiopulmonar de exercício (TCPEX), com medidas metabólicas, é um teste de maior complexidade, mas de disponibilidade crescente no Brasil.

A limitação de exercício em pacientes com DPIs foi inicialmente atribuída a fatores ventilatórios, tais como ventilação elevada do espaço morto, ventilação ineficiente, estimulação dos mecanorreceptores e comando neural elevado. Embora os fatores ventilatórios tenham claramente um papel, existem evidências para sugerir que fatores cardiovasculares, tais como hipertensão pulmonar e disfunção do coração direito, assim como envolvimento dos músculos periféricos e

respiratórios, contribuem para a limitação ao exercício em muitos casos.^(9,46) Claramente, a resposta ao exercício nas DPIs é bastante complexa.

Indicações e achados esperados no TCPEX incremental em pacientes com DPIs foram abordados em um documento de consenso.⁽⁴⁷⁾ O teste pode ser indicado para detecção precoce de anormalidades da troca gasosa, avaliação funcional acurada e monitorização da resposta ao tratamento. O TCPEX pode mostrar dados sugestivos de DPI em pacientes com dispnéia de causa inaparente. Nos pacientes com DPI e diagnóstico estabelecido, o TCPEX deve ser considerado em pacientes com dissociação entre dispnéia e achados funcionais de rotina.

A redução no VO_2 e na PaO_2 , assim como a elevação da SpO_2 e da relação volume minuto/produção de gás carbônico ou relação volume minuto/ VO_2 , se correlacionam com pior prognóstico na FPI.⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾ Esses achados se associam com hipertensão pulmonar.⁽⁵¹⁾

Em doenças com comprometimento sistêmico, como a sarcoidose e as doenças do tecido conjuntivo, outros mecanismos limitantes, além da disfunção pulmonar, podem ser evidenciados pelo TCPEX. Em pacientes com sarcoidose e testes funcionais pulmonares de rotina normais, o VO_2 máximo pode estar reduzido.⁽⁵²⁾ Na sarcoidose, nos graus de doença mais precoce, a dispnéia se associa mais frequentemente com a limitação cardiocirculatória, enquanto no grau 4, a limitação ventilatória predomina.⁽⁵³⁾ Na sarcoidose, menores valores de CVF e maior distúrbio de troca gasosa durante o exercício correlacionam-se com a necessidade de tratamento mais prolongado e pior função pulmonar no acompanhamento.^(54,55)

Teste de caminhada de seis minutos

O teste de exercício mais amplamente utilizado é o TC6 em corredor, o qual tem técnica padronizada. Valores previstos para a população brasileira adulta foram recentemente derivados.⁽⁵⁶⁾

Nas DPIs, a distância percorrida no TC6 (DTC6) se correlaciona com o VO_2 máximo medido por teste incremental, qualidade de vida, dispnéia, volumes pulmonares e DLCO.⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾

Em avaliações longitudinais, variações na DTC6 da ordem de 25-45 m podem ser consideradas significativas.^(60,61)

O valor preditivo da DTC6 inicial sobre a mortalidade na FPI é controverso.⁽⁶²⁻⁶⁶⁾ Em dois estudos, pacientes com DTC6 abaixo de 207 m

e 200 m, respectivamente, tiveram mortalidade quatro e sete vezes maior. Em um grande estudo recente,⁽⁶¹⁾ a variação na DTC6, após seis meses de seguimento, foi preditora de mortalidade – pacientes com declínio na DTC6 > 50 m tiveram um risco de mortalidade 4,27 vezes maior (IC95%: 2,57-7,20; $p < 0,001$). Infelizmente, uma análise multivariada incluindo as variáveis funcionais e a DTC6 inicial para a avaliação prognóstica não foi realizada.

Em indivíduos submetidos a teste de exercício, uma velocidade de recuperação mais lenta da FC após o término do teste se associa com maior mortalidade. Pacientes com FPI e com queda da FC ≤ 13 bpm após o TC6 tiveram um risco de morte 5,2 vezes maior (IC95%: 1,8-15,2; $p = 0,002$) em comparação aos pacientes com recuperação mais rápida da FC.⁽⁶⁷⁾ Pacientes com recuperação mais lenta da FC tem mais frequentemente hipertensão pulmonar, o que explica o pior prognóstico.⁽⁶⁸⁾

Na ESP, o TC6 desperta interesse, tanto por sua possível aplicação na presença de DPI, quanto na avaliação de portadores de hipertensão pulmonar, situação na qual o teste é amplamente utilizado. Embora o TC6 seja sensível à presença de complicações cardiovasculares e pulmonares na ESP, os pacientes são também limitados por uma disfunção músculo-esquelética e dor.⁽⁶⁹⁾ Na ESP, tal como na FPI, a SpO_2 em teste de exercício prediz a sobrevida.⁽⁷⁰⁾ O risco de morte durante uma mediana de tempo de seguimento de 7,1 anos foi 2,4 vezes maior nos pacientes com SpO_2 no exercício < 89% (IC95%: 1,1-4,9; $p = 0,02$). Na ESP, de modo interessante, a SpO_2 medida por oximetria de dedo refletiu com precisão a SaO_2 .⁽⁷⁰⁾

Recomendações

- Todos os pacientes com DPI devem ser submetidos à espirometria, medida da DLCO e avaliação de SaO_2 em exercício na avaliação inicial (1A).
- A SpO_2 durante o esforço é preditora de mortalidade em diversas doenças intersticiais fibrosantes (1A).
- Todos os pacientes com DPI devem ser acompanhados por medidas funcionais seriadas, incluindo espirometria e DLCO, para a avaliação da resposta ao tratamento e o estabelecimento de prognóstico (1A).

- O teste cardiopulmonar de exercício deve ser realizado em casos com dispneia desproporcional aos demais dados de função pulmonar, especialmente na presença de doença sistêmica ou na possibilidade de hipertensão pulmonar (1C).
- O TC6, com medida da SaO₂ e recuperação da FC após o teste, e sua repetição durante o acompanhamento podem fornecer informações prognósticas na FPI (1B).

Referências

- Chetta A, Marangio E, Olivieri D. Pulmonary function testing in interstitial lung diseases. *Respiration*. 2004;71(3):209-13.
- Boros PW, Franczuk M, Wesolowski S. Value of spirometry in detecting volume restriction in interstitial lung disease patients. *Spirometry in interstitial lung diseases*. *Respiration*. 2004;71(4):374-9.
- Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J*. 2005;26(4):586-93.
- Epler GR, McCloud TC, Gaensler EA, Mikus JP, Carrington CB. Normal chest roentgenograms in chronic diffuse infiltrative lung disease. *N Engl J Med*. 1978;298(17):934-9.
- Pereira CA, Viegas CA, Alves RR. Capacidade de difusão do monóxido de carbono. *J Pneumol*. 2002;28(Suppl 3):122-38.
- Barros WG, Neder JA, Pereira CA, Nery LE. Clinical, radiographic and functional predictors of pulmonary gas exchange impairment at moderate exercise in patients with sarcoidosis. *Respiration*. 2004;71(4):367-73.
- Agusti AG, Roca J, Gea J, Wagner PD, Xaubet A, Rodriguez-Roisin R. Mechanisms of gas-exchange impairment in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143(2):219-25.
- Sue DY, Oren A, Hansen JE, Wasserman K. Diffusing capacity for carbon monoxide as a predictor of gas exchange during exercise. *N Engl J Med*. 1987;316(21):1301-6.
- Ferrazza AM, Martolini D, Valli G, Palange P. Cardiopulmonary exercise testing in the functional and prognostic evaluation of patients with pulmonary diseases. *Respiration*. 2009;77(1):3-17.
- Parker CM, Fitzpatrick MF, O'Donnell DE: Physiology of interstitial lung disease In: Schwarz MI, King TE, editors. *Interstitial Lung Disease*. Shelton: People's Medical Publishing House-USA; 2011. p. 61-84.
- Gläser S, Noga O, Koch B, Opitz CF, Schmidt B, Temmesfeld B, et al. Impact of pulmonary hypertension on gas exchange and exercise capacity in patients with pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2009;103(2):317-24.
- Lama VN, Martinez FJ. Resting and exercise physiology in interstitial lung diseases. *Clin Chest Med*. 2004;25(3):435-53, v.
- Nasser-Sharif FJ, Balter MS. Hypersensitivity pneumonitis with normal high resolution computed tomography scans. *Can Respir J*. 2001;8(2):98-101.
- Chung MP, Rhee CH. Airway obstruction in interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med*. 1997;3(5):332-5.
- Campos EP, Padovani CR, Cataneo AM. Paracoccidioidomycosis: radiologic and pulmonary study in 58 cases [Article in Portuguese]. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1991;33(4):267-76.
- Martinez FJ, Flaherty K. Pulmonary function testing in idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(4):315-21.
- du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(12):1382-9.
- Nathan SD, Shlobin OA, Weir N, Ahmad S, Kaldjib JM, Battle E, et al. Long-term course and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis in the new millennium. *Chest*. 2011;140(1):221-9.
- Mogulkoc N, Brutsche MH, Bishop PW, Greaves SM, Horrocks AW, Egan JJ, et al. Pulmonary function in idiopathic pulmonary fibrosis and referral for lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(1):103-8.
- Lynch DA, Godwin JD, Safrin S, Starko KM, Hormel P, Brown KK, et al. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(4):488-93.
- Jegal Y, Kim DS, Shim TS, Lim CM, Do Lee S, Koh Y, et al. Physiology is a stronger predictor of survival than pathology in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(6):639-44.
- King TE Jr, Tooze JA, Schwarz MI, Brown KR, Cherniack RM. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(7):1171-81.
- Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, Colby TV, Travis WD, 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(9):1084-90.
- Stephan S, de Castro Pereira CA, Coletta EM, Ferreira RG, Otta JS, Nery LE. Oxygen desaturation during a 4-minute step test: predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2007;24(1):70-6.
- 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.
- Winterbauer RH, Hutchinson JF. Use of pulmonary function tests in the management of sarcoidosis. *Chest*. 1980;78(4):640-7.
- Mañá J, Salazar A, Pujol R, Manresa F. Are the pulmonary function tests and the markers of activity helpful to establish the prognosis of sarcoidosis? *Respiration*. 1996;63(5):298-303.
- Drent M, Jacobs JA, de Vries J, Lamers RJ, Liem IH, Wouters EF. Does the cellular bronchoalveolar lavage fluid profile reflect the severity of sarcoidosis? *Eur Respir J*. 1999;13(6):1338-44.
- Behr J, Furst DE. Pulmonary function tests. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47 Suppl 5:v65-7.
- Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, King AD, Cramer D, Black CM, et al. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: indices of lung function in relation to extent of disease on computed tomography. *Arthritis Rheum*. 1997;40(7):1229-36.

31. Wells AU, King AD, Rubens MB, Cramer D, du Bois RM, Hansell DM. Lone cryptogenic fibrosing alveolitis: a functional-morphologic correlation based on extent of disease on thin-section computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(4):1367-75.
32. Steen VD, Graham G, Conte C, Owens G, Medsger TA Jr. Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1992;35(7):765-70.
33. Hsu VM, Moreyra AE, Wilson AC, Shinnar M, Shindler DM, Wilson JE, et al. Assessment of pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: comparison of noninvasive tests with results of right-heart catheterization. *J Rheumatol.* 2008;35(3):458-65.
34. Steen V. Predictors of end stage lung disease in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(2):97-9.
35. Gilson M, Zerkak D, Wipff J, Dusser D, Dinh-Xuan AT, Abitbol V, et al. Prognostic factors for lung function in systemic sclerosis: prospective study of 105 cases. *Eur Respir J.* 2010;35(1):112-7.
36. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(11):1248-54.
37. Delobbe A, Durieu J, Duhamel A, Wallaert B. Determinants of survival in pulmonary Langerhans' cell granulomatosis (histiocytosis X). Groupe d'Etude en Pathologie Interstitielle de la Société de Pathologie Thoracique du Nord. *Eur Respir J.* 1996;9(10):2002-6.
38. Hanson D, Winterbauer RH, Kirtland SH, 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(2):305-10.
39. Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, Colby TV, Bisirtzoglou D, Nikolakopoulou A, et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(5):531-7.
40. Flaherty KR, Mumford JA, Murray S, Kazerooni EA, Gross BH, Colby TV, et al. Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(5):543-8.
41. Collard HR, King TE Jr, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KK. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(5):538-42.
42. Taniguchi H, Kondoh Y, Ebina M, Azuma A, Ogura T, Taguchi Y, et al. The clinical significance of 5% change in vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: extended analysis of the pirfenidone trial. *Respir Res.* 2011;12:93.
43. 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.
44. Alhamad EH, Lynch JP 3rd, Martinez FJ. Pulmonary function tests in interstitial lung disease: what role do they have? *Clin Chest Med.* 2001;22(4):715-50, ix.
45. 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.
46. Holland AE. Exercise limitation in interstitial lung disease - mechanisms, significance and therapeutic options. *Chron Respir Dis.* 2010;7(2):101-11.
47. American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(2):211-77. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;1451-2.
48. Miki K, Maekura R, Hiraga T, Okuda Y, Okamoto T, Hirofani A, et al. Impairments and prognostic factors for survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2003;97(5):482-90.
49. Wallaert B, Guetta A, Wemeau-Stervinou L, Tercé G, Valette M, Nevière R, et al. Prognostic value of clinical exercise testing in idiopathic pulmonary fibrosis [Article in French]. *Rev Mal Respir.* 2011;28(3):290-6.
50. Fell CD, Liu LX, Motika C, Kazerooni EA, Gross BH, Travis WD, et al. The prognostic value of cardiopulmonary exercise testing in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(5):402-7.
51. Boutou AK, Pitsiou GG, Trigonis I, Papakosta D, Kontou PK, Chavouzis N, et al. Exercise capacity in idiopathic pulmonary fibrosis: the effect of pulmonary hypertension. *Respirology.* 2011;16(3):451-8.
52. Delobbe A, Perrault H, Maitre J, Robin S, Hossein-Foucher C, Wallaert B, et al. Impaired exercise response in sarcoid patients with normal pulmonary function. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2002;19(2):148-53.
53. Wallaert B, Talleu C, Wemeau-Stervinou L, Duhamel A, Robin S, Aguilaniu B. Reduction of maximal oxygen uptake in sarcoidosis: relationship with disease severity. *Respiration.* 2011;82(6):501-8.
54. Kollert F, Geck B, Suchy R, Jörres RA, Arzt M, Heidinger D, et al. The impact of gas exchange measurement during exercise in pulmonary sarcoidosis. *Respir Med.* 2011;105(1):122-9.
55. Lopes AJ, Menezes SL, Dias CM, Oliveira JF, Mainenti MR, 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.
56. Soares MR, Pereira CA. Six-minute walk test: reference values for healthy adults in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2011(5):576-83.
57. Eaton T, Young P, Milne D, Wells AU. Six-minute walk, maximal exercise tests: reproducibility in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(10):1150-7.
58. Baughman RP, Sparkman BK, Lower EE. Six-minute walk test and health status assessment in sarcoidosis. *Chest.* 2007;132(1):207-13.
59. Chetta A, Aiello M, Foresi A, Marangio E, D'Ippolito R, Castagnaro A, et al. Relationship between outcome measures of six-minute walk test and baseline lung function in patients with interstitial lung disease. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2001;18(2):170-5.
60. Holland AE, Hill CJ, Conron M, Munro P, McDonald CF. Small changes in six-minute walk distance are important in diffuse parenchymal lung disease. *Respir Med.* 2009;103(10):1430-5.
61. du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(9):1231-7.

62. 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.
63. Mackay LS, Anderson RL, Parry G, Lordan J, Corris PA, Fisher AJ. Pulmonary fibrosis: rate of disease progression as a trigger for referral for lung transplantation. *Thorax.* 2007;62(12):1069-73.
64. Lederer DJ, Arcasoy SM, Wilt JS, D'Ovidio F, Sonett JR, Kawut SM. Six-minute-walk distance predicts waiting list survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(6):659-64.
65. Hallstrand TS, Boitano LJ, Johnson WC, Spada CA, Hayes JG, Raghu G. The timed walk test as a measure of severity and survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2005;25(1):96-103.
66. Lettieri CJ, Nathan SD, Browning RF, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. The distance-saturation product predicts mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2006;100(10):1734-41.
67. Swigris JJ, Swick J, Wamboldt FS, Sprunger D, du Bois R, Fischer A, et al. Heart rate recovery after 6-min walk test predicts survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2009;136(3):841-8.
68. Swigris JJ, Olson AL, Shlobin OA, Ahmad S, Brown KK, Nathan SD. Heart rate recovery after six-minute walk test predicts pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology.* 2011;16(3):439-45.
69. Garin MC, Highland KB, Silver RM, Strange C. Limitations to the 6-minute walk test in interstitial lung disease and pulmonary hypertension in scleroderma. *J Rheumatol.* 2009;36(2):330-6.
70. Swigris JJ, Zhou X, Wamboldt FS, du Bois R, Keith R, Fischer A, et al. Exercise peripheral oxygen saturation (SpO₂) accurately reflects arterial oxygen saturation (SaO₂) and predicts mortality in systemic sclerosis. *Thorax.* 2009;64(7):626-30.

6. Lavado broncoalveolar

Considerações iniciais

A LBA é um método de investigação pouco invasivo, seguro e representativo de diversos componentes do trato respiratório inferior, que pode ser realizado como procedimento externo. Complicações decorrentes da LBA ocorrem em menos de 3% das vezes. Febre (em até 30% dos casos, aumentando a frequência quanto maior o volume instilado) e hipoxemia são as mais comuns.⁽¹⁾

As recomendações para a realização da LBA estão resumidas em diversas diretrizes e revisões.⁽¹⁻⁶⁾ São pontos de maior interesse:

1. Realizar a LBA antes da biópsia transbrônquica (BTB). O fibrobroncoscópio deve ser impactado em um brônquio segmentar, em geral do lobo médio ou da llingula; entretanto, o broncoscópio pode ser dirigido para áreas mais representativas, visualizadas pela TCAR; porém, não existem estudos comparando essas duas estratégias.⁽⁶⁾ Se a LBA for dirigida, áreas de faveolamento devem ser evitadas.⁽¹⁾
2. Instilar 3-5 alíquotas de 20-60 mL de solução salina a 0,9% à temperatura ambiente, no total de 100-240 mL.
3. As alíquotas devem ser imediatamente aspiradas após o término da instilação da solução salina.
4. A primeira alíquota aspirada pode conter mais células de vias aéreas, mas não há consenso sobre sua inclusão na análise.⁽⁶⁾ Um estudo recente de LBA em indivíduos normais mostrou que as contagens celulares diferem (maior número de neutrófilos e redução de linfócitos na primeira alíquota) entre as alíquotas.⁽⁷⁾ Recomenda-se, assim, desprezar a primeira alíquota.
5. Utilizar baixas pressões durante a aspiração.
6. Filtrar com gaze única para a retirada de muco é controversa, porém é recomendada por autoridades na área. Não há mudança na contagem diferencial, mas reduz o número de células epiteliais de vias aéreas.⁽¹⁾
7. Coletar o líquido em frascos siliconizados para evitar aderência celular.
8. Preparar citocentrifugados para a contagem diferencial; pelo menos 400 células devem ser analisadas aleatoriamente em uma ou mais lâminas. A centrifugação deve ser realizada em 650 rpm por 10 min, com baixa aceleração.
9. Em indivíduos hígidos não tabagistas, a distribuição celular classicamente referida é a seguinte: macrófagos, 80-90%; linfócitos, 5-15%; células polimorfonucleares, 1-3%; eosinófilos, <1 %; e mastócitos, < 1%.⁽²⁾ Em um estudo recente em 34 indivíduos normais não fumantes, as proporções encontradas foram: macrófagos alveolares, 65-95%, linfócitos, 3-32%, neutrófilos, 0,2-4,3%; eosinófilos, 0,1-3,5%; e basófilos, 0,0-0,2%.⁽⁷⁾ Em fumantes, a proporção de macrófagos foi maior (80-98%), e, conseqüentemente, a de linfócitos foi menor (até 15%). Células escamosas indicam contaminação da orofaringe e o encontro de células epiteliais brônquicas acima de 5% são indicativas de contaminação. Em idosos, pode haver um maior número de neutrófilos e linfócitos.
10. O padrão celular do lavado broncoalveolar é classificado em padrão neutrofilico, linfocítico, eosinofílico e misto.
11. Nos casos com linfocitose, as subpopulações de linfócitos podem ser avaliadas por citometria de fluxo. O uso da relação CD4/CD8 como um componente de rotina na análise do lavado é questionável e pode aumentar consideravelmente o custo do procedimento – ver abaixo seções sobre sarcoidose e pneumonite de hipersensibilidade (PH).⁽⁶⁾ A relação CD4/CD8 é reduzida em fumantes e se eleva com a idade, ultrapassando valores de 3,5 em muitos indivíduos normais após os 40 anos de idade.⁽⁷⁾
12. Outros achados úteis na análise do lavado incluem o aspecto do líquido, a presença ou ausência de células neoplásicas e corpos de inclusão, a pesquisa de agentes infecciosos por pesquisa direta e cultura e a observação de efeitos citopáticos.

Características sobre a LBA e sua utilidade diagnóstica

Uma análise da utilidade dos resultados da LBA na prática clínica é prejudicada pela falta de estudos que levem em conta a probabilidade clínica (com base em dados clínicos e tomográficos) da doença e sua posterior mudança pelos resultados do lavado.⁽⁶⁾ Quando a probabilidade diagnóstica é alta segundo os dados clínicos e tomográficos – por exemplo, fibrose pulmonar idiopática (FPI) típica ou histiocitose pulmonar de células de Langerhans com cistos e nódulos –, o valor adicional do resultado da LBA é irrelevante para o diagnóstico. Em diversos casos, a LBA pode dar informações compatíveis e elevar a probabilidade diagnóstica – por exemplo, na PH e na bronquiolite respiratória com doença pulmonar intersticial (DPI). Em certas doenças, geralmente incomuns, os achados da LBA podem ser diagnósticos (como na proteinose alveolar, pneumonia lipóidica e outros).⁽⁶⁾

Apenas um estudo tentou mostrar a mudança de probabilidade diagnóstica após a LBA, mas levou em conta apenas a prevalência inicial das condições estudadas. Como esperado, os melhores resultados foram observados para as condições mais prevalentes, mas os resultados foram insuficientes isoladamente para a conclusão diagnóstica.⁽⁹⁾ Os achados abaixo descritos devem, portanto, levar em conta a integração dos diversos achados para a conclusão diagnóstica, exceto em algumas condições incomuns, nas quais a LBA pode, per se, ter grande especificidade.

Como regra geral, a LBA é mais importante nas doenças que se expressam por padrão de vidro fosco/consolidação, de importância intermediária nas doenças nodulares e ocasionalmente relevante nas doenças intersticiais fibrosantes.⁽¹⁰⁾ Entretanto, um estudo retrospectivo em pacientes com pneumonia intersticial idiopática demonstrou que a presença de linfocitose no lavado se correlaciona com melhor prognóstico.⁽¹¹⁾ Na presença de exposição, esse achado sugere PH. Uma pesquisa detalhada para doença do tecido conjuntivo deve ser realizada. A LBA é mais importante nas doenças difusas agudas ou quando há possibilidade de complicações de condições crônicas, tais como infecções oportunistas, exacerbação da FPI, entre outras.

O aspecto do líquido pode ser sugestivo em raras condições, como na hemorragia alveolar difusa (HAD) e na proteinose alveolar (ver abaixo).

Uma contagem de linfócitos acima de 25-30% é mais comumente resultante de doença granulomatosa (sarcoidose e PH) ou toxicidade por drogas, se outras condições, como tuberculose e micoses, são afastadas.⁽⁶⁾ Outras causas incluem pneumonia em organização criptogênica (POC), pneumonia intersticial não específica (PINE), pneumonia intersticial linfocitária (PIL) ou doenças linfoproliferativas que não PIL. Aumentos extremos de neutrófilos são mais frequentemente causados por infecções ou doença alveolar difusa de qualquer etiologia.

Eosinófilos acima de 25% indicam doença pulmonar eosinofílica (pneumonia eosinofílica aguda ou crônica, síndrome de Churg-Strauss, aspergilose broncopulmonar alérgica e lesão por diversas drogas). Eosinófilos elevados, porém abaixo de 25%, podem ser encontrados em PH, FPI, colagenoses e pneumonia intersticial descamativa (PID). Mastócitos elevados são encontrados em PH, reações a drogas, sarcoidose, DPIs associadas a colagenoses, FPI, POC, pneumonias eosinofílicas e neoplasias. Células plasmáticas têm sido observadas no lavado em PH, reações a drogas, pneumonias eosinofílicas, neoplasias e infecções. A morfologia dos macrófagos alveolares deve ser observada. Macrófagos xantomatosos são caracterizados por vacuolização clara e completa do citoplasma. Esse achado é inespecífico. O aspecto xantomatoso se associa com doenças que cursam com obstrução bronquiolar, tais como PH e POC, assim como pneumonia intersticial por drogas, tais como amiodarona. Citoplasma vacuolizado com coloração positiva para gordura aponta para pneumonia aspirativa crônica ou pneumonia lipóidica; inclusões citoplasmáticas se associam com infecções virais, como pneumonia por citomegalovírus; e hemácias fagocitadas ou seus fragmentos (hemorragia recente) e macrófagos contendo hemossiderina (> 20%, sugestivos de hemorragia com mais de 48 h) indicam hemorragia alveolar.⁽¹⁾ Entretanto, a LBA não permite, na maioria dos casos, o diagnóstico da etiologia da HAD, que deve ser estabelecida por outros meios.

A hiperplasia de células do tipo II (pneumócitos reativos) e seu aparecimento no lavado indicam uma importante agressão pulmonar. Não devem ser confundidos com células neoplásicas.⁽¹²⁾ O

achado dessas células, em geral, reflete doença alveolar difusa, que pode ser o substrato da síndrome do desconforto respiratório agudo, mas também de doenças intersticiais diversas em fase aguda, tais como PH, pneumonia eosinofílica aguda, pneumocistose, HAD, lesão pulmonar por drogas e infecções bacterianas.⁽¹³⁾

No futuro, a generalização das técnicas genômica e proteômica aplicadas a LBA irá permitir o diagnóstico preciso de diversas doenças intersticiais.

Sarcoïdose

Há predominância de linfócitos. Uma relação CD4/CD8 > 3,5 tem uma sensibilidade de 52-59% e uma especificidade de 94-96% para o diagnóstico de sarcoidose.⁽¹⁴⁾ Esse achado, na presença de dados tomográficos característicos, pode ser usado para o diagnóstico na ausência de biópsia mostrando granulomas. Entretanto, a BTB tem elevado rendimento (em torno de 75%) na sarcoidose, e a presença de granulomas não necróticos bem formados, com agentes infecciosos ausentes e quadro tomográfico compatível são suficientes para o diagnóstico na maioria dos casos. Um estudo demonstrou que, em pacientes com sarcoidose, o aumento de células polimorfonucleares no lavado (mas não de linfócitos) se relacionou com uma menor taxa de remissão (36% vs. 93%) e um curso mais grave da doença.⁽¹⁵⁾

Pneumonite de hipersensibilidade

O achado mais comum é o encontro de predominância de linfócitos, frequentemente atingindo 40-80%, com uma relação CD4/CD8 variável, em geral reduzida. A relação CD4/CD8 varia com o tipo de agente desencadeante, tempo de afastamento e tabagismo, assim como com o estágio da doença (aguda, subaguda ou crônica).⁽¹⁶⁾

Em 10% dos casos, a relação CD4/CD8 é > 3,5.⁽¹⁷⁾ Células plasmáticas também podem ser encontradas. Os macrófagos frequentemente exibem citoplasma xantomatoso. Eosinófilos e neutrófilos podem estar elevados. Considera-se que celularidade normal no lavado exclui PH nas fases aguda e subaguda. A ausência de linfocitose era apresentada como um critério de exclusão de PH; porém, estudos que incluíram pacientes com PH fibrosante e aspectos histológicos não clássicos por biópsia mostraram que a linfocitose pode estar ausente.⁽¹⁸⁻²⁰⁾ Por outro lado, o achado

de linfócitos acima de 30% no lavado é útil no diagnóstico diferencial das doenças fibrosantes, tornando improvável a possibilidade de FPI e sugerindo PH e PINE como as causas mais comuns.⁽²¹⁾

Fibrose pulmonar idiopática

Na prática, a LBA auxilia pouco, e não é necessária na maioria dos casos.⁽²²⁾ Tem característica neutrofílica (em geral de 10-30%) e aumento leve a moderado de eosinófilos. Na possibilidade de outros diagnósticos, a LBA deve ser realizada.

Pneumonia em organização criptogênica

A LBA é indicada nas doenças pulmonares com padrão de consolidação. A LBA pode demonstrar uma infecção ativa ou doenças neoplásicas, especialmente linfoma e carcinoma bronquioloalveolar, que imitam a POC. Na POC, o perfil do lavado é, em geral, de alveolite mista com predomínio de linfócitos, relação CD4/CD8 baixa e presença de macrófagos xantomatosos.^(23,24) A LBA complementa os achados da BTB.⁽²³⁾ Em dois estudos, a LBA teve sensibilidade, quando comparada à biópsia cirúrgica, de 62% e 63%^(23,24); entretanto, a especificidade calculada em um dos estudos foi de apenas 57%.⁽²³⁾

Pneumonia intersticial não específica

A forma celular tem perfil semelhante à POC no lavado, com predomínio de linfócitos.⁽²⁵⁾ Na forma fibrótica, pode haver aumento de ambos, linfócitos e neutrófilos, ou apenas de um desses tipos celulares.^(25,26) Linfocitose no lavado aumenta a probabilidade de PINE no contexto clínico apropriado. Na ausência de linfocitose, a diferenciação com pneumonia intersticial usual é difícil.

Pneumonia intersticial descamativa e bronquiolite respiratória associada à DPI

O lavado contém macrófagos alveolares com inclusões de pigmentos dourados ou negros, indistinguíveis daqueles encontrados em fumantes normais. A ausência dessas células deve levar a suspeita de diagnósticos alternativos. Pacientes com PID caracteristicamente têm aumento de eosinófilos, às vezes excedendo 25% do total de células.⁽²⁷⁾

Doença pulmonar intersticial aguda

A LBA pode ser útil em pacientes com DPI aguda, na ausência de fatores de risco para sepse ou trauma.⁽²⁸⁾ Além de permitir a pesquisa de diversos agentes infecciosos, podem ser fortemente sugeridas doenças não infecciosas, tais como PH aguda, pneumonia intersticial aguda, pneumonia eosinofílica aguda, hemorragia alveolar, pneumonia em organização aguda e toxicidade por drogas. Neutrófilos com contagem diferencial $\geq 50\%$ sugerem lesão pulmonar aguda ou infecção supurativa. Além disso, o lavado pode conter pneumócitos reativos atípicos e fragmentos de membrana hialina. Hemorragia alveolar associada é comum.

Proteinose alveolar pulmonar

A LBA tem um alto valor diagnóstico na proteinose alveolar pulmonar. O diagnóstico é feito pela recuperação de líquido leitoso e turvo e confirmado por deposição de flocos nos frascos de coleta, antes da centrifugação, e pela microscopia, que demonstra corpos ovais acelulares, poucos macrófagos xantomatosos e um fundo sujo devido a grande quantidade de restos amorfos. O material lipoproteínico derivado do surfactante é corado pelo ácido periódico de Schiff.^(29,30)

Histiocitose pulmonar de células de Langerhans

A sensibilidade da LBA é baixa, sendo pouco útil.⁽³¹⁾

Doenças eosinofílicas

A contribuição diagnóstica é particularmente útil quando não há eosinofilia periférica, como é comum na pneumonia eosinofílica aguda. Na prática, o diagnóstico de pneumonia eosinofílica pode ser feito se o diferencial do lavado mostra $\geq 25\%$ de eosinófilos.⁽³²⁾

Hemorragia alveolar difusa

Na HAD, o líquido tem um aspecto sanguinolento ou róseo para marrom alaranjado. Na presença de sangramento ativo, o líquido recuperado se torna progressivamente mais sanguinolento com cada alíquota sequencial.

Após dias, o diagnóstico de HAD é possível pela demonstração de numerosos macrófagos carregados com hemossiderina ($\geq 20\%$).

Drogas

A LBA reflete a patologia subjacente,⁽³³⁾ podendo ocorrer diversos tipos de alveolite, a mais comum sendo uma alveolite linfocítica, com predomínio de CD8, semelhante à encontrada na PH. A amiodarona induz alterações características no citoplasma dos macrófagos alveolares, com vacúolos xantomatosos, correspondendo a uma forma de fosfolipidose.⁽³⁴⁾ Embora doentes apenas expostos à droga possam ter esses achados, a presença de macrófagos xantomatosos torna o diagnóstico mais provável.

Doenças do tecido conjuntivo

Em quadros agudos ou com febre, a LBA é importante para estabelecer um diagnóstico diferencial com outras condições, especialmente as infecções. Nas DPIs fibrosantes, como na esclerose sistêmica progressiva, os achados são inespecíficos e não devem ser usados para a tomada de decisões terapêuticas.⁽³⁵⁻³⁷⁾

Doenças pulmonares ocupacionais

A identificação de corpos de asbesto em número significativo ou de cristais de sílica por luz refringente pode ser diagnóstica.⁽¹⁶⁾ Na pneumopatia por metal duro, o achado de células gigantes multinucleadas, com figuras “canibalísticas” é característico, mas inespecífico se avaliado isoladamente.

Neoplasias

O carcinoma bronquíolo-alveolar, a carcinomatose linfática e a infiltração pulmonar em leucemias e linfomas podem resultar em padrão difuso. Esses casos podem ser diagnosticados por LBA em 40-80% dos casos.⁽³⁸⁾

Infecções

O rendimento da LBA na infecção por *Pneumocystis jirovecii* pode atingir 95%.⁽³⁹⁾ A positividade para tuberculose também é elevada. Macrófagos com inclusões citoplasmáticas podem ser observados na infecção por citomegalovírus.

Síndrome da bronquiolite obliterante

Uma aplicação importante da LBA é na avaliação de pacientes com bronquiolite obliterante em pacientes submetidos a transplantes pulmonares ou de medula óssea. Um aumento importante dos neutrófilos (> 30%) corrobora o diagnóstico e aponta para uma maior probabilidade de resposta ao uso de macrolídeos.⁽⁴⁰⁻⁴²⁾

A utilidade diagnóstica da LBA nas DPIs está sumarizada no Quadro 1.

Recomendações

- A LBA deve ser realizada com técnica padronizada (1C).
- A LBA pode ser diagnóstica em algumas doenças difusas, em geral incomuns (1A).
- Os resultados da contagem diferencial de células podem, aliados aos dados clínicos e tomográficos, ser suficientes para o diagnóstico de algumas DPIs, tais como PH (1C).

Quadro 1 – Utilidade diagnóstica da LBA em doenças difusas.

<p>Diagnóstico</p> <p>Proteinose alveolar</p> <p>Pneumocistose, infecção por citomegalovírus, fungos e micobacterioses</p> <p>Carcinoma bronquíolo-alveolar difuso</p> <p>Hemorragia alveolar difusa</p> <p>Pneumonia eosinofílica</p> <p>Diagnóstico altamente sugestivo quando associado a dados clínicos e tomográficos</p> <p>Pneumonite de hipersensibilidade: linfocitose, células plasmáticas e macrófagos xantomatosos</p> <p>Sarcoidose: linfocitose associada com relação CD4/CD8 > 3,5</p> <p>Bronquiolite respiratória + doença pulmonar intersticial: macrófagos com inclusões tabágicas, sem outras células expressivas</p> <p>Pneumonia em organização criptogênica: celularidade mista com predomínio de linfócitos, macrófagos xantomatosos, relação CD4/CD8 reduzida</p>

Referências

1. Costabel U, Guzman J. Bronchoalveolar lavage. In: Schwarz MI, King TE, editors. Interstitial lung disease. Shelton: People's Medical Publishing House-USA; 2011. p. 149-70
2. Bronchoalveolar lavage constituents in healthy individuals, idiopathic pulmonary fibrosis, and selected comparison groups. The BAL Cooperative Group Steering Committee. Am Rev Respir Dis. 1990;141(5 Pt 2):S169-202.
3. Technical recommendations and guidelines for bronchoalveolar lavage (BAL). Report of the European Society of Pneumology Task Group. Eur Respir J. 1989;2(6):561-85.
4. Baughman RP. Technical aspects of bronchoalveolar lavage: recommendations for a standard procedure. Semin Respir Crit Care Med. 2007;28(5):475-85.
5. Meyer KC. Bronchoalveolar lavage as a diagnostic tool. Semin Respir Crit Care Med. 2007;28(5):546-60.
6. Meyer KC, Raghu G. Bronchoalveolar lavage for the evaluation of interstitial lung disease: is it clinically useful? Eur Respir J. 2011;38(4):761-9.
7. Heron M, Grutters JC, ten Dam-Molenkamp KM, Hijdra D, van Heugten-Roeling A, Claessen AM, et al. Bronchoalveolar lavage cell pattern from healthy human lung. Clin Exp Immunol. 2012;167(3):523-31.
8. Wells AU. The clinical utility of bronchoalveolar lavage in diffuse parenchymal lung disease. Eur Respir Rev. 2010;19(117):237-41.
9. 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.
10. Poletti V, Chilosi M, Olivieri D. Diagnostic invasive procedures in diffuse infiltrative lung diseases. Respiration. 2004;71(2):107-19.
11. Ryu YJ, Chung MP, Han J, Kim TS, Lee KS, Chun EM, et al. Bronchoalveolar lavage in fibrotic idiopathic interstitial pneumonias. Respir Med. 2007;101(3):655-60.
12. Grotte D, Stanley MW, Swanson PE, Henry-Stanley MJ, Davies S. Reactive type II pneumocytes in bronchoalveolar lavage fluid from adult respiratory distress syndrome can be mistaken for cells of adenocarcinoma. Diagn Cytopathol. 1990;6(5):317-22.
13. Linssen KC, Jacobs JA, Poletti VE, van Mook W, Cornelissen EI, Drent M. Reactive type II pneumocytes in bronchoalveolar lavage fluid. Acta Cytol. 2004;48(4):497-504.
14. Drent M, Mansour K, Linssen C. Bronchoalveolar lavage in sarcoidosis. Semin Respir Crit Care Med. 2007;28(5):486-95.
15. Drent M, Jacobs JA, de Vries J, Lamers RJ, Liem IH, Wouters EF. Does the cellular bronchoalveolar lavage fluid profile reflect the severity of sarcoidosis? Eur Respir J. 1999;13(6):1338-44.
16. Cordeiro CR, Jones JC, Alfaro T, Ferreira AJ. Bronchoalveolar lavage in occupational lung diseases. Semin Respir Crit Care Med. 2007;28(5):504-13.
17. Drent M, van Velzen-Blad H, Diamant M, Wagenaar SS, Hoogsteden HC, van den Bosch JM. Bronchoalveolar

- lavage in extrinsic allergic alveolitis: effect of time elapsed since antigen exposure. *Eur Respir J*. 1993;6(9):1276-8.
18. Ohtani Y, Saiki S, Kitaichi M, Usui Y, Inase N, Costabel U, et al. Chronic bird fancier's lung: histopathological and clinical correlation. An application of the 2002 ATS/ERS consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Thorax*. 2005;60(8):665-71.
 19. Morell F, Roger A, Reyes L, Cruz MJ, Murio C, Muñoz X. Bird fancier's lung: a series of 86 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87(2):110-30.
 20. Gaxiola M, Buendía-Roldán I, Mejía M, Carrillo G, Estrada A, Navarro MC, et al. Morphologic diversity of chronic pigeon breeder's disease: clinical features and survival. *Respir Med*. 2011;105(4):608-14.
 21. 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.
 22. 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.
 23. Poletti V, Cazzato S, Minicuci N, Zompatori M, Burzi M, Schiattone ML. The diagnostic value of bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy in cryptogenic organizing pneumonia. *Eur Respir J*. 1996;9(12):2513-6.
 24. Jara-Palomares L, Gomez-Izquierdo L, Gonzalez-Vergara D, Rodriguez-Becerra E, Marquez-Martin E, Barrot-Cortés E, et al. Utility of high-resolution computed tomography and BAL in cryptogenic organizing pneumonia. *Respir Med*. 2010;104(11):1706-11.
 25. Nagai S, Kitaichi M, Itoh H, Nishimura K, Izumi T, Colby TV. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and BOOP. *Eur Respir J*. 1998;12(5):1010-9.
 26. Veeraraghavan S, Latsi PI, Wells AU, Pantelidis P, Nicholson AG, Colby TV, et al. BAL findings in idiopathic nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *Eur Respir J*. 2003;22(2):239-44.
 27. Kawabata Y, Takemura T, Hebisawa A, Ogura T, Yamaguchi T, Kuriyama T, et al. Eosinophilia in bronchoalveolar lavage fluid and architectural destruction are features of desquamative interstitial pneumonia. *Histopathology*. 2008;52(2):194-202.
 28. Schwarz MI, Albert RK. "Imitators" of the ARDS: implications for diagnosis and treatment. *Chest*. 2004;125(4):1530-5.
 29. Wang BM, Stern EJ, Schmidt RA, Pierson DJ. Diagnosing pulmonary alveolar proteinosis. A review and an update. *Chest*. 1997;111(2):460-6.
 30. Chou CW, Lin FC, Tung SM, Liou RD, Chang SC. Diagnosis of pulmonary alveolar proteinosis: usefulness of papanicolaou-stained smears of bronchoalveolar lavage fluid. *Arch Intern Med*. 2001;161(4):562-6.
 31. Tazi A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Respir J*. 2006;27(6):1272-85.
 32. Wechsler ME. Pulmonary eosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2007;27(3):477-92.
 33. Costabel U, Guzman J, Bonella F, Oshimo S. Bronchoalveolar lavage in other interstitial lung diseases. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007;28(5):514-24.
 34. Mermolja M, Rott T, Debeljak A. Cytology of bronchoalveolar lavage in some rare pulmonary disorders: pulmonary alveolar proteinosis and amiodarone pulmonary toxicity. *Cytopathology*. 1994;5(1):9-16.
 35. Strange C, Bolster MB, Roth MD, Silver RM, Theodore A, Goldin J, et al. Bronchoalveolar lavage and response to cyclophosphamide in scleroderma interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(1):91-8.
 36. Goh NS, Veeraraghavan S, Desai SR, Cramer D, Hansell DM, Denton CP, et al. Bronchoalveolar lavage cellular profiles in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease are not predictive of disease progression. *Arthritis Rheum*. 2007;56(6):2005-12.
 37. Kowal-Bielecka O, Kowal K, Highland KB, Silver RM. Bronchoalveolar lavage fluid in scleroderma interstitial lung disease: technical aspects and clinical correlations: review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;40(1):73-88.
 38. Poletti V, Poletti G, Murer B, Saragoni L, Chilosi M. Bronchoalveolar lavage in malignancy. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007;28(5):534-45.
 39. Huang L, Morris A, Limper AH, Beck JM; ATS Pneumocystis Workshop Participants. An Official ATS Workshop Summary: Recent advances and future directions in pneumocystis pneumonia (PCP). *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(8):655-64.
 40. Devouassoux G, Drouet C, Pin I, Brambilla C, Brambilla E, Colle PE, et al. Alveolar neutrophilia is a predictor for the bronchiolitis obliterans syndrome, and increases with degree of severity. *Transpl Immunol*. 2002;10(4):303-10.
 41. Verleden GM, Vanaudenaerde BM, Dupont LJ, Van Raemdonck DE. Azithromycin reduces airway neutrophilia and interleukin-8 in patients with bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(5):566-70.
 42. Vos R, Vanaudenaerde BM, Ottevaere A, Verleden SE, De Vleeschauwer SI, Willems-Widyastuti A, et al. Long-term azithromycin therapy for bronchiolitis obliterans syndrome: divide and conquer? *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(12):1358-68.

7. Biópsia transbrônquica

Após a realização tanto de biópsia transbrônquica (BTB) como de biópsia cirúrgica, algumas informações essenciais devem ser dadas ao patologista que irá examinar o material, visto que, em muitos casos, o diagnóstico será feito pela correlação dos achados clínicos, de imagem, de outros exames complementares e dos resultados da biópsia.⁽¹⁾ Idealmente, uma discussão multidisciplinar envolvendo clínicos, radiologistas e patologistas deve ser feita em todos os casos de doenças pulmonares intersticiais (DPIs).⁽²⁾

São informações essenciais para o patologista:

- Idade do paciente, duração da doença e exposições ocupacionais e ambientais. A histologia pode ser diagnóstica em várias pneumoconioses (por exemplo, silicose e asbestose), mas o exame do tecido pulmonar não é necessário, em geral, para o diagnóstico;
- Imunocompetência do paciente;
- Uso de drogas lícitas ou ilícitas. Uma vez que a reação a drogas é um diagnóstico de exclusão, a história é mais importante do que a histologia na maioria dos casos;
- Suspeita clínica e padrão tomográfico dominante (consolidação/vidro fosco, padrão reticular com ou sem faveolamento, nodular, mosaico e cístico).

A decisão de tentar o diagnóstico por broncoscopia ou biópsia cirúrgica é determinada pelo padrão tomográfico, pela idade do paciente e pelo estado funcional. Em pacientes com padrão nodular ou consolidações/vidro fosco, o rendimento da BTB é elevado.^(3,4) Por outro lado, quando houver padrão reticular com faveolamento, pavimentação em mosaico ou suspeita de vasculites, o rendimento é baixo.

São contra-indicações para a realização da BTB⁽⁵⁾:

- $SpO_2 < 90\%$ apesar da suplementação de oxigênio
- Falta de colaboração
- Angina instável
- Arritmias não controladas
- Uso de clopidogrel (não ácido acetilssalicílico)
- Risco de hemorragia
- Distúrbios de coagulação
- Hipertensão pulmonar
- Insuficiência renal (ureia > 65 mg% e creatinina > 3 mg/dL)

O coagulograma (contagem de plaquetas, tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial ativado) deve ser obtido antes da realização da BTB. O procedimento pode ser realizado com segurança em pacientes recebendo aspirina⁽⁶⁾; contudo, clopidogrel deve ser suspenso por pelo menos 5-7 dias antes do procedimento.⁽⁷⁾

A fibrobroncoscopia com BTB pode ser realizada como procedimento externo. A suplementação de oxigênio deve ser realizada para se alcançar uma SpO_2 de pelo menos 90%, assim como durante a recuperação dos pacientes, particularmente naqueles com função pulmonar prejudicada. Os pacientes devem ser monitorizados por oximetria.

Os fragmentos retirados são irregulares e medem entre 2-3 mm de diâmetro. A biópsia é retirada do fórceps com uma agulha estéril, e os espécimes devem ser imediatamente colocados em solução fixadora (formalina a 10%) ou meio estéril neutro. Uma vez processadas, as amostras são seccionadas seriadamente para o processamento.

Complicações da fibrobroncoscopia foram cuidadosamente revistas em uma diretriz de 2001.⁽⁸⁾ Um estudo de mais de 4.000 casos, incluindo 2.493 lavados broncoalveolares e 173 BTBs, não mostrou nenhuma morte, e complicações maiores e menores ocorreram em 0,5% e 0,8% dos casos, respectivamente. Hemorragia significativa (> 50 mL) ocorre em 1,6-4,4% dos pacientes, enquanto pneumotórax é observado em 3,5% dos pacientes com DPI submetidos à BTB. A metade desses precisa de drenagem do pneumotórax, que, na maioria das vezes, é detectável até uma hora após o procedimento. Não é claro na literatura se o uso de fluoroscopia reduz a taxa de pneumotórax. Uma radiografia de tórax deve ser realizada pelo menos uma hora após a BTB para excluir pneumotórax. Os pacientes devem ser orientados sobre a possibilidade de ocorrência de pneumotórax após deixar a unidade.

Um maior número de fragmentos retirados na BTB aumenta o rendimento diagnóstico; pelo menos, 5 fragmentos devem ser retirados.⁽⁹⁾ Pinças maiores também aumentam o rendimento, ao amostrar mais tecido alveolar.⁽¹⁰⁾ Igualmente, criobiópsias permitem a retirada de grandes fragmentos, possivelmente com maior rendimento diagnóstico.^(11,12)

Na BTB, o fórceps alcança o tecido pulmonar através das vias aéreas, e, portanto,

os espécimes obtidos são provenientes das regiões centrolobulares.⁽¹³⁾ As doenças centralizadas em torno dos bronquíolos (bronquiolite respiratória e tuberculose), ou que envolvem essas estruturas de maneira significativa (pneumonia em organização) ou que são distribuídas ao longo das vias linfáticas (sarcoïdose, carcinomatose linfática e pneumoconioses) podem ser facilmente amostradas pelo fórceps.

Na fibrose pulmonar idiopática, a BTB pode revelar certos achados sugestivos, como fibrose e focos fibroblásticos, em uma minoria de casos; porém, há consenso que na doença com achados característicos não há indicação de broncoscopia.⁽¹⁴⁻¹⁷⁾

Na sarcoïdose, a BTB demonstra granulomas em 40-90% dos casos quando 4-5 espécimes são obtidos, dependendo da experiência do broncoscopista.⁽¹⁸⁾ Quando a biópsia endobrônquica é combinada com a BTB, o rendimento aumenta em torno de 20%.⁽¹⁹⁾ Na sarcoïdose em estágio I (apenas gânglios hiliares/mediastinais na radiografia de tórax), a BTB revelará granulomas em aproximadamente 50% dos casos, e a LBA pode mostrar achados sugestivos.^(20,21) Estudos que combinam a aspiração por agulha endobrônquica com ultrassom endobrônquico têm demonstrado uma sensibilidade de 85-90% para o diagnóstico de sarcoïdose.⁽²²⁻²⁴⁾

Na pneumonite de hipersensibilidade (PH), a tríade histológica clássica inclui pneumonia intersticial linfocítica peribronquiolar, granulomas, em geral malformados, e bronquiolite celular. A combinação dos dois primeiros achados é altamente sugestiva de PH. Essa combinação foi encontrada na BTB, em dois estudos, em 9% e 11% dos casos.^(25,26) O achado de granulomas ou de células gigantes em paredes de vias aéreas, com ou sem pneumonia intersticial peribronquiolar, é suficiente para o diagnóstico de PH, na presença de exposição relevante e de achados tomográficos sugestivos.⁽²⁷⁾ Em dois estudos com exposição relevante, granulomas não caseosos foram encontrados em 21% e 22% dos casos.^(25,26) Na PH, especialmente na forma crônica e fibrótica, o rendimento da BTB é ainda mais baixo; porém, a LBA pode ser de ajuda, o que leva à indicação da broncoscopia.

A BTB tem rendimento de 88-97% em casos de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* e de 57-79% em casos de tuberculose.^(28,29)

Alguns achados na BTB (pneumonia em organização, pneumonia eosinofílica, dano alveolar difuso, hemorragia alveolar, proteinose alveolar e bronquiolite respiratória) podem representar apenas lesões focais.⁽⁴⁾ Para a conclusão diagnóstica nessas condições, a correlação com os achados clínicos, tomográficos e da LBA (ver abaixo) é essencial.

Os resultados das BTBs podem ser classificados em seis grupos⁽³⁰⁾:

- 1) Específicos para uma doença, como na pneumocistose
- 2) Padrão compatível com uma doença, como granulomas na suspeita de sarcoïdose
- 3) Padrão inconsistente com uma doença, como ausência de macrófagos xantomatosos na suspeita de pneumonite por amiodarona
- 4) Alterações inespecíficas. Nessa categoria, se incluem alterações inflamatórias e fibrose
- 5) Pulmão normal
- 6) Não representativa (fragmentos de mucosa, parede brônquica, etc.)

Em todos os pacientes submetidos à BTB, deve também ser realizada a coleta do lavado broncoalveolar.

Recomendações

- Na BTB, pelo menos cinco fragmentos devem ser retirados (1C).
- Em DPIs com padrão tomográfico nodular ou com padrões em vidro fosco ou de consolidação, a broncoscopia com BTB e LBA tem elevado rendimento diagnóstico (1C).
- Nas doenças com envolvimento das estruturas bronquiolares/peribronquiolares (especialmente na sarcoïdose), o rendimento da BTB é mais elevado, tornando a BTB o exame de escolha na avaliação diagnóstica (1B).
- A retirada de fragmentos de mucosa eleva o rendimento diagnóstico na suspeita de sarcoïdose (1C).

Referências

1. Wells AU. Histopathologic diagnosis in diffuse lung disease: an ailing gold standard. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(8):828-9.
2. Flaherty KR, King TE Jr, Raghu G, Lynch JP 3rd, Colby TV, Travis WD, et al. Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(8):904-10.

3. Cazzato S, Zompatori M, Burzi M, Baruzzi G, Falcone F, Poletti V. Bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy in alveolar and/or ground-glass opacification. *Monaldi Arch Chest Dis.* 1999;54(2):115-9.
4. Leslie KO, Gruden JF, Parish JM, Scholand MB. Transbronchial biopsy interpretation in the patient with diffuse parenchymal lung disease. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131(3):407-23.
5. Kupeli E, Karnak D, Metha AC. Flexible bronchoscopy. In: Murray JF, Nadel JA, Mason RJ, editors. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine.* Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2010. p. 485-505.
6. Herth FJ, Becker HD, Ernst A. Aspirin does not increase bleeding complications after transbronchial biopsy. *Chest.* 2002;122(4):1461-4.
7. Ernst A, Eberhardt R, Wahidi M, Becker HD, Herth FJ. Effect of routine clopidogrel use on bleeding complications after transbronchial biopsy in humans. *Chest.* 2006;129(3):734-7.
8. British Thoracic Society Bronchoscopy Guidelines Committee, a Subcommittee of Standards of Care Committee of British Thoracic Society. British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. *Thorax.* 2001;56 Suppl 1:i1-21.
9. Descombes E, Gardiol D, Leuenberger P. Transbronchial lung biopsy: an analysis of 530 cases with reference to the number of samples. *Monaldi Arch Chest Dis.* 1997;52(4):324-9.
10. Loubé DI, Johnson JE, Wiener D, Anders GT, Blanton HM, Hayes JA. The effect of forceps size on the adequacy of specimens obtained by transbronchial biopsy. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148(5):1411-3.
11. Pajares V, Torrego A, Puzo C, Lerma E, Gil De Bernabé MA, Franquet T. Transbronchial lung biopsy using cryoprobes [Article in Spanish]. *Arch Bronconeumol.* 2010;46(3):111-5.
12. Babiak A, Hetzel J, Krishna G, Fritz P, Moeller P, Balli T, et al. Transbronchial cryobiopsy: a new tool for lung biopsies. *Respiration.* 2009;78(2):203-8.
13. Poletti V, Patelli M, Ferracini R, Simonetti M, Spiga L. Transbronchial lung biopsy in infiltrative lung disease. The importance of the pathologic approach. *Sarcoidosis.* 1988;5(1):43-50.
14. Berbescu EA, Katzenstein AL, Snow JL, Zisman DA. Transbronchial biopsy in usual interstitial pneumonia. *Chest.* 2006;129(5):1126-31.
15. Shim HS, Park MS, Park IK. Histopathologic findings of transbronchial biopsy in usual interstitial pneumonia. *Pathol Int.* 2010;60(5):373-7.
16. Churg A, Schwarz M. Transbronchial biopsy and usual interstitial pneumonia: a new paradigm? *Chest.* 2006;129(5):1117-8.
17. 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.
18. Gilman MJ, Wang KP. Transbronchial lung biopsy in sarcoidosis. An approach to determine the optimal number of biopsies. *Am Rev Respir Dis.* 1980;122(5):721-4.
19. Shorr AF, Torrington KG, Hnatiuk OW. Endobronchial biopsy for sarcoidosis: a prospective study. *Chest.* 2001;120(1):109-14.
20. Trisolini R, Lazzari Agli L, Cancellieri A, Poletti V, Tinelli C, Baruzzi G, et al. The value of flexible transbronchial needle aspiration in the diagnosis of stage I sarcoidosis. *Chest.* 2003;124(6):2126-30.
21. Leonard C, Tormey VJ, O'Keane C, Burke CM. Bronchoscopic diagnosis of sarcoidosis. *Eur Respir J.* 1997;10(12):2722-4.
22. Wong M, Yasufuku K, Nakajima T, Herth FJ, Sekine Y, Shibuya K, et al. Endobronchial ultrasound: new insight for the diagnosis of sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2007;29(6):1182-6.
23. Oki M, Saka H, Kitagawa C, Tanaka S, Shimokata T, Kawata Y, et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration is useful for diagnosing sarcoidosis. *Respirology.* 2007;12(6):863-8.
24. Garwood S, Judson MA, Silvestri G, Hoda R, Fraig M, Doelken P. Endobronchial ultrasound for the diagnosis of pulmonary sarcoidosis. *Chest.* 2007;132(4):1298-304.
25. Lacasse Y, Fraser RS, Fournier M, Cormier Y. Diagnostic accuracy of transbronchial biopsy in acute farmer's lung disease. *Chest.* 1997;112(6):1459-65.
26. Morell F, Roger A, Reyes L, Cruz MJ, Murio C, Muñoz X. Bird fancier's lung: a series of 86 patients. *Medicine (Baltimore).* 2008;87(2):110-30.
27. Silva CI, Churg A, Müller NL. Hypersensitivity pneumonitis: spectrum of high-resolution CT and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188(2):334-44.
28. Mones JM, Saldana MJ, Oldham SA. Diagnosis of Pneumocystis carinii pneumonia. Roentgenographic-pathologic correlates based on fiberoptic bronchoscopy specimens from patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Chest.* 1986;89(4):522-6.
29. Venkateshiah S, Mehta AC. Role of flexible bronchoscopy for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in immunocompetent individuals. *J Bronchol.* 2003;10(4):300-8.
30. Poletti V, Chilosi M, Olivieri D. Diagnostic invasive procedures in diffuse infiltrative lung diseases. *Respiration.* 2004;71(2):107-19.

8. Biópsia cirúrgica

Considerações gerais

Com o advento da TCAR e com a melhor compreensão das doenças pulmonares intersticiais (DPIs) em geral, o número de biópsias pulmonares cirúrgicas tem decrescido.⁽¹⁾ Em um estudo realizado em três centros de referência em São Paulo, excluídos pacientes biopsiados com achados típicos de pneumonia intersticial usual na TCAR e diagnóstico final de fibrose pulmonar idiopática (FPI), a biópsia pulmonar cirúrgica foi realizada em 476 de 2.275 pacientes (21%).⁽²⁾

Quando a biópsia pulmonar cirúrgica for indicada, informações essenciais devem fazer parte da requisição das biópsias enviadas ao patologista (ver parte 7. Biópsia transbrônquica). Idealmente todos os casos deveriam ser discutidos em um painel constituído de especialista clínico, radiologista e patologista, todos treinados na avaliação das DPIs.

As biópsias cirúrgicas podem ser obtidas através de toracotomia limitada convencional – biópsia pulmonar aberta (BPA) – ou através de toracoscopia videoassistida (TVA). Na TVA, os espécimes de biópsia são de mesmo tamanho em comparação aqueles obtidos com BPA, com acurácia diagnóstica comparável (86-95% com TVA e 93-100% com BPA).⁽³⁾ Uma toracotomia padrão é recomendada em casos de aderências pleurais, hipoxemia grave, insuficiência respiratória, hipertensão pulmonar ou quando problemas de sangramento são antecipados. Em estudos não controlados,⁽⁴⁾ a TVA foi superior à toracotomia padrão com base na necessidade de analgesia, perda sanguínea e permanência hospitalar. Dois estudos randomizados compararam esses procedimentos.^(5,6) Em um estudo envolvendo 61 pacientes, o tempo cirúrgico foi de 45 min para a toracoscopia e de 60 min para a biópsia aberta ($p = 0,009$), e a necessidade de analgesia nas primeiras 24 h do pós-operatório foi o dobro no grupo da biópsia aberta.⁽⁵⁾ A duração da estada hospitalar foi menor na toracoscopia (3 vs. 5 dias; $p < 0,001$). O rendimento das biópsias foi semelhante nos dois grupos. Em outro estudo, com um menor número de pacientes ($n = 42$), não foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos.⁽⁶⁾ A escolha de TVA vs. BPA também depende da experiência do cirurgião.

Biópsias de múltiplos lobos são tecnicamente mais fáceis com TVA do que com biópsia aberta. Estudos prospectivos são necessários para comparar os maiores custos da TVA a outros desfechos favoráveis.

Antes da realização de qualquer biópsia, uma consulta entre um radiologista e/ou pneumologista e o cirurgião torácico é essencial para assegurar uma amostragem adequada e a localização ideal da retirada do(s) fragmento(s). A TCAR desempenha um papel fundamental nessa seleção.⁽⁷⁾

Na seleção dos locais de biópsia, devem ser evitadas áreas de faveolamento. O cirurgião também deve evitar retirar amostras apenas de tecido subpleural, especialmente na presença de pleurite. Os espécimes obtidos devem ter pelo menos 3 cm de diâmetro máximo quando inflados e incluir uma profundidade a partir da superfície pleural de 3-5 cm.^(8,9) Cortes de congelamento têm apenas valor na suspeita de neoplasia.

Classicamente, se recomenda que a língula e o lobo médio devam ser evitados, devido ao encontro de alterações fibróticas e vasculares inespecíficas⁽¹⁰⁻¹²⁾; entretanto, estudos mais recentes não confirmaram esses achados.^(13,14) Outra controvérsia é a necessidade de realização de biópsia de um ou de mais de um local.⁽¹⁵⁻²²⁾ Um estudo multicêntrico recente mostrou que não havia diferença nos diagnósticos patológicos quando a biópsia guiada pela TCAR e aquela feita por toracoscopia incluía um fragmento único, selecionado de uma zona de aspecto patológico junto com uma área de aspecto macroscopicamente normal, quando comparada à biópsia com a retirada de mais de um fragmento.⁽¹⁶⁾ Uma abordagem individual pode ser recomendada em relação às controvérsias acima. Em pacientes com áreas de consolidação, em vidro fosco ou com doença multinodular, uma biópsia com um tamanho de fragmento adequado, de um único local, incluindo o lobo médio ou a língula, se afetados, pode ser suficiente para o diagnóstico. Na presença de doenças com “patologia pulmonar mínima” (bronquiolites, doenças císticas, suspeita de DPI com TCAR normal) e doenças associadas com mais de um padrão tomográfico em diferentes áreas (por exemplo, vidro fosco e mosaico ou nódulos e infiltrado reticular), biópsias de múltiplos locais são recomendadas. A biópsia de áreas de faveolamento deve ser evitada.

No laboratório, o fragmento deve ser inflado com formalina com uma seringa e uma pequena agulha inserida através da pleura. Para isso, o material a fresco deve ser rapidamente encaminhado.⁽⁹⁾

Após a biópsia cirúrgica, a duração média da drenagem é de 2 dias, e a duração de permanência hospitalar é de 5 dias. As complicações incluem escape aéreo prolongado (> 5 dias), readmissão por pneumotórax, hemorragia e dor prolongada.⁽²³⁾ A dor ocorre em 25% dos pacientes após 30 dias e persiste em 15% por um ano após a TVA. Metade dos pacientes permanece com parestesias após a cirurgia. As taxas de infecção são baixas, e não há perda de função pulmonar após a TVA.⁽²⁴⁾ Pacientes com idade acima de 75 anos têm uma maior taxa de complicações.

A biópsia por TVA nas DPIs pode ser realizada em regime ambulatorial, pela possibilidade de retirada precoce do dreno torácico, sem maiores complicações, ou mesmo pela não utilização de drenagem. Em um estudo, foram comparados 82 pacientes com drenagem torácica a 93 sem drenagem, após a TVA, não tendo havido diferenças significativas nos resultados nem no índice de complicações.⁽²⁵⁾ Em uma série de 62 pacientes submetidos a TVA ambulatorial, 72,5% dos pacientes tiveram alta nas primeiras 8 h do pós-operatório, 22,5% nas primeiras 23 h, e apenas 5% necessitaram de internação.⁽²⁶⁾ Resultados semelhantes foram encontrados em um estudo multicêntrico, no qual 70 pacientes com DPI foram incluídos em um programa de cirurgia ambulatorial.⁽¹⁶⁾ A retirada do dreno torácico se realizou de maneira imediata em 26% dos casos; em menos de 1 h na unidade de reanimação, em 43%; e de 1-6 h, em 31%. Após a alta hospitalar, houve complicações em 3 pacientes (4%).

A taxa de mortalidade geral encontrada em uma revisão de literatura dos últimos 10 anos foi de 2,0-4,5%.⁽²⁷⁾ Em pacientes estáveis não ventilados e sem uso de imunossuppressores, a

mortalidade em duas séries foi de 1,1% e 1,5%.^(28,29) A taxa de mortalidade aumenta quando pacientes com exacerbação aguda de FPI são incluídos.⁽³⁰⁻³²⁾

Com base em diversas séries e revisões da literatura, os fatores de risco associados à maior mortalidade nas DPIs e, portanto, considerados como contraindicações à biópsia, são mostrados no Quadro 1.^(22,23,29-35) A presença de hipertensão pulmonar aumenta o risco cirúrgico; porém, a definição de hipertensão pulmonar em doença pulmonar avançada pelo ecocardiograma ou pela medida da artéria pulmonar na TC tem limitações importantes.⁽³⁶⁻³⁸⁾

A biópsia pulmonar cirúrgica deve ser reconsiderada em algumas situações:

- Diagnóstico considerado definido pelos achados na biópsia transbrônquica (BTB) e/ou LBA
- Quadro clínico-radiológico típico (FPI, histiocitose pulmonar de células de Langerhans, etc.)
- Exposição ocupacional/ambiental relevante com TC altamente sugestiva, como pneumonite de hipersensibilidade (PH), asbestose e silicose
- Doença fibrosante sem repercussão clínica funcional e estável

Os achados encontrados na BTB e LBA são, na maioria das vezes, apenas compatíveis com a suspeita clínica. O encontro de granulomas, especialmente, deve levar à cuidadosa correlação com os achados clínicos e tomográficos. A presença de granulomas não necróticos e sem agentes infecciosos identificados é compatível com doenças infecciosas (tuberculose e, ocasionalmente, doenças fúngicas), sarcoidose e PH, assim como com outras doenças menos frequentes. Uma cuidadosa correlação com os achados clínicos e tomográficos poderá ser suficiente para a conclusão diagnóstica; porém, em diversos casos, a biópsia pulmonar cirúrgica pode ser necessária. Ocasionalmente, pacientes com doença intersticial fibrosante

Quadro 1 – Contraindicações para biópsias cirúrgicas em doenças pulmonares difusas.

- Pulmão “terminal” (em geral, faveolamento difuso)
- Disfunção pulmonar acentuada (CVF < 50% previsto; VEF₁ < 1 L; DLCO ≤ 30% previsto; PaO₂ < 50-55 mmHg; PaCO₂ elevada; e/ou uso crônico de O₂)
- Presença de hipertensão pulmonar
- Elevado risco cardiovascular
- Uso de imunossuppressores
- Suspeita de exacerbação de fibrose pulmonar idiopática

estável ou sem repercussão clínica e funcional relevante são encontrados. Esse quadro pode decorrer de doença residual (como PH, com exposição remota) ou doença encontrada em exames tomográficos de tórax por outras razões, como a descrita recentemente em fumantes.^(39,40) Uma cuidadosa avaliação longitudinal deve ser realizada nesses casos.

Considerações sobre a indicação das biópsias cirúrgicas

A prática de se observar uma piora clínica e radiológica, com ou sem uso empírico de corticosteroides, antes da obtenção de uma biópsia em todas as DPIs, é condenável porque retarda o diagnóstico, reduz a probabilidade da identificação correta da doença e, não infreqüentemente, resulta em tratamentos desnecessários e inadequados.

O encontro de achados típicos de FPI na TCAR é suficiente para o diagnóstico, e a biópsia pulmonar cirúrgica torna-se desnecessária.^(28,41) Entretanto, a sensibilidade e a especificidade dos achados tomográficos para o diagnóstico de FPI variam dependendo da população estudada e da habilidade de quem interpreta as imagens.⁽²⁶⁾ Em um estudo multidisciplinar, a informação histopatológica teve o maior impacto sobre o diagnóstico final (comparado com resultados da TCAR e dados clínicos), especialmente quando o diagnóstico inicial clínico-radiológico não era de FPI.⁽⁴²⁾

Diversos pontos são favoráveis para a indicação de biópsia pulmonar cirúrgica em pacientes com DPIs⁽³⁾:

1. O papel da biópsia pulmonar pode ser fundamental para a confirmação ou exclusão de diagnósticos com implicações prognósticas ou terapêuticas, tais como sarcoidose, PH, carcinomatose linfática e doenças ocupacionais, quando não diagnosticadas por BTB. Certas DPIs, como vasculites, bronquiolites e linfoma, não podem ser diagnosticadas de maneira confiável pela BTB. Em raros casos, padrões histológicos múltiplos podem ser identificados.
2. Em pacientes com quadro agudo ou subagudo com febre, emagrecimento e hemoptise, ou naqueles com doença progressiva, sem diagnóstico por métodos menos invasivos, a biópsia pulmonar cirúrgica não deve ser postergada. Doenças infecciosas, tais como tuberculose e micoses, linfomas e vasculites, se situam nessa categoria.
3. Os padrões histológicos das pneumonias intersticiais permitem, além do diagnóstico, o estabelecimento de prognóstico. O diagnóstico de FPI indica uma sobrevida mediana de 3-5 anos. Um diagnóstico de pneumonia intersticial não específica (PINE) indica um prognóstico melhor, especialmente na forma celular.^(43,44)
4. Na presença de doença fibrosante progressiva, não definida pelos demais dados, deve-se suspeitar de FPI atípica. Esses casos devem ser biopsiados.⁽⁴⁵⁾ Nessa situação, o diagnóstico de outra condição que não FPI, como PINE fibrótica ou PH, pode permitir a estabilização ou a melhora com o tratamento.
5. Os dados da biópsia podem permitir a plena participação dos pacientes nas decisões de tratamento.
6. A detecção de processos relacionados à exposição específica tem implicações de compensação importantes para o paciente, assim como na avaliação de exposição de outros indivíduos que trabalham no mesmo ambiente.

Restrições devem ser feitas ao uso amplo de biópsia pulmonar cirúrgica nas DPIs.⁽⁴⁶⁾

- 1) A informação histológica é muitas vezes inconclusiva, havendo necessidade de correlação com dados clínicos e radiológicos para o diagnóstico definitivo, o que exige discussão multidisciplinar.⁽⁴²⁾
- 2) Erros de amostragem podem ser minimizados por uma cuidadosa seleção do local de biópsia pela TCAR e pela realização de biópsias em diferentes locais em casos complexos (ver acima).
- 3) Patologistas gerais têm conhecimento limitado das DPIs.⁽⁴⁷⁾ Mesmo entre patologistas especializados, a concordância diagnóstica é pobre em diversos casos.⁽⁴⁸⁾ O ponto chave é que o diagnóstico histológico não é o padrão ouro em muitos casos, e isso significa que o laudo anatomopatológico não deve ser considerado isoladamente, sem a discussão dos achados clínicos e de TCAR.^(49,50)
- 4) Em algumas situações, há a sobreposição de padrões anatomopatológicos, o que pode resultar em diagnósticos por biópsia parcialmente equivocados. Por exemplo,

a observação de sobreposição de diversas condições tabaco-relacionadas e achados diversos em colagenoses.⁽⁵¹⁾

- 5) A decisão para a biópsia deve levar em conta o quanto a informação histológica irá mudar o manejo do paciente.⁽⁵¹⁾
- 6) Outras considerações devem ser feitas. Embora a suspeita de doença fibrosante possa necessitar de biópsia confirmatória, muitos destes pacientes são idosos e portadores de comorbidades, o que complica a indicação da biópsia. Outros pacientes têm uma aversão para procedimentos diagnósticos cirúrgicos. Em caso de doença mais avançada, (hipoxemia em repouso e/ou DLCO < 30%), a distinção dentre as doenças fibrosantes torna-se secundária, pois independente do diagnóstico histológico, o prognóstico é ruim.⁽⁵²⁾ Esses casos devem ser encaminhados para transplante pulmonar se a idade for < 60 anos. Deve-se considerar que, em doença avançada, o achado anatomopatológico de “pulmão terminal” nada acrescenta.

Biópsia percutânea

A biópsia percutânea (guiada por ultrassom ou TC) pode facilmente determinar o diagnóstico em pacientes com consolidações/massas pulmonares periféricas, como em casos de pneumonia em organização e granulomatose de Wegener.^(53,54) Embolia gasosa e hemorragia podem ocorrer, resultando em uma taxa de mortalidade de 0,1-3,1%.⁽⁵⁵⁾

Biópsia pulmonar aberta em pacientes criticamente doentes

A avaliação de pacientes com infiltrado pulmonar difuso em insuficiência respiratória é complexa e foi revista recentemente.⁽⁵⁶⁾ A avaliação clínica fornece um diagnóstico específico em apenas um terço dos casos. A broncoscopia com LBA é valiosa em muitas condições, mas a sensibilidade e a especificidade não são altas. Por exemplo, agentes infecciosos isolados podem ser apenas colonizadores ou podem representar invasores secundários não relacionados ao processo primário. Os pacientes situados nesse grupo são mais comumente imunocomprometidos, com diversas condições subjacentes.⁽⁵⁷⁻⁶²⁾

Diversos diagnósticos específicos e inespecíficos podem ser encontrados pela biópsia pulmonar

cirúrgica. Dentre os achados específicos relatados, encontram-se as infecções fúngicas (*Aspergillus* sp.); infecções virais (citomegalovírus e adenovírus), tuberculose, toxicidade por quimioterapia, capilarite e vasculite pulmonares, exacerbação aguda da FPI, pneumonia intersticial aguda (dano alveolar difuso na biópsia sem causa aparente) e pneumonia em organização. São achados inespecíficos, com necessidade de correlação para o diagnóstico, a presença de dano alveolar difuso, padrão de PINE e elementos variados de pneumonia em organização.^(57,61-66)

A cirurgia videoassistida pode ser realizada; porém, nos pacientes que são incapazes de tolerar a ventilação pulmonar isolada, a biópsia por toracotomia deve ser usada. A biópsia de mais de um local, incluindo áreas mais ou menos envolvidas, é recomendada. Biópsias de lobo médio ou da língula não afetam o diagnóstico histológico final.⁽⁶⁶⁾ Um espécime deve sempre ser enviado para cultura. Em adultos, a complicação operatória mais comum é o escape aéreo (17-42%).^(57,58) Outras complicações incluem sangramento, hipoxemia, arritmias e instabilidade hemodinâmica. A mortalidade pós-operatória varia de 0-9%.

O uso de ventilação mecânica não é contraindicação para o procedimento.^(57,61,62) Alguns fatores são associados com a pior evolução e devem ser considerados como contraindicações^(57,61):

- Presença de instabilidade hemodinâmica
- Altas pressões para ventilação e altos níveis de pressão expiratória final positiva
- Número de disfunção de órgãos (> 2 associado com elevada mortalidade)
- Razão PaO₂/FiO₂ baixa no dia da biópsia (< 150)
- Maior tempo estimado para a biópsia
- Uso de imunossupressores

A biópsia pulmonar poderá resultar em alteração do tratamento e mudar a evolução.^(57,61,65,66) Um diagnóstico específico é obtido, em média, em 70% dos casos. O diagnóstico inespecífico mais comum é o de lesão pulmonar aguda em estágios diversos de evolução. Com base nos achados anatomopatológicos obtidos, uma mudança na terapêutica é feita em média em dois terços dos casos. Entretanto, nem sempre essa mudança resulta em uma mudança de prognóstico, mas os estudos com essas observações são antigos. A retirada de tratamentos desnecessários, especialmente antibióticos, foi descrita em 14-29%

dos casos. No geral, a sobrevida é de 40% nos pacientes submetidos à biópsia pulmonar cirúrgica.

Recomendações

- Biópsias realizadas por videotoracoscopia ou toracotomia têm rendimento semelhante nas DPLs (1C).
- A seleção do local/locais para biópsia deve ser guiada pela TCAR (1B).
- A biópsia de um local único, envolvendo uma zona de aspecto patológico junto a áreas com aspecto macroscópico normal, é suficiente para o diagnóstico na maioria dos casos (1B).
- Biópsias de múltiplos locais devem ser realizadas em doenças com diferentes padrões tomográficos e naquelas com “patologia pulmonar mínima” (bronquiolites, doenças císticas, suspeita de DPI com TCAR normal; 1C).
- Doença pulmonar avançada é uma contraindicação para biópsia pulmonar cirúrgica (1B).
- Embora os achados anatomopatológicos tenham um papel importante na definição diagnóstica de diversas DPLs, em muitos casos, o diagnóstico final necessita de conferência entre patologistas, radiologistas e clínicos com conhecimento especializado nessa área (1B).
- A biópsia pulmonar cirúrgica pode fornecer um diagnóstico específico em um número significativo de pacientes criticamente doentes com infiltrado pulmonar difuso de causa incerta (1B).
- Uma consideração cuidadosa dos riscos e benefícios deve ser feita em pacientes com insuficiência respiratória (1C).

Referências

1. Wells A. Approach to diagnosis of diffuse lung disease. In: Albert RK, Spiro SG, Jett JR, editors. *Clinical Respiratory Medicine*. Philadelphia: Mosby/Elsevier; 2008. p. 647-56.
2. Kuranishi L, Storrer K, Storrer KM, Rodrigues MM, Rodrigues SC, Limas MS, et al. Registro de doenças pulmonares intersticiais (DPLs) em três centros de São Paulo. *J Bras Pneumol*. 2010;36(Suppl 2R):R122.
3. Mukherjee S, Van Pittus DG, Spiteri M. Diffuse parenchymal lung disease: a practical overview - Is a lung biopsy necessary for management? *Breathe*. 2008;4(3):233-9.
4. Halkos ME, Gal AA, Kerendi F, Miller DL, Miller JI Jr. Role of thoracic surgeons in the diagnosis of idiopathic interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg*. 2005;79(6):2172-9.
5. Ayed AK, Raghunathan R. Thoracoscopy versus open lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease: a randomised controlled trial. *J R Coll Surg Edinb*. 2000;45(3):159-63.
6. Miller JD, Urschel JD, Cox G, Olak J, Young JE, Kay JM, et al. A randomized, controlled trial comparing thoracoscopy and limited thoracotomy for lung biopsy in interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg*. 2000;70(5):1647-50.
7. UpToDate [homepage on the Internet]. Waltham: UpToDate. [cited 2012 Jan 1]. King Jr TE. Role of lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/role-of-lung-biopsy-in-the-diagnosis-of-interstitial-lung-disease>
8. King TE Jr. Clinical advances in the diagnosis and therapy of the interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(3):268-79.
9. Leslie KO, Viffiano RW, Trastek VF. Optimal processing of diagnostic lung specimens. In: Leslie KO, Wick MR, editors. *Practical Pulmonary Pathology*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p. 15-26.
10. Lemberskaia El. Morphological changes in the areas of the lingular segment of the lung, biopsied during mitral commissurotomy [Article in Russian]. *Arkh Patol*. 1967;29(1):20-3.
11. Newman SL, Michel RP, Wang NS. Lingular lung biopsy: is it representative? *Am Rev Respir Dis*. 1985;132(5):1084-6.
12. Miller RR, Nelems B, Müller NL, Evans KG, Ostrow DN. Lingular and right middle lobe biopsy in the assessment of diffuse lung disease. *Ann Thorac Surg*. 1987;44(3):269-73.
13. Temes RT, Joste NE, Allen NL, Crowell RE, Dox HA, Wernly JA. The lingula is an appropriate site for lung biopsy. *Ann Thorac Surg*. 2000;69(4):1016-8; discussion 1018-9.
14. Wetstein L. Sensitivity and specificity of lingular segmental biopsies of the lung. *Chest*. 1986;90(3):383-6.
15. Fibla JJ, Molins L, Blanco A, Royo I, Vallina PM, Martínez N, et al. Video-assisted thoracoscopic lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease: a prospective, multi-center study in 224 patients. *Arch Bronconeumol*. 2012;48(3):81-5.
16. Flaherty KR, Toews GB, Travis WD, Colby TV, Kazerooni EA, Gross BH, et al. Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J*. 2002;19(2):275-83.
17. Monaghan H, Wells AU, Colby TV, du Bois RM, Hansell DM, Nicholson AG. Prognostic implications of histologic patterns in multiple surgical lung biopsies from patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Chest*. 2004;125(2):522-6.
18. Trahan S, Hanak V, Ryu JH, Myers JL. Role of surgical lung biopsy in separating chronic hypersensitivity pneumonia from usual interstitial pneumonia/idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of 31 biopsies from 15 patients. *Chest*. 2008;134(1):126-32.
19. Chechani V, Landreneau RJ, Shaikh SS. Open lung biopsy for diffuse infiltrative lung disease. *Ann Thorac Surg*. 1992;54(2):296-300.
20. Flint A, Martinez FJ, Young ML, Whyte RI, Toews GB, Lynch JP 3rd. Influence of sample number and biopsy

- site on the histologic diagnosis of diffuse lung disease. *Ann Thorac Surg.* 1995;60(6):1605-7; discussion 1607-8.
21. Qureshi RA, Ahmed TA, Grayson AD, Soorae AS, Drakeley MJ, Page RD. Does lung biopsy help patients with interstitial lung disease? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;21(4):621-6; discussion 626.
 22. Sigurdsson MI, Isaksson HJ, Gudmundsson G, Gudbjartsson T. Diagnostic surgical lung biopsies for suspected interstitial lung diseases: a retrospective study. *Ann Thorac Surg.* 2009;88(1):227-32.
 23. Riley DJ, Costanzo EJ. Surgical biopsy: its appropriateness in diagnosing interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2006;12(5):331-6.
 24. Daniil Z, Gilchrist FC, Marciniak SJ, Pantelidis P, Goldstraw P, Pastorino U, et al. The effect of lung biopsy on lung function in diffuse lung disease. *Eur Respir J.* 2000;16(1):67-73.
 25. Satherley LK, Luckraz H, Rammohan KS, Phillips M, Kulatilake NE, O'Keefe PA. Routine placement of an intercostal chest drain during video-assisted thoracoscopic surgical lung biopsy unnecessarily prolongs in-hospital length of stay in selected patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;36(4):737-40.
 26. Chang AC, Yee J, Orringer MB, Iannettoni MD. Diagnostic thoracoscopic lung biopsy: an outpatient experience. *Ann Thorac Surg.* 2002;74(6):1942-6; discussion 1946-7.
 27. Kreider ME, Hansen-Flaschen J, Ahmad NN, Rossman MD, Kaiser LR, Kucharczuk JC, et al. Complications of video-assisted thoracoscopic lung biopsy in patients with interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg.* 2007;83(3):1140-4.
 28. Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA, King TE Jr, Lynch J, Hegele R, et al. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(2):193-6.
 29. Lettieri CJ, Veerappan GR, Helman DL, Mulligan CR, Shorr AF. Outcomes and safety of surgical lung biopsy for interstitial lung disease. *Chest.* 2005;127(5):1600-5.
 30. Utz JP, Ryu JH, Douglas WW, Hartman TE, Tazelaar HD, Myers JL, et al. High short-term mortality following lung biopsy for usual interstitial pneumonia. *Eur Respir J.* 2001;17(2):175-9.
 31. Tiitto L, Heiskanen U, Bloigu R, Pääkkö P, Kinnula V, Kaarteenohe-Wiik R. Thoracoscopic lung biopsy is a safe procedure in diagnosing usual interstitial pneumonia. *Chest.* 2005;128(4):2375-80.
 32. Park JH, Kim DK, Kim DS, Koh Y, Lee SD, Kim WS, et al. Mortality and risk factors for surgical lung biopsy in patients with idiopathic interstitial pneumonia. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31(6):1115-9.
 33. Carrillo G, Estrada A, Pedroza J, Aragón B, Mejía M, Navarro C, et al. Preoperative risk factors associated with mortality in lung biopsy patients with interstitial lung disease. *J Invest Surg.* 2005;18(1):39-45.
 34. Mouroux J, Clary-Meinesz C, Padovani B, Perrin C, Rotomondo C, Chavaillon JM, et al. Efficacy and safety of videothoracoscopic lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997;11(1):22-4, 25-6.
 35. Quadrelli S, Lyons G, Ciallrella L, Iotti A, Chertcoff J. Lung biopsy for the diagnosis of interstitial lung disease [Article in Spanish]. *Medicina (B Aires).* 2007;67(6 Pt 2):691-7.
 36. Hasegawa S, Isowa N, Bando T, Wada H. The inadvisability of thoracoscopic lung biopsy on patients with pulmonary hypertension. *Chest.* 2002;122(3):1067-8.
 37. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, Sutton MS, Zisman DA, Blumenthal NP, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(5):735-40.
 38. Tan RT, Kuzo R, Goodman LR, Siegel R, Haasler GB, Presberg KW. Utility of CT scan evaluation for predicting pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. Medical College of Wisconsin Lung Transplant Group. *Chest.* 1998;113(5):1250-6.
 39. Washko GR, Hunninghake GM, Fernandez IE, Nishino M, Okajima Y, Yamashiro T, et al. Lung volumes and emphysema in smokers with interstitial lung abnormalities. *N Engl J Med.* 2011;364(10):897-906.
 40. King TE Jr. Smoking and subclinical interstitial lung disease. *N Engl J Med.* 2011;364(10):968-70.
 41. Hunninghake GW, Lynch DA, Galvin JR, Gross BH, Müller N, Schwartz DA, et al. Radiologic findings are strongly associated with a pathologic diagnosis of usual interstitial pneumonia. *Chest.* 2003;124(4):1215-23.
 42. Flaherty KR, King TE Jr, Raghu G, Lynch JP 3rd, Colby TV, Travis WD, et al. Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(8):904-10.
 43. BJORAKER JA, RYU JH, EDWIN MK, MYERS JL, TAZELAAR HD, SCHROEDER DR, et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(1):199-203.
 44. 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(1):19-33.
 45. Sverzellati N, Wells AU, Tomassetti S, Desai SR, Copley SJ, Aziz ZA, et al. Biopsy-proved idiopathic pulmonary fibrosis: spectrum of nondiagnostic thin-section CT diagnoses. *Radiology.* 2010;254(3):957-64.
 46. Antoniou KM, Wells U. Diffuse parenchymal lung disease: a different perspective. *Breathe.* 2008;4(3):240-1.
 47. Sánchez-Varilla JM, Recio-Gallardo S, Benítez-Moya JM, Almadana-Pacheco V, Peña de Bustillo J, Martínez-Puentes V. Variability among pathologists in the histological diagnosis of diffuse interstitial lung diseases [Article in Spanish]. *Arch Bronconeumol.* 2005;41(10):566-8.
 48. Aziz ZA, Wells AU, Hansell DM, Bain GA, Copley SJ, Desai SR, et al. HRCT diagnosis of diffuse parenchymal lung disease: inter-observer variation. *Thorax.* 2004;59(6):506-11.
 49. Kinder BW, Wells AU. The art and science of diagnosing interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(11):974-5.
 50. Quigley M, Hansell DM, Nicholson AG. Interstitial lung disease--the new synergy between radiology and pathology. *Histopathology.* 2006;49(4):334-42.
 51. Walsh SL, Hansell DM. Diffuse interstitial lung disease: overlaps and uncertainties. *Eur Radiol.* 2010;20(8):1859-67.

52. Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, Colby TV, Bisirtzoglou D, Nikolakopoulou A, et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(5):531-7.
53. Poulou LS, Tsangaridou I, Filippoussis P, Sidiropoulou N, Apostolopoulou S, Thanos L. Feasibility of CT-guided percutaneous needle biopsy in early diagnosis of BOOP. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2008;31(5):1003-7.
54. Carruthers DM, Connor S, Howie AJ, Exley AR, Raza K, Bacon PA, et al. Percutaneous image-guided biopsy of lung nodules in the assessment of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39(7):776-82.
55. Youmans CR Jr, De Groot WJ, Marshall R, Morettin LB, Derrick JR. Needle biopsy of the lung in diffuse parenchymal disease An analysis of 151 cases. *Am J Surg.* 1970;120(5):637-43.
56. Balfe D. Role of lung biopsy in diffuse lung disease. In: Lewis MI, McKenna RJ, editors. *Medical Management of the Thoracic Surgery Patient.* Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2010. p. 182-91.
57. Flabouris A, Myburgh J. The utility of open lung biopsy in patients requiring mechanical ventilation. *Chest.* 1999;115(3):811-7.
58. Shah SS, Tsang V, Goldstraw P. Open lung biopsy: a safe, reliable and accurate method for diagnosis in diffuse lung disease. *Respiration.* 1992;59(4):243-6.
59. Haverkos HW, Dowling JN, Pasculle AW, Myerowitz RL, Lerberg DB, Hakala TR. Diagnosis of pneumonitis in immunocompromised patients by open lung biopsy. *Cancer.* 1983;52(6):1093-7.
60. Afessa B, Tefferi A, Hoagland HC, Letendre L, Peters SG. Outcome of recipients of bone marrow transplants who require intensive-care unit support. *Mayo Clin Proc.* 1992;67(2):117-22.
61. Lim SY, Suh GY, Choi JC, Koh WJ, Lim SY, Han J, et al. Usefulness of open lung biopsy in mechanically ventilated patients with undiagnosed diffuse pulmonary infiltrates: influence of comorbidities and organ dysfunction. *Crit Care.* 2007;11(4):R93.
62. Arabi Y, Ahmed R, Ahmed Q, Rahman MU, Yamani N. Risks and benefits of open-lung biopsy in the mechanically ventilated critically ill population: a cohort study and literature review. *Med Sci Monit.* 2007;13(8):CR365-71.
63. Warner DO, Warner MA, Divertie MB. Open lung biopsy in patients with diffuse pulmonary infiltrates and acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis.* 1988;137(1):90-4.
64. Soh LH, Chian CF, Su WL, Yan HC, Perng WC, Wu CP. Role of open lung biopsy in patients with diffuse lung infiltrates and acute respiratory failure. *J Formos Med Assoc.* 2005;104(1):17-21.
65. Baumann HJ, Kluge S, Balke L, Yekebas E, Izbicki JR, Amthor M, et al. Yield and safety of bedside open lung biopsy in mechanically ventilated patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome. *Surgery.* 2008;143(3):426-33.
66. Chuang ML, Lin IF, Tsai YH, Vintch JR, Pang LC. The utility of open lung biopsy in patients with diffuse pulmonary infiltrates as related to respiratory distress, its impact on decision making by urgent intervention, and the diagnostic accuracy based on the biopsy location. *J Intensive Care Med.* 2003;18(1):21-8.

9. Outros exames complementares

Uma série de exames deve ser solicitada rotineiramente na presença de doença pulmonar intersticial (DPI), enquanto outros devem ser realizados de acordo com o contexto em questão.

Exames de rotina

São exames de rotina hemograma, VHS, proteína C reativa, ureia, creatinina, glicemia, cálcio, fósforo, desidrogenase láctica, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina, creatinofosfoquinase (CPK), aldolase, FAN, fator reumatoide e urina tipo I ou elementos anormais do sedimento (EAS).

Suspeita de pneumonite de hipersensibilidade

A dosagem de anticorpos precipitantes (precipitinas IgG) para um painel de antígenos causadores ou suspeitos para pneumonite de hipersensibilidade (PH) não está disponível no Brasil. A presença de precipitinas indica apenas a exposição; porém, anticorpos positivos dão suporte ao diagnóstico, na presença de outros dados indicativos da doença.^(1,2) Na PH, o fator reumatoide é frequentemente positivo, embora a causa exata seja desconhecida.⁽³⁾

FAN e fator reumatoide

Na suspeita de doença do tecido conjuntivo (DTC), se FAN for positivo ($\geq 1:80$), solicitar os seguintes testes de acordo com a suspeita clínica:

- Na suspeita de lúpus eritematoso sistêmico (LES): *anti-double-stranded DNA* (anti-dsDNA), anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro, anti-La e anticromatina
- Na suspeita de doença mista do tecido conjuntivo (DMTC): anti-RNP
- Na suspeita de síndrome de Sjögren: anti-Ro e anti-La
- Na suspeita de esclerose sistêmica progressiva (ESP): anti-Scl-70 e anticentrômero
- Na suspeita de polimiosite/dermatomiosite: anti-Jo-1

Se houver forte suspeita de DTC com FAN negativo, solicitar anti-Ro, anti-La, anti-Sm, anti-RNP, anti-dsDNA e anticorpos antifosfolípidos.

Se o paciente tiver FAN negativo com CPK/aldolase elevadas, solicitar também anti-Jo-1.⁽⁴⁾

Títulos de FAN $\leq 1:80$ são considerados baixos, enquanto títulos de FAN $\geq 1:640$ são considerados altos. Em um estudo, 15% dos pacientes que se apresentaram a uma clínica de DPI tinham DTC. Os achados mais úteis para separar aqueles pacientes dos demais foram títulos de FAN $\geq 1:640$ e enzimas musculares elevadas (aldolase e CPK).⁽⁵⁾

Alguns padrões de fluorescência de FAN são menos específicos, tais como padrão nuclear pontilhado fino ou de pontos nucleares isolados (menos de 10/núcleo). Já outros padrões guardam associação mais estreita com condições autoimunes e dificilmente são observados em indivíduos saudáveis, como os padrões nuclear pontilhado grosso, centromérico e antinucleolar.^(4,6) Anticorpos anti-dsDNA e anti-Sm são considerados específicos para LES, porém são pouco sensíveis.^(4,7)

Os antígenos conhecidos como *extractable nuclear antigen* (ENA) são, na verdade, antígenos celulares extraíveis e não apenas antígenos nucleares extraíveis, como o nome sugere. Os ENA incluem os anticorpos anti-SS-A/Ro, anti-SS-B/La, anti-RNP, anti-Sm, anti-Scl-70 e anti-Jo-1, entre outros. Alguns desses anticorpos têm associação clínica suficientemente restrita para serem considerados marcadores diagnósticos (anti-Sm e anti-Scl-70). Outros, como o anti-RNP, podem aparecer no LES e na DMTC, enquanto os anticorpos anti-SS-A/Ro são encontrados em uma gama mais ampla de doenças.^(4,6,8)

Em pacientes com DPI, a pesquisa de DTC deve ser feita rotineiramente, visto que, em muitos casos, a apresentação pulmonar precede as manifestações sistêmicas.^(5,9) Testes para LES, tais como anti-dsDNA e dosagem dos fatores do complemento (C3 e C4), são de maior auxílio em pacientes com DPI aguda e manifestações pleurais.⁽¹⁰⁾

Resultados positivos de FAN ocorrem em 80-90% dos pacientes com ESP e em mais de 30% dos portadores de artrite reumatoide (em baixos títulos).

O FAN na ESP pode exibir diversos padrões: pontilhado, homogêneo, nucleolar e centromérico.⁽¹¹⁾ Existem pelo menos sete anticorpos específicos para a ESP, mas vários não são comercialmente disponíveis.⁽¹²⁾ Os mais usuais são os anticorpos antitopoisomerase (anti-Scl-70), anticorpos anticentrômero (ACA) e anticorpos antinucleolares.

Embora os ACA sejam classicamente associados à hipertensão pulmonar (HP) na ESP, também podem se associar com DPIs.^(4,13) Pacientes com anti-Scl-70 têm mais frequentemente esclerodermia difusa clássica e envolvimento dos órgãos viscerais, especialmente fibrose pulmonar. Os padrões para anticorpos antinucleolares incluem anti-Th/To, anti-U3-RNP e anti-Pm-Scl, bastante específicos para ESP, mas não estão disponíveis na rotina.⁽¹²⁾ Pacientes com anticorpos antinucleolares, especialmente os do tipo Th/To, podem ter doença cutânea inaparente (ESP sem esclerodermia), mas com comprometimento de órgão interno (rins, HP ou fibrose pulmonar).⁽¹⁴⁾ Em um estudo, 9% de 285 casos diagnosticados inicialmente como fibrose pulmonar idiopática (FPI) tinham anticorpos antinucleolares, e nesses, a metade era Th/To, de modo que a presença de anticorpos antinucleolares em quadros de fibrose pulmonar apontam para ESP.⁽¹⁵⁾

As sintetases conhecidas como *aminoacyl-tRNA synthetase* (ARS) são as enzimas que catalisam a ligação de aminoácidos ao seu RNA transportador correspondente. As ARSs são os maiores alvos da resposta autoimune na polimiosite/dermatomiosite, e diversos autoanticorpos reagentes com diferentes ARSs são reconhecidos até agora; porém, apenas a medida de anti-Jo-1 é largamente disponível. Os achados da “síndrome dos anticorpos antisintetase” (SAAS) – miosite, DPI, poliartrite, febre, fenômeno de Raynaud e “mãos de mecânico” – com anti-Jo-1 negativo deve levar à suspeita da presença de outros anticorpos envolvidos.^(16,17) Muitos casos com polimiosite ou SAAS têm diagnóstico da doença intersticial concomitante ou prévia ao desenvolvimento da miosite.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

A Figura 1 descreve a sequência da investigação, de acordo com o padrão de FAN encontrado na imunofluorescência.

O fator reumatoide está presente em até 80% dos pacientes adultos com artrite reumatoide e

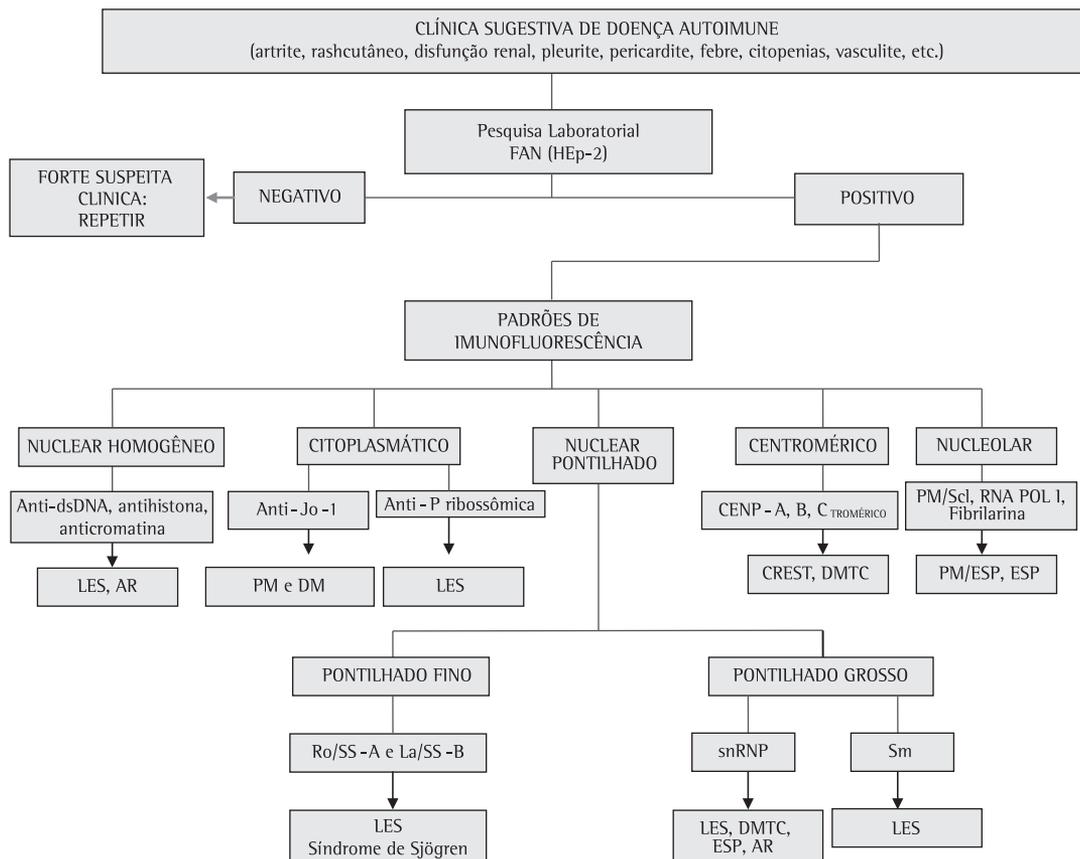


Figura 1 – Sequência da investigação para o diagnóstico das doenças autoimunes, de acordo com o padrão de FAN encontrado na imunofluorescência. LES: lúpus eritematoso sistêmico; AR: artrite reumatoide; PM: polimiosite; DM: dermatomiosite; ESP: esclerose sistêmica progressiva; DMTC: doença mista do tecido conjuntivo.

também frequentemente na síndrome de Sjögren. Anticorpos contra peptídeos contendo citrulina são mais específicos para o diagnóstico de artrite reumatoide em comparação ao fator reumatoide (95% vs. 67%), devendo ser solicitados quando o fator reumatoide for negativo e a probabilidade de doença é, pelo menos, moderada.⁽¹⁹⁾ FAN ou fator reumatoide em baixos títulos ocorrem em 10-20% dos portadores de FPI.⁽²⁰⁾

É importante conhecer as manifestações mais frequentes das DTC e reconhecer a possibilidade diagnóstica da DTC indiferenciada (DTCI).⁽²¹⁾ Uma definição proposta para a DTCI envolve três achados: sinais e sintomas sugestivos de DTC, mas que não preenchem os critérios para uma doença definida; FAN positivo; e duração da doença de pelo menos três anos, pela possibilidade (em torno de 40%) de uma DTC mais bem caracterizada surgir na evolução. As manifestações mais comuns incluem artralgias, artrite, fenômeno de Raynaud, envolvimento mucocutâneo, síndrome sicca e leucopenia. Além de FAN positivo, os pacientes com DTCI têm perfil de autoanticorpos isolados (usualmente anti-SSA/Ro ou anti-RNP). Autoanticorpos específicos, tais como anticentrômero e anti-dsDNA ou anti-Sm, raramente são observados. Algumas combinações sugerem outras condições, tais como fenômeno de Raynaud, FAN positivo e capilaroscopia ungueal anormal, que sugerem ESP, mesmo sem lesões cutâneas.⁽²²⁾

O diagnóstico de síndrome de Sjögren se baseia nos critérios propostos pelo grupo de um consenso americano-europeu.⁽²³⁾ Esses critérios requerem a confirmação de secra oral e ocular (teste de Schirmer) combinada com a confirmação objetiva de autoimunidade, como demonstrada por uma biópsia positiva de glândulas salivares menores ou por reação positiva para anticorpos anti-Ro (SS-A) ou anti-La (SS-B). Ocasionalmente, os pacientes se apresentam com DPI, autoanticorpos positivos (FAN, SS-A, SS-B ou fator reumatoide), associados à biópsia positiva das glândulas salivares menores; porém, sem síndrome sicca.⁽²⁴⁾

Anticorpo anticitoplasma de neutrófilos

Dois tipos de ensaios para pesquisa de *antineutrophil cytoplasmic antibody* (ANCA, anticorpo anticitoplasma de neutrófilos) são amplamente usados: imunofluorescência indireta e ELISA. Dessas duas técnicas, o ensaio por imunofluorescência é mais sensível, e o ELISA

é mais específico. A abordagem ótima para a pesquisa de ANCA é rastrear por imunofluorescência e confirmar todos os resultados positivos por ELISA. Dois padrões maiores de imunofluorescência são observados: ANCA-c e ANCA-p. Indivíduos com FAN frequentemente têm resultados falso-positivos no teste de ANCA por imunofluorescência.^(25,26)

Nas vasculites, os dois antígenos-alvo relevantes para ANCA são a proteinase 3 (PR3) e mieloperoxidase (MPO). Anticorpos com especificidade para PR3 e MPO correspondem, respectivamente, a ANCA-c e ANCA-p. O resultado positivo para ANCA está associado com muitos casos de granulomatose de Wegener (em geral, ANCA-c), poliangeíte microscópica e síndrome de Churg-Strauss (em geral, ANCA-p).^(25,26)

O valor preditivo de ANCA depende, em grande parte, da apresentação clínica e do laboratório que realiza o teste. Em muitos casos de vasculite, ANCA pode ser negativo. Em até 40% dos pacientes com granulomatose de Wegener (e 10% daqueles com doença grave), em até 30% dos pacientes com poliangeíte microscópica e em até 50% dos casos de Churg-Strauss, ANCA é negativo. Na maioria dos casos, o diagnóstico de vasculite deve ser confirmado por exame histopatológico. Na avaliação de pacientes com uma possível síndrome pulmão-rim, devem ser dosados ANCA e anticorpos antimembrana basal glomerular.^(25,26)

Outros exames

Na existência de alteração hepática, é importante solicitar sorologia para HIV e para vírus das hepatites B e C, além de ultrassonografia de abdome.

Se houver alteração de urina I/EAS, é importante a avaliação de um nefrologista para uma possível biópsia renal, uma vez que o diagnóstico pode ser determinado por avaliação do parênquima renal, evitando-se uma biópsia pulmonar, que apresenta maior risco de complicações.

Na suspeita de pneumonia intersticial linfocitária, é importante solicitar sorologia para HIV e dosagem de imunoglobulinas séricas, além da investigação de síndrome de Sjögren.

Na suspeita de hemorragia alveolar (triade de infiltrado pulmonar, associado à queda da hemoglobina sérica e piora da dispneia e da saturação de oxigênio), deve-se solicitar ANCA, antimembrana basal glomerular, FAN e antifosfolípides/anticardiolipinas.

Uso de corticosteroide/imunossupressor

No acompanhamento dos indivíduos com DPI em uso de corticosteroide/imunossupressor, deve-se realizar como rotina:

- a) Protoparasitológico de fezes (três amostras)
- b) Densitometria óssea
- c) PPD

Esses exames são importantes no sentido de se avaliar a necessidade de tratar parasitoses intestinais, de tratar ou fazer prevenção de osteoporose e/ou de fazer quimioprofilaxia para tuberculose. Maiores detalhes sobre exames de acompanhamento (e sua frequência) em pacientes em uso de ciclofosfamida, azatioprina e/ou metotrexato podem ser vistos no Quadro 1. Nos pacientes usando metotrexato, normalmente associa-se ácido fólico (1 mg/dia).

Estadiamento da sarcoidose

Os seguintes exames devem ser obtidos em todos os pacientes com sarcoidose⁽²⁷⁾:

- a) Radiografia e TCAR de tórax
- b) Espirometria, DLCO, teste do degrau ou de caminhada
- c) Hemograma
- d) Bioquímica sérica: cálcio, AST, ALT, fosfatase alcalina, creatinina e ureia
- e) Urina I (EAS)
- f) Calciúria de 24 horas
- g) Eletrocardiograma (ECG), Holter 24 horas e ecocardiograma
- h) Se há palpitações, pré-síncope/síncope ou exames acima anormais, solicitar ressonância com protocolo para sarcoidose cardíaca, mapeamento com gálio ou *positron emission tomography* (PET, tomografia por emissão de pósitrons)
- i) Exame oftalmológico
- j) PPD

Na sarcoidose, o acometimento extrapulmonar é comum. Além de auxiliar no diagnóstico da doença, o achado de doença extrapulmonar pode levar a tratamentos específicos, indicar monitorização seriada específica e resultar em encaminhamento especializado.

Exame oftalmológico

A sarcoidose pode afetar qualquer parte do olho, sendo a uveíte a manifestação mais comum, que pode anteceder o diagnóstico da doença por muitos anos. O acometimento ocular pode ser subclínico, de modo que todos os pacientes devem ser encaminhados ao oftalmologista para exames com lâmpada de fenda e de fundo de olho.⁽²⁸⁾

Função hepática

A maioria dos pacientes com sarcoidose hepática é assintomática. Em pacientes com sinais e sintomas de sarcoidose hepática, a elevação da fosfatase alcalina é observada em mais de 90% dos casos. Nesses casos, 50-70% têm transaminases séricas elevadas, em geral, em níveis menores do que a fosfatase alcalina. Testes de função hepática acima de três vezes o normal são critérios definitivos para sarcoidose hepática.⁽²⁹⁾

Metabolismo do cálcio

A sarcoidose pode resultar em hiper calciúria, hipercalcemia e nefrolitíase, com risco de desenvolvimento de insuficiência renal. A hiper calciúria é três vezes mais frequente que a hipercalcemia na sarcoidose.⁽³⁰⁾ Valores de calciúria de 24 h acima de 4 mg/kg ou 300 mg no sexo masculino e de 250 mg no sexo feminino são considerados anormais.⁽³¹⁾

Quadro 1 – Exames de acompanhamento durante o uso de imunossupressores.

Medicamentos	Exame mensal
Ciclofosfamida ^a	Hemograma, ureia, creatinina, AST, ALT, bilirrubinas, urina I
Azatioprina ^b	Hemograma, ureia, creatinina, AST, ALT, bilirrubinas
Metotrexato ^c	Hemograma, ureia, creatinina, AST, ALT, bilirrubinas e albumina

AST: aspartato aminotransferase; e ALT: alanina aminotransferase. ^aConsiderar suspender a ciclofosfamida se < 3.500 leucócitos/mm³, hematúria (cistite hemorrágica) ou elevação > 2-3 vezes dos níveis de AST, ALT ou bilirrubinas.

^bConsiderar suspender azatioprina se < 3.500 leucócitos/mm³, < 150.000 plaquetas/mm³ ou elevação > 2-3 vezes dos níveis de AST, ALT ou bilirrubinas. ^cConsiderar suspender metotrexato se leucócitos < 3.500 leucócitos/mm³; elevação > 2-3 vezes dos níveis de AST, ALT ou bilirrubinas; ou albumina < 3,4 g/dL. Fazer a coleta de sangue para exames de 5-6 dias após a dose do metotrexato.

Sarcoidose cardíaca

Não existe um teste diagnóstico único para a sarcoidose cardíaca.⁽³²⁾ A biópsia endomiocárdica tem baixo rendimento.⁽³³⁾ Os exames iniciais devem incluir ECG, ecocardiograma transtorácico e Holter de 24 h.⁽³⁴⁾ Nesses exames, possíveis achados de sarcoidose são:

ECG: bloqueio átrio-ventricular, bloqueio de ramo direito, taquicardia ventricular e extrassístoles ventriculares. Embora o ECG não tenha grande sensibilidade, um distúrbio de condução ou arritmia deve ser considerado altamente suspeito para o envolvimento cardíaco em pacientes com sarcoidose.^(34,35)

Ecocardiograma: Os achados mais frequentes são disfunção ventricular esquerda (fração de ejeção $\leq 45\%$); anormalidades significativas de mobilidade da parede (dois ou mais segmentos) ou combinação de segmentos normocinéticos, acinéticos e discinéticos em discordância com a distribuição do fluxo arterial coronariano; espessamento septal anormal; afinamento regional da parede; dilatação do ventrículo esquerdo; e disfunção diastólica sem outras causas. Esses achados, entretanto, não são específicos.⁽³⁶⁾

Holter: critérios como os descritos para o ECG acima. Extrassístoles ventriculares ($> 10/h$) e distúrbios de condução são mais frequentes em comparação aos observados no ECG. Taquicardia ventricular não sustentada (mais de três batimentos) ou sustentada pode ocorrer. A sensibilidade e a especificidade do Holter para o diagnóstico de sarcoidose é de 67% e 80%, respectivamente.⁽³⁷⁾

Pacientes assintomáticos e com resultados normais no ECG, ecocardiograma e Holter não necessitam de mais exames.⁽³⁴⁾ Nas demais situações, deve-se prosseguir a investigação.

Gálio: A sensibilidade é baixa (0-36%), devido à negatividade de áreas fibrogranulomatosas; porém, a especificidade é de quase 100%, o que indica que testes positivos refletem inflamação ativa e perspectiva de resposta ao tratamento.⁽³⁴⁾

PET: diversos estudos mostraram uma sensibilidade média de 85-100%, mas com uma especificidade menor, de 38-91%.⁽³⁶⁾ A captação da 18F fluorodesoxiglicose pode ser observada em indivíduos normais, em portadores de diversas cardiopatias e naqueles com HP.

Ressonância nuclear magnética (RNM): diversos estudos demonstraram a utilidade da RNM na sarcoidose cardíaca.⁽³⁸⁻⁴¹⁾ O serviço de radiologia deve conhecer o protocolo para a

investigação de sarcoidose, com realce tardio. A RNM é considerada hoje o exame de escolha para a detecção não invasiva da sarcoidose miocárdica.⁽³⁶⁾ A RNM é mais disponível e de menor custo em comparação à PET. Em um estudo, a sensibilidade e a especificidade da RNM para o diagnóstico de sarcoidose cardíaca foram 100% e 78%, respectivamente.⁽⁴²⁾ Outro estudo mostrou que a positividade da RNM cardíaca em portadores de sarcoidose indica um maior risco de complicações e morte.⁽⁴³⁾

Os mesmos exames devem ser usados no acompanhamento; se positivos, devem ser repetidos após três meses e posteriormente a cada seis meses, à medida que vai se reduzindo o tratamento.

Foi proposta recentemente uma modificação dos critérios de um grande estudo nos EUA para o diagnóstico de sarcoidose cardíaca.⁽⁴⁴⁾ Os critérios modificados definitivos incluem:

- Miocardiopatia responsiva ao tratamento
- Válvula aórtica bicúspide ou defeitos de condução intraventricular
- Cintilografia positiva com gálio ou RNM positiva

Critérios de doença provável:

- Nenhum outro problema cardíaco e
 - Arritmias ventriculares
 - Miocardiopatia
- Cintilografia com ^{99m}Tc -sestamibi positiva, com desaparecimento ou redução das falhas de enchimento durante stress ou após o uso de vasodilatador. A sensibilidade da cintilografia de perfusão com ^{99m}Tc -sestamibi é de 65%.⁽³⁶⁾

Dosagem de enzima conversora de angiotensina

A enzima conversora de angiotensina (ECA) está elevada em 40-90% dos pacientes com sarcoidose; porém, não é específica para a sarcoidose. Diversas doenças pulmonares granulomatosas podem resultar em ECA elevada, incluindo tuberculose e beriliose.⁽⁴⁵⁾ Em pacientes não tratados e mantidos em observação, a redução do nível de ECA indica evolução para remissão.⁽⁴⁶⁾ Em pacientes em observação após a interrupção do tratamento, níveis crescentes da ECA indicam uma possível recaída, sendo esse achado particularmente relevante na sarcoidose extrapulmonar, na qual as recaídas são de detecção mais difícil.⁽⁴⁷⁾ Entretanto, alguns pacientes com sarcoidose estável persistem com

ECA elevada.⁽⁴⁸⁾ O uso de corticosteroides per si reduz os níveis de ECA. Portanto, a dosagem de ECA não é útil para a confirmação diagnóstica e nem mesmo para o acompanhamento da resposta durante o tratamento.^(49,50)

Recomendações

- Em pacientes com DPIs, a pesquisa de DTC através de exames complementares deve ser feita rotineiramente, visto que, em muitos casos, a apresentação pulmonar precede as manifestações sistêmicas (1C).
- Na sarcoidose, um estadiamento sistemático deve ser aplicado na busca de doença extrapulmonar para se estabelecer a gravidade de cada caso e, conseqüentemente, a necessidade de tratamento (1A).

Referências

- Burrell R, Rylander R. A critical review of the role of precipitins in hypersensitivity pneumonitis. *Eur J Respir Dis.* 1981;62(5):332-43.
- 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.
- Aguilar León DE, Novelo Retana V, Martínez-Cordero E. Anti-avian antibodies and rheumatoid factor in pigeon hypersensitivity pneumonitis. *Clin Exp Allergy.* 2003;33(2):226-32.
- Mariz HA, Sato EI, Barbosa SH, Rodrigues SH, Dellavance A, Andrade LE. Pattern on the antinuclear antibody-HEp-2 test is a critical parameter for discriminating antinuclear antibody-positive healthy individuals and patients with autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 2011;63(1):191-200. Erratum in: *Arthritis Rheum.* 2011;63(5):1468.
- Mittoo S, Gelber AC, Christopher-Stine L, Horton MR, Lechtzin N, Danoff SK. Ascertainment of collagen vascular disease in patients presenting with interstitial lung disease. *Respir Med.* 2009;103(8):1152-8.
- Silva NS, Andrade LE. Laboratório em Reumatologia. In: Sato EI, editor. *Guia de reumatologia.* Barueri: Editora Manole; 2004. p. 17-34.
- Shmerling RH. Diagnostic tests for rheumatic disease: clinical utility revisited. *South Med J.* 2005;98(7):704-11; quiz 712-3, 728.
- Stinton LM, Fritzler MJ. A clinical approach to autoantibody testing in systemic autoimmune rheumatic disorders. *Autoimmun Rev.* 2007;7(1):77-84.
- Tzelepis GE, Toya SP, Moutsopoulos HM. Occult connective tissue diseases mimicking idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir J.* 2008;31(1):11-20.
- Memet B, Ginzler EM. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28(4):441-50.
- Hesselstrand R, Scheja A, Shen GQ, Wiik A, Akesson A. The association of antinuclear antibodies with organ involvement and survival in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(4):534-40.
- Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;35(1):35-42.
- Kane GC, Varga J, Conant EF, Spirn PW, Jimenez S, Fish JE. Lung involvement in systemic sclerosis (scleroderma): relation to classification based on extent of skin involvement or autoantibody status. *Respir Med.* 1996;90(4):223-30.
- Fischer A, Meehan RT, Feghali-Bostwick CA, West SG, Brown KK. Unique characteristics of systemic sclerosis sine scleroderma-associated interstitial lung disease. *Chest.* 2006;130(4):976-81.
- Fischer A, Pfalzgraf FJ, Feghali-Bostwick CA, Wright TM, Curran-Everett D, West SG, et al. Anti-th/ to-positivity in a cohort of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Rheumatol.* 2006;33(8):1600-5.
- Fischer A, Swigris JJ, du Bois RM, Lynch DA, Downey GP, Cosgrove GP, et al. Anti-synthetase syndrome in ANA and anti-Jo-1 negative patients presenting with idiopathic interstitial pneumonia. *Respir Med.* 2009;103(11):1719-24.
- Kalluri M, Sahn SA, Oddis CV, Gharib SL, Christopher-Stine L, Danoff SK, et al. Clinical profile of anti-PL-12 autoantibody. Cohort study and review of the literature. *Chest.* 2009;135(6):1550-6.
- Yoshifuji H, Fujii T, Kobayashi S, Imura Y, Fujita Y, Kawabata D, et al. Anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies in clinical course prediction of interstitial lung disease complicated with idiopathic inflammatory myopathies. *Autoimmunity.* 2006;39(3):233-41.
- Shmerling RH. Testing for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies: is it time to set this genie free? *Arch Intern Med.* 2009;169(1):9-14.
- American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(2 Pt 1):646-64.
- Kinder BW, Collard HR, Koth L, Daikh DI, Wolters PJ, Elicker B, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease? *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(7):691-7.
- Mosca M, Tani C, Bombardieri S. A case of undifferentiated connective tissue disease: is it a distinct clinical entity? *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008;4(6):328-32.
- Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(6):554-8.
- Fischer A, Swigris JJ, du Bois RM, Groshong SD, Cool CD, Sahin H, et al. Minor salivary gland biopsy to detect primary Sjogren syndrome in patients with interstitial lung disease. *Chest.* 2009;136(4):1072-8.
- UpToDate [homepage on the Internet]. Waltham: UpToDate [updated 2009 Mar 23]. Stone JH. Clinical spectrum of antineutrophil cytoplasmic antibodies. Available from: <http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~IH1GxeY1Tntf3j>
- Schmitt WH, van der Woude FJ. Clinical applications of antineutrophil cytoplasmic antibody testing. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16(1):9-17.

27. Costabel U, Hunnigake GW. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Statement Committee. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. *Eur Respir J*. 1999;14(4):735-7.
28. Judson MA. Extrapulmonary sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007;28(1):83-101.
29. Judson MA, Baughman RP, Teirstein AS, Terrin ML, Yeager H Jr. Defining organ involvement in sarcoidosis: the ACCESS proposed instrument. ACCESS Research Group. A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 1999;16(1):75-86.
30. Sharma OP. Hypercalcemia in granulomatous disorders: a clinical review. *Curr Opin Pulm Med*. 2000;6(5):442-7.
31. Burke RR, Rybicki BA, Rao DS. Calcium and vitamin D in sarcoidosis: how to assess and manage. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010;31(4):474-84.
32. Judson MA. Cardiac sarcoidosis: there is no instant replay. *Chest*. 2005;128(1):3-6.
33. Ratner SJ, Fenoglio JJ Jr, Ursell PC. Utility of endomyocardial biopsy in the diagnosis of cardiac sarcoidosis. *Chest*. 1986;90(4):528-33.
34. Mehta D, Lubitz SA, Frankel Z, Wisnivesky JP, Einstein AJ, Goldman M, et al. Cardiac involvement in patients with sarcoidosis: diagnostic and prognostic value of outpatient testing. *Chest*. 2008;133(6):1426-35.
35. Kim JS, Judson MA, Donnino R, Gold M, Cooper LT Jr, Prystowsky EN, et al. Cardiac sarcoidosis. *Am Heart J*. 2009;157(1):9-21.
36. Nunes H, Freynet O, Naggara N, Soussan M, Weinman P, Diebold B, et al. Cardiac sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010;31(4):428-41.
37. Suzuki T, Kanda T, Kubota S, Imai S, Murata K. Holter monitoring as a noninvasive indicator of cardiac involvement in sarcoidosis. *Chest*. 1994;106(4):1021-4.
38. Shimada T, Shimada K, Sakane T, Ochiai K, Tsukihashi H, Fukui M, et al. Diagnosis of cardiac sarcoidosis and evaluation of the effects of steroid therapy by gadolinium-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging. *Am J Med*. 2001;110(7):520-7.
39. Smedema JP, Snoep G, van Kroonenburgh MP, van Geuns RJ, Dassen WR, Gorgels AP, et al. Evaluation of the accuracy of gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance in the diagnosis of cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(10):1683-90.
40. Kanao S, Tadamura E, Yamamuro M, Kubo S, Kimura T, Kita T, et al. Demonstration of cardiac involvement of sarcoidosis by contrast-enhanced multislice computed tomography and delayed-enhanced magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr*. 2005;29(6):745-8.
41. Smedema JP, Truter R, de Klerk PA, Zaaiman L, White L, Doubell AF. Cardiac sarcoidosis evaluated with gadolinium-enhanced magnetic resonance and contrast-enhanced 64-slice computed tomography. *Int J Cardiol*. 2006;112(2):261-3.
42. Smedema JP, Snoep G, van Kroonenburgh MP, van Geuns RJ, Cheriex EC, Gorgels AP, et al. The additional value of gadolinium-enhanced MRI to standard assessment for cardiac involvement in patients with pulmonary sarcoidosis. *Chest*. 2005;128(3):1629-37.
43. Patel MR, Cawley PJ, Heitner JF, Klem I, Parker MA, Jaroudi WA, et al. Detection of myocardial damage in patients with sarcoidosis. *Circulation*. 2009;120(20):1969-77.
44. Judson MA. A proposed solution to the clinical assessment of sarcoidosis: the sarcoidosis three-dimensional assessment instrument (STAI). *Med Hypotheses*. 2007;68(5):1080-7.
45. Leung AN, Brauner MW, Caillat-Vigneron N, Valeyre D, Grenier P. Sarcoidosis activity: correlation of HRCT findings with those of 67Ga scanning, bronchoalveolar lavage, and serum angiotensin-converting enzyme assay. *J Comput Assist Tomogr*. 1998;22(2):229-34.
46. Baughman RP, Costabel U. Markers of sarcoidosis. In: Baughman RP. *Sarcoidosis. Lung biology in health and disease*, v. 210. New York: Taylor & Francis; 2006. p. 435-47.
47. Selroos O, Grönhagen-Riska C. Angiotensin converting enzyme. III. Changes in serum level as an indicator of disease activity in untreated sarcoidosis. *Scand J Respir Dis*. 1979;60(6):328-36.
48. DeRemee RA, Rohrbach MS. Serum angiotensin-converting enzyme activity in evaluating the clinical course of sarcoidosis. *Ann Intern Med*. 1980;92(3):361-5.
49. Ziegenhagen MW, Rothe ME, Schlaak M, Müller-Quernheim J. Bronchoalveolar and serological parameters reflecting the severity of sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2003;21(3):407-13.
50. Ainslie GM, Benatar SR. Serum angiotensin converting enzyme in sarcoidosis: sensitivity and specificity in diagnosis: correlations with disease activity, duration, extra-thoracic involvement, radiographic type and therapy. *Q J Med*. 1985;55(218):253-70.

10. Fibrose pulmonar idiopática

Considerações iniciais

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) situa-se entre as doenças pulmonares intersticiais (DPIs) mais frequentes. A FPI é definida como uma forma específica de pneumonia intersticial fibrosante crônica, de etiologia incerta, que ocorre primariamente em adultos mais idosos, limitada aos pulmões, e associada ao padrão histológico de pneumonia intersticial usual (PIU). Esse padrão pode ser fortemente inferido pelos achados tomográficos em muitos casos.⁽¹⁾

A FPI afeta principalmente indivíduos com mais de 50 anos, sendo a média de idade em torno de 67 anos.⁽²⁾ A doença é mais comum em homens (75%) e naqueles com história de tabagismo.

Diversos fatores de risco têm sido associados com a FPI; entretanto, ainda não há evidências de uma relação causal, como na aspiração crônica decorrente de refluxo gastroesofágico (RGE), diabetes mellitus e alguns agentes infecciosos, tais como o vírus da hepatite C, citomegalovírus e vírus Epstein-Barr.⁽¹⁾ Estudos de caso-controle têm sugerido que diversas exposições, além do tabagismo, podem estar envolvidas na etiologia da doença, como exposição a gado, pó de madeira e poeiras de metais, assim como exposição a poeiras de rochas, areia e sílica.^(1,3) Existem também evidências de uma participação genética na FPI. A FPI familiar tem sido observada em até 5% dos casos.⁽⁴⁾ O tabagismo também tem importância na FPI familiar.

A teoria atualmente mais aceita para a patogenia da PIU envolve uma interação entre a agressão ao epitélio alveolar ou apoptose e o reparo mesenquimal anormal (hipótese epitélio-mesenquimal). O dano ao epitélio alveolar, de maneira localizada, resulta em exsudação de fibrina, que serve de ponte para a invasão de miofibroblastos, formação dos focos fibroblásticos e deposição de matriz extracelular, determinando a perda da arquitetura pulmonar e a perda progressiva da função pulmonar. Esse processo é secundário a um desbalanço entre fatores pró-fibrogênicos e antifibrogênicos. Diversos fatores de crescimento, tal como TGF- β 1, angiotensina II, citocinas Th2, radicais livres de oxigênio e metaloproteases, entre outros, junto com a redução dos mediadores antifibrogênicos,

tal como a prostaglandina E2, estão envolvidos na patogenia da FPI.^(5,6)

No reparo normal, ocorre apoptose dos miofibroblastos, o que não ocorre na FPI, explicando a persistência do processo. As células epiteliais alveolares são também incapazes de reconstituir o revestimento alveolar por tendência a apoptose associada a proliferação e migração prejudicadas.^(5,6)

Quadro clínico

Os sintomas habituais da FPI são dispneia progressiva e tosse, que podem ser incapacitantes. O diagnóstico é frequentemente desconsiderado, sendo os sintomas atribuídos ao tabagismo, DPOC ou até mesmo ao envelhecimento. A intensidade da dispneia na apresentação inicial se correlaciona inversamente com a sobrevida.⁽⁷⁾ O tempo de história varia, em geral, de 6 a 24 meses até o diagnóstico. Ocasionalmente, a doença é detectada em fase assintomática. O exame físico demonstra estertores em velcro nas bases pulmonares em até 90% dos casos. O baqueteamento digital é observado em 30-40% dos casos e indica pior prognóstico.⁽⁷⁾ Achados de hipertensão pulmonar podem ser observados em fases tardias da doença.

Exames laboratoriais

A VHS pode estar elevada. FAN e fator reumatoide em baixos títulos podem ser observados em até 25% dos casos, mas não têm implicação prognóstica ou terapêutica. Recomenda-se a dosagem de anticorpos anticitrulina para uma eventual confirmação de artrite reumatoide.⁽¹⁾ Títulos de FAN \geq 1:640 devem levar à pesquisa mais profunda de doenças do tecido conjuntivo, especialmente esclerose sistêmica progressiva, que pode se apresentar sem os achados cutâneos característicos.

Diversos biomarcadores têm sido pesquisados na FPI para prever o curso da doença. Entretanto, mais estudos são necessários para se estabelecer seu papel na prática clínica.⁽⁸⁾

Provas de função pulmonar

A aplicação de testes de função pulmonar na FPI e em outras DPIs é revista extensamente

na seção específica. Espirometria, medidas da DLCO e de SpO₂ em repouso e em exercício, assim como testes de caminhada ou do degrau devem ser feitos na avaliação inicial e durante o acompanhamento. A distância percorrida no teste de caminhada e a recuperação da FC após um minuto do término do teste dão também informações de interesse prognóstico.

Radiologia

A redução dos volumes pulmonares e o infiltrado reticular periférico envolvendo as bases pulmonares são os achados radiológicos comuns na FPI. A TCAR mostra muito melhor os achados da FPI. Os achados característicos na TCAR na FPI consistem em reticulação simétrica bilateral, distorção arquitetural e faveolamento envolvendo principalmente a região pulmonar subpleural e os lobos inferiores; porém, outras manifestações podem ser encontradas.^(9,10)

Embora o diagnóstico de faveolamento pareça simples, um estudo de 314 casos de FPI mostrou que a concordância a respeito da presença de faveolamento entre os radiologistas é pobre, variando de 0,21 a 0,31.⁽¹¹⁾ Essa variação pode se originar dos múltiplos aspectos das estruturas císticas encontradas na pneumonia intersticial crônica, como bronquioloectasias de tração, cistos ou bolhas subpleurais e enfisema, especialmente do tipo parasseptal.⁽¹⁰⁾ Localizados na região subpleural, todas essas estruturas aparecem como císticas e têm paredes. A coexistência de enfisema é observada em um subgrupo de pacientes com fibrose pulmonar, o que é um fenômeno comum, visto que ambas as doenças são associadas ao tabagismo. Embora o enfisema seja patologicamente definido como a perda de parênquima pulmonar sem fibrose, a fibrose pode coexistir nas áreas com enfisema. Além disso, a presença de padrão em vidro fosco sobreposto ao enfisema, como pode ocorrer na pneumonia intersticial não específica (PINE) e na pneumonia intersticial descamativa, pode resultar em falsos diagnósticos de faveolamento e, consequentemente, de PIU. Finalmente, o enfisema parasseptal tem paredes definidas, se localiza na região subpleural, e forma muitas vezes aglomerados de lesões. Patologicamente, o enfisema parasseptal é frequentemente acompanhado por fibrose em suas paredes. Na combinação de fibrose e enfisema, há comumente enfisema parasseptal em lobos superiores e médio, embora haja faveolamento

típico nas bases. Nesses casos, diferentes processos patológicos são frequentemente contíguos um com o outro na região subpleural. Assim, a diferenciação dos dois é quase impossível.⁽¹²⁾

Áreas de vidro fosco podem ser observadas e podem resultar de fibrose e faveolamento microscópicos, abaixo da resolução da TCAR. Achados indicativos de fibrose devem ser procurados, tais como reticulação, distorção arquitetural ou bronquiectasias de tração. Outras causas potenciais de opacidades em vidro fosco em pacientes com FPI incluem cistos de faveolamento preenchidos por mucina ou uma complicação associada, tal como infecção ou reação a drogas.

Na presença de vidro fosco e infiltrado reticular nas mesmas áreas, PIU é possível, mas outras condições, como PINE e pneumonite de hipersensibilidade (PH) crônica, devem ser consideradas. Se não existem anormalidades reticulares ou bronquiectasias de tração associadas ao vidro fosco, a PIU se torna menos provável.

Em duas formas evolutivas de PIU podem ser observadas áreas de vidro fosco e consolidação: na forma acelerada, na qual há rápida progressão em meses, e na exacerbação, na qual o dano alveolar difuso se superpõe aos achados característicos. Infecções sobrepostas, como pneumocistose e infecções virais, devem ser consideradas nesses casos. O edema pulmonar cardiogênico pode também resultar em áreas de vidro fosco sobrepostas ao padrão de PIU. Pacientes com FPI têm maior prevalência de doença cardíaca isquêmica.

O risco de câncer de pulmão é aumentado em pacientes com FPI, e o encontro de um nódulo ou área focal de consolidação dentro de áreas de fibrose deve ser cuidadosamente avaliado.

Embora as alterações predominem nas bases pulmonares, a fibrose tende a envolver todos os lobos pulmonares. Em um estudo, 85% dos pacientes com FPI confirmada por biópsia cirúrgica tinham infiltrado reticular nos lobos superiores (principalmente em posição anterior), enquanto esse achado estava presente em 31% em pacientes com outras pneumonias intersticiais. Os autores mostraram que esse achado reforça o diagnóstico de FPI.⁽¹³⁾

O faveolamento é o mais forte indicador de PIU na TCAR (valor preditivo positivo de 90%), o que ocorre em 70–80% dos casos.⁽¹⁴⁾ A presença de faveolamento indica uma menor mediana de sobrevida (2,1 vs. 5,8 anos).

A presença de anormalidades pleurais coexistentes (como placas e calcificações pleurais na asbestose ou derrame pleural em colagenoses), nódulos pequenos, aprisionamento aéreo, áreas extensas em vidro fosco e distribuição peribroncovascular sugerem diagnósticos alternativos. Se o faveolamento está ausente na TCAR, mas os outros achados estão presentes, o diagnóstico é de possível FPI; porém, outras condições, especialmente PINE e PH, devem ser consideradas. Na ausência de uma associação evidente, como colagenose, uma biópsia pulmonar cirúrgica demonstrando achados de PIU é necessária para a confirmação diagnóstica.⁽¹⁾

Broncoscopia

A broncoscopia com biópsia transbrônquica (BTB) e LBA tem um papel limitado na FPI. Achados sugestivos de FPI na BTB (incluindo focos fibroblásticos e fibrose heterogênea) podem ser observados ocasionalmente, mas não justificam a realização de broncoscopia de rotina. O lavado broncoalveolar pode revelar aumento de neutrófilos (> 30%) e/ou eosinófilos, mas doenças pulmonares fibrosantes em geral podem exibir esse padrão, incluindo PH crônica, sarcoidose fibrótica e PINE. Em um estudo, pacientes com neutrofilia no lavado broncoalveolar tiveram pior evolução, após a correção para outros fatores prognósticos, mas o valor preditivo não foi elevado, embora significativo.⁽¹⁵⁾ Na suspeita de FPI, o achado de linfócitos acima de 30% no lavado broncoalveolar deve levar a procura de diagnósticos alternativos, tais como PINE e PH crônica, mas a indicação de LBA nesses casos deve seguir a suspeita clínica.⁽¹⁶⁾

Biópsia cirúrgica

A biópsia pulmonar cirúrgica deve ser indicada nas seguintes situações: quando os achados tomográficos não são característicos, o que ocorre em 20-30% dos casos (FPI com TCAR atípica); quando outra condição é possível pelos dados clínicos (por exemplo, exposição compatível com PH); e em pacientes com menos de 50 anos, independentemente dos achados tomográficos. Por outro lado, a biópsia deve ser evitada em indivíduos muito idosos e com comorbidades significativas. A biópsia por videotoracoscopia permite mais facilmente a retirada de fragmentos de locais diferentes e se associa com menor morbidade

e menor tempo de internação. Áreas contendo apenas faveolamento devem ser evitadas.⁽¹⁾

A biópsia deve ser encaminhada para um patologista especializado, uma vez que o diagnóstico de PIU feito por patologistas gerais é frequentemente equivocado. Os achados histológicos da PIU e seus diferenciais foram revistos. Os critérios diagnósticos são os seguintes: aspecto em colcha de retalhos, resultante de áreas de pulmão fibrótico e pulmão normal; distorção arquitetural; focos fibroblásticos; e áreas de faveolamento. No menor aumento, a doença é heterogênea devido à justaposição de pulmão normal ou quase normal (heterogeneidade geográfica).^(17,18)

As áreas fibróticas frequentemente predominam nas regiões subpleurais e parasseptais. A arquitetura é distorcida, com faveolamento e áreas de fibrose grosseira. O faveolamento pode estar ausente nas fases iniciais da doença. Os focos fibroblásticos consistem de coleções de miofibroblastos com estroma mixóide, cobertos por pneumócitos hiperplásicos, em um arranjo paralelo ao maior eixo alveolar. Os focos fibroblásticos têm um aspecto mais pálido do que o restante da biópsia, permitindo sua fácil identificação nas colorações de rotina. Eles representam as áreas focais de agressão alveolar, enquanto o faveolamento e a fibrose colagênica representam fases mais tardias do processo (heterogeneidade temporal). A extensão dos focos fibroblásticos se correlaciona inversamente com o tempo de sobrevivência. Um infiltrado inflamatório incluindo folículos linfóides pode ser observado nas áreas de faveolamento, mas, fora dessas áreas, a inflamação é geralmente mínima e obscurecida pela fibrose.

Aspecto semelhante à PIU pode ser encontrado em diversas condições. Infiltrado inflamatório linfoplasmocitário, bronquiolite celular, folículos linfóides ou pleurite favorecem a suspeita de colagenose; fibrose peribronquiolar, às vezes com formação de pontes de fibrose até a periferia do lóbulo, sugere PH crônica; granulomas podem ser eventualmente encontrados por acaso no parênquima pulmonar, mas sua presença deve sugerir PH, sarcoidose ou infecções granulomatosas; abundantes pigmentos grosseiros de ferro se relacionam frequentemente com corpos de asbesto.

Áreas de PINE podem ser observadas ao lado de áreas de PIU. Como o prognóstico se aproxima

do observado na FPI, esses casos devem ser classificados como FPI.⁽¹⁸⁾

Critérios diagnósticos

Em 2000, uma diretriz sugeriu critérios diagnósticos para a FPI, divididos em critérios maiores e menores. Na ausência de biópsia pulmonar cirúrgica, o diagnóstico de FPI seria provável após a exclusão de outras causas potenciais para DPIs, dados clínicos compatíveis (doença não aguda, idade acima de 50 anos e presença de estertores em bases), achados funcionais compatíveis, presença de infiltrado reticular com vidro fosco mínimo na TCAR e BTB/LBA que excluíssem outras condições.⁽¹⁹⁾

Desde então, o valor diagnóstico da TCAR na FPI tem crescido. Uma apresentação clínica compatível e o padrão característico na TCAR, incluindo a presença de faveolamento, são suficientes para o diagnóstico ser considerado definitivo. Mesmo com os achados típicos na TCAR, o diagnóstico de FPI requer a exclusão de outras causas conhecidas de DPIs, incluindo exposições ocupacionais e ambientais relevantes, colagenoses (mesmo sem achados aparentes) e lesões pulmonares por drogas.^(1,9)

Para o diagnóstico de FPI, a sensibilidade da TCAR é maior do que seu valor preditivo positivo, isto é, nem todos os pacientes com FPI terão TCAR típica; porém, quando os achados típicos estão presentes, preenchidas as condições acima, o diagnóstico é aceito.

A recente diretriz divide os critérios tomográficos como definitivos, possíveis e inconsistentes com o padrão PIU. Abaixo, os critérios tomográficos sugeridos são mostrados, bem como os critérios histológicos.⁽¹⁾

Padrão definitivo (presença de todos os quatro critérios)

- Predominância basal e subpleural
- Alterações reticulares
- Faveolamento, com ou sem bronquiectasias de tração
- Ausência de achados inconsistentes

Padrão de PIU possível (presença de todos os três critérios)

- Predominância subpleural
- Alterações reticulares
- Ausência de achados inconsistentes

Padrão inconsistente (presença de qualquer um dos sete critérios)

- Predominância em campos médios ou superiores
- Predominância peribroncovascular
- Anormalidades extensas em vidro fosco (maior que as anormalidades reticulares)
- Micronódulos difusos
- Cistos isolados (múltiplos, bilaterais, fora das áreas de faveolamento)
- Atenuação em mosaico difusa/aprisionamento aéreo (bilateral, em mais de três lobos)
- Presença de consolidações

A mesma diretriz também sugeriu critérios de biópsia, divididos em definitivos, possíveis, prováveis ou não PIU,⁽¹⁾ descritos a seguir:

Padrão definitivo (presença de todos os quatro critérios)

- Evidência de fibrose ou distorção arquitetural, com ou sem faveolamento, em uma localização subpleural/parasseptal
- Fibrose em uma distribuição heterogênea (em colcha de retalhos); presença de áreas normais e de áreas alteradas
- Focos fibroblásticos
- Ausência de achados sugestivos de um padrão não PIU

Padrão de provável PIU

- Evidência de fibrose marcada/distorção arquitetural, com ou sem faveolamento
- Presença de envolvimento heterogêneo **ou** focos fibroblásticos
- Ausência de dados contra o diagnóstico de PIU, sugerindo um diagnóstico alternativo **ou** faveolamento isolado

Padrão de possível PIU (todos os três critérios)

- Envolvimento heterogêneo ou difuso do parênquima pulmonar por fibrose, com ou sem inflamação intersticial
- Ausência de outros critérios para PIU (ver padrão definitivo acima)
- Ausência de achados contra um diagnóstico de PIU, sugerindo um diagnóstico alternativo (ver abaixo)

Padrão inconsistente com PIU (presença de qualquer dos seis critérios)

- Membranas hialinas
- Pneumonia em organização
- Granulomas
- Inflamação intersticial marcada, distante das áreas de faveolamento
- Alterações predominantemente centradas em vias aéreas.
- Outros achados sugerindo um diagnóstico alternativo

A partir da combinação dos achados da TCAR e da biópsia (se realizada), o diagnóstico final seria sugerido como PIU, possível PIU ou inconsistente com PIU. Aqui cabem comentários. Os critérios tomográficos estão bastante consistentes com as evidências publicadas. O padrão de possível PIU leva em conta o infiltrado reticular subpleural basal, sem achados indicativos de outras possíveis condições, mas sem faveolamento. O achado de padrão PIU na TCAR prescinde da biópsia, de modo que a associação com os padrões da biópsia, nesse caso, perde o sentido.

O encontro de TCAR com padrão de possível PIU foi combinado com os padrões da biópsia pulmonar cirúrgica para o diagnóstico final. As duas primeiras categorias (biópsia mostrando critérios de PIU definitiva ou provável PIU) são aceitáveis como diagnóstico de FPI; entretanto, as duas seguintes, combinando possível PIU na TCAR com possível PIU ou fibrose não classificada na biópsia, são de difícil aceitação, até que surjam evidências, que hoje são inexistentes. O padrão de possível PIU na biópsia inclui distribuição difusa e possível inflamação intersticial, dados que os patologistas ressaltam como evidência contra PIU. Finalmente, fibrose não classificada pode incluir erros de amostragem ou outras condições.

A FPI pode se apresentar com opacidades em vidro fosco nas regiões basais e subpleurais, especialmente quando a doença assume a forma

de evolução acelerada. Nesses casos, uma biópsia revelando achados definitivos ou prováveis deve ser aceita como diagnóstico.

Com base nessas considerações, sugerimos que o diagnóstico de FPI siga os critérios descritos no Quadro 1.

História natural e prognóstico

A mediana de sobrevida da FPI é de 2-5 anos, mas estimativas individuais são difíceis de serem feitas.

A forma evolutiva mais comum é de declínio funcional lento e progressivo, mas períodos mais ou menos longos de estabilidade podem ser observados.⁽¹⁾ Alguns casos exibem curso acelerado, com morte em menos de 1 ano da apresentação. Nesses casos, a expressão de genes relacionados à fibrogênese é exuberante, e focos fibroblásticos profusos e grandes podem ser observados na biópsia cirúrgica.^(20,21) O curso da doença pode ser pontuado ainda por exacerbações agudas, quando há piora em períodos curtos (ver seção específica).

Fatores individuais relacionados à sobrevida foram recentemente revistos e incluem sexo masculino, maior grau de dispneia na apresentação, baqueteamento digital, presença de hipertensão pulmonar, maior extensão da fibrose na TCAR, valores basais de CVF < 70% do previsto e de DLCO < 40% do previsto, assim como queda da SpO₂ em exercício para valores abaixo de 90%.⁽⁷⁾

Exacerbação aguda da FPI

A exacerbação aguda da FPI é discutida na seção específica.

Hipertensão pulmonar

A hipertensão pulmonar é discutida na seção específica.

Quadro 1 – Critérios diagnósticos de fibrose pulmonar idiopática.

- | | |
|----|--|
| 1. | Padrão tomográfico definitivo (biópsia desnecessária) |
| 2. | Padrão tomográfico possível (reticular, basal, subpleural e sem faveolamento)
Biópsia cirúrgica com padrão de pneumonia intersticial usual definitiva ou provável |
| 3. | Padrão tomográfico com vidro fosco em bases
Biópsia cirúrgica com padrão de pneumonia intersticial usual definitiva ou provável |

Tratamento

Terapia anti-inflamatória

Baseados na hipótese da “alveolite”, diversos fármacos anti-inflamatórios foram utilizados como primeira linha de tratamento na FPI. Uma revisão sistemática não encontrou evidência para o uso de corticosteroides na FPI, o que levou a uma forte recomendação contra seu uso na recente diretriz.^(1,22) Essa recomendação importante se baseia na disponibilidade de evidência de muito baixa qualidade e coloca um alto valor na prevenção de morbidade relacionada ao tratamento pelo uso de corticosteroides em longo prazo. Pelo exposto, pacientes com FPI nunca devem ser tratados com corticosteroides isoladamente.⁽¹⁾

Além dos corticosteroides, outros fármacos citotóxicos e imunossupressores foram usados, incluindo azatioprina e ciclofosfamida. A maior restrição ao uso desses agentes é o fato de que ensaios clínicos controlados e com poder suficiente para confirmar ou refutar a eficácia dessas drogas não foram realizados até recentemente. Três estudos controlados randomizados mais antigos usando tratamento anti-inflamatório foram realizados em relação a FPI, e apenas um deles foi duplo-cego e placebo-controlado.⁽²³⁻²⁵⁾ Os três estudos incluíram um pequeno número de pacientes, as definições de casos quando os estudos foram realizados diferem dos atuais, e pacientes com provável PINE foram incluídos.

Mais recentemente, o braço de um estudo que incluía pacientes tratados com azatioprina, N-acetilcisteína (NAC) e corticosteroide foi excluído após a constatação de que, naquele grupo, comparativamente ao placebo, houve maior mortalidade (11% vs. 1%), mais hospitalizações (29% vs. 8%), eventos adversos mais graves (31% vs. 9%) e nenhuma diferença na função pulmonar.⁽²⁶⁾ Esse anúncio, mesmo sem a publicação dos dados, assinala o fim da combinação com imunossupressores como tratamento da FPI.

Terapia antioxidante

Quantidades exageradas de oxidantes são encontradas na FPI, provenientes de fontes exógenas (a doença é mais comum em fumantes) e endógenas (proveniente de células inflamatórias). Nos pulmões normais, o stress oxidativo é bloqueado por diversos antioxidantes, a glutatona tendo um papel central. Na FPI, os níveis de

glutatona estão reduzidos. O stress oxidativo acentua a inflamação e a fibrose, tendo um papel importante na patogenia da doença.^(5,6)

O tratamento com antioxidantes é disponível. A NAC é um tripeptídeo com potente ação antioxidante e é um precursor da glutatona. Um grande estudo randomizado, placebo-controlado, paralelo, de um ano de duração em pacientes com FPI, mostrou um efeito favorável significativo sobre a função pulmonar com altas doses de NAC (600 mg 3 vezes ao dia), comparado ao placebo. Aquele estudo mostrou estabilização da CV e da DLCO no grupo que utilizou NAC, enquanto uma piora significativa foi observada no grupo placebo. Em 12 meses, a diferença absoluta entre os pacientes que receberam NAC e aqueles que receberam placebo foi de 0,18 L (IC95%: 0,03-0,32 L) ou uma diferença relativa de 9% para a CV ($p = 0,02$), e de 0,75 mL/min/mmHg (IC95%: 0,27-1,23) ou uma diferença relativa de 24% para a DLCO ($p = 0,003$).⁽²⁷⁾ Como todos os pacientes naquele estudo também receberam prednisona e azatioprina, havia uma discussão se esse efeito do tratamento seria visto apenas com a combinação de NAC com prednisona e azatioprina ou se a NAC sozinha seria responsável por esse efeito. Em um estudo em desenvolvimento, os braços tratados apenas com NAC e placebo foram mantidos. Os resultados são esperados para breve.

Terapia antifibrótica

A ênfase no papel da fibroproliferação na FPI levou a ensaios bem controlados na doença para testar a hipótese de que medicamentos antifibróticos seriam eficazes. Os resultados até o momento são algo animadores para a pirfenidona e para o inibidor de tirosinquinase BIBF 1120, mas negativos para diversos outros agentes, incluindo IFN- γ , bosentana, etanercepte e imatinibe.

O IFN- γ foi o primeiro composto testado na FPI em estudos randomizados e placebo-controlados.^(28,29) A fundamentação do uso do IFN- γ na FPI se baseava na observação de que existe um desequilíbrio entre as citocinas pró-fibróticas Th2 e as citocinas antifibróticas Th1, incluindo o IFN- γ nos pulmões dos pacientes com FPI. A utilização do IFN- γ resultaria na supressão da produção de fatores pró-fibróticos. Após um estudo sugerir um possível efeito na doença não avançada, outro grande estudo não mostrou nenhuma vantagem na sobrevida associada ao

tratamento com o IFN- γ , o que resultou em seu abandono.^(28,30)

A endotelina é secretada pelas células endoteliais e, além de causar vasoconstrição, também estimula a proliferação e a migração de fibroblastos, assim como a produção de matriz extracelular. A endotelina está elevada no lavado broncoalveolar de pacientes com FPI. Estudos clínicos bem conduzidos com bosentana não mostraram seu efeito na FPI, quando comparados ao uso de placebo.^(31,32) Mais recentemente, um estudo duplo-cego, randomizado, placebo-controlado e multicêntrico comparou o ambrisentan (um antagonista seletivo para o receptor A da endotelina) com placebo no tratamento da FPI. O estudo foi interrompido prematuramente depois que uma análise parcial dos resultados mostrou a ineficácia da medicação.

O etanercepte, um antagonista do TNF- α , foi testado em um estudo randomizado placebo-controlado.⁽³³⁾ Após 48 semanas, não houve diferença na função pulmonar e na distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos entre os dois grupos.

O mesilato de imatinibe é um inibidor da tirosinoquinase, com capacidade para bloquear a transformação de fibroblastos em miofibroblastos e a síntese de matriz extracelular através da inibição de TGF- β e PDGF. Um estudo de fase II não mostrou qualquer benefício de seu uso em comparação ao de placebo.⁽³⁴⁾

Outro inibidor múltiplo da tirosinoquinase (BIBF 1120) foi avaliado em um estudo de fase II em pacientes com FPI. Diversas doses foram comparadas. O BIBF, na dose de 150 mg duas vezes ao dia, comparado ao placebo, resultou em um menor declínio da função pulmonar, menor número de exacerbações e qualidade de vida preservada.⁽³⁵⁾ Os resultados encorajadores daquele estudo levaram ao início de dois estudos paralelos de fase III.

A pirfenidona é uma molécula sintética de baixo peso com ações antioxidante, antifibrótica e anti-inflamatória. Foi realizado um estudo duplo-cego, randomizado e placebo-controlado, 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 (razão 2:1:2). O desfecho primário foi a variação da CV após 52 semanas. Foram incluídos 275 pacientes, e a variação média na CV foi de -0,09 L no grupo da pirfenidona 1.800 mg/dia

e de -0,16 L no grupo placebo ($p = 0,042$). No grupo da pirfenidona 1.200 mg/dia, o declínio na CV foi menor do que no grupo placebo (-0,08 L vs. -0,16 L; $p = 0,039$).⁽³⁶⁾

Outros dois estudos foram realizados em ocidentais e publicados em conjunto. No primeiro estudo, 435 pacientes com FPI foram alocados para tratamento com pirfenidona nas doses de 2.400 mg/dia e de 1.200 mg/dia, assim como placebo. Todos os pacientes completaram 72 semanas de tratamento. O desfecho primário foi a mudança na CVF em relação ao valor basal. Um maior número de pacientes do grupo de dose mais alta da pirfenidona abandonou o tratamento. No grupo tratado com pirfenidona em dose alta, a diferença comparada ao grupo placebo foi de 157 mL a favor da pirfenidona. Em dois desfechos secundários, pré-especificados, um efeito do tratamento foi também observado. Em primeiro lugar, a mudança categórica em relação ao valor basal na CVF% na semana 72 revelou uma redução no número de pacientes que tiveram declínio > 10% na CVF (de 34% para 20%); secundariamente, houve uma diferença significativa na sobrevida livre de progressão (definida como declínio > 10% na CVF% do previsto ou > 15% declínio na DLCO% do previsto ou morte) em favor da pirfenidona ($p = 0,023$). A evidência de uma relação dose-resposta foi observada, com resultados intermediários para a pirfenidona na dose de 1.200 mg/dia. No segundo estudo com 344 pacientes, foram comparadas a segurança e a eficácia da pirfenidona, na dose de 2.400 mg/dia, com placebo. Novamente, os efeitos foram avaliados após 72 semanas de tratamento. Os desfechos analisados foram semelhantes aos selecionados no estudo anterior. Nos grupos pirfenidona e placebo, 14% e 8%, respectivamente, descontinuaram o tratamento por causa de efeitos colaterais. A variação na CVF foi semelhante nos dois grupos. Igualmente, nenhum efeito do tratamento foi identificado nos desfechos secundários, incluindo a sobrevida livre de progressão. As explicações para os diferentes resultados nos dois últimos estudos são obscuras.⁽³⁷⁾

A pirfenidona foi submetida ao *Food and Drug Administration* para liberação em novembro de 2009, mas sua aprovação foi recusada, com a solicitação de mais um grande estudo, que está em curso. Na Europa, Japão, China e Índia, a medicação foi liberada para o tratamento da FPI leve e moderada.

Outros agentes

Varfarina

As doenças pulmonares fibrosantes são associadas com inflamação, lesão vascular e ativação da cascata da coagulação. Um estudo feito no Japão, com diversas limitações, sugeriu que a varfarina poderia ter um efeito na FPI.⁽³⁸⁾ Um estudo comparando a ação da varfarina vs. placebo na FPI foi interrompido em dezembro de 2011 devido à ineficácia da varfarina e a seus maiores riscos potenciais.⁽³⁹⁾

Sildenafil

Um ensaio clínico randomizado avaliando o uso do sildenafil (inibidor da fosfodiesterase 5) por 12 semanas em pacientes com FPI avançada demonstrou melhora na troca gasosa, intensidade da dispneia e qualidade de vida. Entretanto, não houve diferença entre os grupos sildenafil e placebo no desfecho primário (distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos).⁽⁴⁰⁾ Dessa maneira, o real papel do sildenafil no tratamento de pacientes com FPI ainda precisa ser estabelecido.

Tratamento do refluxo gastroesofágico

Apesar da alta prevalência de RGE em pacientes com FPI, a importância das microaspirações do conteúdo gástrico na patogenia da doença ainda não é conhecida.⁽⁴¹⁻⁴³⁾ Entretanto, há descrições de casos anedóticos de estabilização e de melhora clínica e funcional em pacientes com FPI após o tratamento medicamentoso e/ou cirúrgico do RGE.^(44,45) Um estudo retrospectivo recente demonstrou uma maior sobrevida e um menor escore tomográfico de fibrose no grupo de pacientes que utilizava medicações anti-RGE na avaliação inicial. Não havia a comprovação de refluxo e nem de seu controle com a terapia ou não.⁽⁴⁶⁾ Um editorial a respeito observou que não se pode concluir, com base naquele estudo, que a melhora da sobrevida seja resultado do tratamento do RGE.⁽⁴⁷⁾

Mesmo na ausência de evidências baseadas em estudos adequados, a recente diretriz sobre FPI recomenda que o tratamento do RGE deva ser prescrito mesmo para os casos assintomáticos, o que é discutível.⁽¹⁾

Terapias paliativas

Reabilitação pulmonar

Em um estudo randomizado, 57 pacientes com DPI (34 com FPI) foram alocados para treinamento supervisionado ou para o grupo controle. Oxigênio suplementar foi administrado para manter a $SpO_2 > 85\%$. Após 8 semanas, a diferença média no teste de caminhada de seis minutos foi de 35 m para o grupo total, mas apenas de 16 m para os pacientes com FPI. Infelizmente, houve um declínio significativo em todos os desfechos seis meses após o término do programa.⁽⁴⁸⁾

Em outro estudo do mesmo grupo, 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.⁽⁴⁹⁾ Em outro estudo não controlado, 13 pacientes com FPI foram treinados em casa. Ao final do programa, houve um aumento significativo no tempo de *endurance* em 75% da carga máxima em cicloergômetro e no número de degraus subidos após seis minutos. A distância percorrida em seis minutos não se alterou.⁽⁵⁰⁾

Tratamento da tosse

Na FPI, a tosse pode se tornar um sintoma incapacitante. Devido à frequente presença de RGE nesses pacientes, o tratamento empírico é largamente empregado; porém, a tosse decorre da própria doença na maioria das vezes. A tosse se associa com doença mais avançada, expressa por menor CVF e menor SpO_2 , e sua presença sinaliza doença progressiva.⁽⁵¹⁾ Antitussígenos habituais são ineficazes.

A talidomida, um derivado do ácido glutâmico, aliviou a tosse em um pequeno estudo. Dez de 11 pacientes com tosse crônica causada por FPI notaram resolução marcada ou completa da tosse com o uso da talidomida. A tosse voltou após a interrupção da droga e se abateu com sua reintrodução.⁽⁵²⁾ Um grande estudo está em andamento. É uma observação comum o fato de que os corticosteroides podem suprimir a tosse em pacientes com FPI. Em um estudo, 6 pacientes experimentaram uma redução da tosse após o tratamento com prednisolona na dose de 40-60 mg/dia.⁽⁵³⁾

Tratamento da dispneia

A dispneia tem um papel central no prejuízo da qualidade de vida na FPI e se associa com a depressão. Além do uso de oxigênio para os pacientes hipoxêmicos (que nem sempre terão alívio da dispneia), pode-se lançar mão de opioides. Em um pequeno 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. A maioria dos pacientes necessitou de, no máximo, 20 mg/dia de morfina por via oral, enquanto a dose mais alta necessária foi de 60 mg/dia.⁽⁵⁴⁾ A dose de opioide deve ser titulada de acordo com o grau de dispneia. A constipação é o efeito adverso mais comum do tratamento com o opioide, e o uso de laxativos profiláticos é recomendado.

Tratamento de fadiga, ansiedade e depressão

Pacientes com FPI se queixam de fadiga, e tem mais frequentemente ansiedade e depressão. Quando a dispneia é acompanhada de ansiedade, o tratamento dos fatores psicossociais e o uso de ansiolíticos são importantes (por exemplo, buspirona, 10 mg, 2 vezes ao dia). Sintomas de depressão foram observados em um quarto dos pacientes com FPI em um estudo.⁽⁵⁵⁾ Os sintomas são persistentes e se correlacionam com dispneia, qualidade do sono e CVF. Inibidores de recaptção da serotonina devem ser prescritos para o tratamento da depressão.

Oxigenoterapia

A recente diretriz recomenda fortemente a oxigenoterapia em pacientes com hipoxemia em repouso, embora não existam estudos controlados.⁽¹⁾ A oxigenoterapia pode melhorar o desempenho em exercício, e sua utilização através de um dispositivo portátil deve ser considerada em pacientes com capacidade de deambulação.

Cuidados terminais

Cuidados terminais devem ser tomados nas fases avançadas da FPI. Em adição às queixas respiratórias, os pacientes podem experimentar medo, isolamento social, ansiedade e depressão. A palição dos sintomas e cuidados em locais para doentes terminais podem oferecer aos pacientes

e suas famílias a oportunidade de morrer com dignidade e conforto. Deve-se discutir com os familiares a inutilidade de colocar pacientes com FPI terminal, sem outras complicações, em suporte ventilatório invasivo. O prognóstico é uniformemente ruim.⁽⁵⁶⁾

Transplante pulmonar

Ver seção específica. Uma série recente de sobrevida englobando 3.327 pacientes com FPI transplantados em 88 centros nos Estados Unidos mostrou uma mediana de sobrevida de 4 anos (IC95%: 3,8-4,3 anos).⁽⁵⁷⁾

Recomendações

- O diagnóstico de FPI pode ser feito pela combinação de dados clínicos e achados característicos na TCAR na maioria dos casos (1A).
- Em casos nos quais a biópsia for realizada, a avaliação por um patologista especializado é recomendada, bem como uma discussão multidisciplinar para o diagnóstico final (1C).
- Não há tratamento farmacológico específico para a FPI (1C).
- Atenção deve ser dirigida para o tratamento de comorbidades e terapia paliativa (1C).
- Deve-se oferecer ao paciente a possibilidade de participação em ensaios clínicos randomizados com novas medicações (1C).

Referências

1. 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.
2. Pereira CA, Malheiros T, Coletta EM, Ferreira RG, Rubin AS, Otta JS, et al. Survival in idiopathic pulmonary fibrosis-cytotoxic agents compared to corticosteroids. *Respir Med.* 2006;100(2):340-7.
3. Taskar VS, Coultas DB. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease? *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3(4):293-8.
4. Steele MP, Brown KK. Genetic predisposition to respiratory diseases: infiltrative lung diseases. *Respiration.* 2007;74(6):601-8.
5. Selman M, King TE, Pardo A; American Thoracic Society; European Respiratory Society; American College of Chest Physicians. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med.* 2001;134(2):136-51.

6. Harari S, Caminati A. IPF: new insight on pathogenesis and treatment. *Allergy*. 2010;65(5):537-53.
7. 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.
8. Thomeer M, Grutters JC, Wuyts WA, Willems S, Demedts MG. Clinical use of biomarkers of survival in pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2010;11:89.
9. 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.
10. 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.
11. Lynch DA, Godwin JD, Safrin S, Starko KM, Hormel P, Brown KK, et al. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(4):488-93.
12. Arakawa H, Honma K. Honeycomb lung: history and current concepts. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196(4):773-82.
13. Hunninghake GW, Lynch DA, Galvin JR, Gross BH, Müller N, Schwartz DA, et al. Radiologic findings are strongly associated with a pathologic diagnosis of usual interstitial pneumonia. *Chest*. 2003;124(4):1215-23.
14. Dixon S, Benamore R. The idiopathic interstitial pneumonias: understanding key radiological features. *Clin Radiol*. 2010;65(10):823-31.
15. Kinder BW, Brown KK, Schwarz MI, Ix JH, Kervitsky A, King TE Jr. Baseline BAL neutrophilia predicts early mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2008;133(1):226-32.
16. 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.
17. 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.
18. Cavazza A, Rossi G, Carbonelli C, Spaggiari L, Paci M, Roggeri A. The role of histology in idiopathic pulmonary fibrosis: an update. *Respir Med*. 2010;104 Suppl 1:S11-22.
19. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(2 Pt 1):646-64.
20. Selman M, Carrillo G, Estrada A, Mejia M, Becerril C, Cisneros J, et al. Accelerated variant of idiopathic pulmonary fibrosis: clinical behavior and gene expression pattern. *PLoS One*. 2007;2(5):e482.
21. Silva CI, Müller NL, Fujimoto K, Kato S, Ichikado K, Taniguchi H, et al. Acute exacerbation of chronic interstitial pneumonia: high-resolution computed tomography and pathologic findings. *J Thorac Imaging*. 2007;22(3):221-9.
22. Richeldi L, Davies HR, Ferrara G, Franco F. Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD002880.
23. Raghu G, Depaso WJ, Cain K, Hammar SP, Wetzel CE, Dreis DF, 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(2):291-6.
24. Johnson MA, Kwan S, Snell NJ, Nunn AJ, Darbyshire JH, Turner-Warwic. Randomised controlled trial comparing prednisolone alone with cyclophosphamide and low dose prednisolone in combination in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax*. 1989;44(4):280-8.
25. Douglas WW, Ryu JM, Swensen SJ, Offord KP, Schroeder DR, Caron GH, et al. Colchicine versus prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. A randomized prospective study. Members of the Lung Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(1):220-5.
26. National Institutes of Health [homepage on the Internet]. Bethesda: National Institutes of Health. [cited 2012 Jan 1]. Commonly used three-drug regimen for idiopathic pulmonary fibrosis found harmful. Available from: <http://www.nih.gov/news/health/oct2011/nhlbi-21.htm>
27. Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Dekhuijzen R, Jansen HM, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2005;353(21):2229-42.
28. Ziesche R, Hofbauer E, Wittmann K, Petkov V, Block LH. A preliminary study of long-term treatment with interferon gamma-1b and low-dose prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 1999;341(17):1264-9. Erratum in: *N Engl J Med* 2000;342(7):524.
29. 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.
30. King TE Jr, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Hormel P, Lancaster L, et al. Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9685):222-8.
31. King TE Jr, Behr J, Brown KK, du Bois RM, Lancaster L, de Andrade JA, et al. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(1):75-81.
32. King TE Jr, Brown KK, Raghu G, du Bois RM, Lynch DA, Martinez F, et al. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(1):92-9.
33. 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.
34. Daniels CE, Lasky JA, Limper AH, Mieras K, Gabor E, Schroeder DR, et al. Imatinib treatment for idiopathic pulmonary fibrosis: Randomized placebo-controlled trial results. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(6):604-10.
35. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2011;365(12):1079-87.

36. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2010;35(4):821-9.
37. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet*. 2011;377(9779):1760-9.
38. Kubo H, Nakayama K, Yanai M, Suzuki T, Yamaya M, Watanabe M, et al. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2005;128(3):1475-82.
39. IPFnet [homepage on the Internet]. Durham: Duke University. [cited 2012 Jan 1]. *Clinical Trials*. Available from: <https://www.ipfnet.org/clinical-trials>
40. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network; Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, Collard HR, Flaherty KR, et al. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2010;363(7):620-8.
41. Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, Curtis JR, Spada C, Hayes J, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2006;27(1):136-42.
42. Tobin RW, Pope CE 2nd, Pellegrini CA, Emond MJ, Sillery J, Raghu G. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(6):1804-8.
43. Bandeira CD, Rubin AS, Cardoso PF, Moreira Jda S, Machado Mda M. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2009;35(12):1182-9.
44. Raghu G, Yang ST, Spada C, Hayes J, Pellegrini CA. Sole treatment of acid gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis: a case series. *Chest*. 2006;129(3):794-800.
45. Linden PA, Gilbert RJ, Yeap BY, Boyle K, Deykin A, Jaklitsch MT, et al. Laparoscopic fundoplication in patients with end-stage lung disease awaiting transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;131(2):438-46.
46. Lee JS, Ryu JH, Elicker BM, Lydell CP, Jones KD, Wolters PJ, et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(12):1390-4.
47. Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: increased survival with "gastroesophageal reflux therapy": fact or fallacy? *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(12):1330-2.
48. Holland AE, Hill CJ, Conron M, Munro P, McDonald CF. Short term improvement in exercise capacity and symptoms following exercise training in interstitial lung disease. *Thorax*. 2008;63(6):549-54.
49. Holland AE, Hill CJ, Gaspole I, Goh N, McDonald CF. Predictors of benefit following pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Respir Med*. 2012;106(3):429-35.
50. Rammaert B, Leroy S, Cavestri B, Wallaert B, Grosbois JM. Home-based pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Rev Mal Respir*. 2011;28(7):e52-7.
51. Ryerson CJ, Abbritti M, Ley B, Elicker BM, Jones KD, Collard HR. Cough predicts prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2011;16(6):969-75.
52. Horton MR, Danoff SK, Lechtzin N. Thalidomide inhibits the intractable cough of idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2008;63(8):749.
53. Hope-Gill BD, Hilldrup S, Davies C, Newton RP, Harrison NK. A study of the cough reflex in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(8):995-1002.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. Thabut G, Christie JD, Ravaud P, Castier Y, Dauriat G, Jebrak G, et al. Survival after bilateral versus single-lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med*. 2009;151(11):767-74.

11. Pneumonia intersticial não específica

Considerações iniciais

A pneumonia intersticial não específica (PINE) representa um subgrupo dentro das pneumonias intersticiais idiopáticas, que apresenta características histológicas e clínicas distintas, com prognóstico mais favorável que a pneumonia intersticial usual (PIU).^(1,2)

A PINE pode apresentar diferentes graus de inflamação e fibrose, sendo subcategorizada em PINE “celular”, na qual predominam as alterações inflamatórias, ou PINE “fibrótica”, na qual predominam as anormalidades fibróticas. Essas variantes histológicas da PINE parecem possuir também diferenças na sua evolução clínica. A forma celular parece apresentar um melhor prognóstico quando comparada à forma fibrótica.^(3,4)

O padrão histológico de PINE pode ser observado em diversas situações clínicas:

- 1) Infecção por HIV.⁽⁵⁾
- 2) Doenças do tecido conjuntivo (DTC): a PINE é a pneumonia intersticial mais comum nas DTC, excetuando-se, talvez, a artrite reumatoide.⁽⁶⁻¹¹⁾ Em todos os pacientes com PINE, achados de DTC devem ser exaustivamente procurados. Muitos pacientes com PINE possuem títulos elevados de FAN ($\geq 1:640$) e outros achados de DTC sem que os critérios para uma DTC definida sejam preenchidos.⁽¹²⁾
- 3) Pneumonite de hipersensibilidade (PH): um padrão histológico de PINE isolado, celular ou fibrótico, sem granulomas, é uma expressão frequente de PH.⁽¹³⁻¹⁵⁾ Uma história ambiental detalhada deve ser obtida em todos os pacientes com PINE.
- 4) Drogas: diversos fármacos podem causar efeitos colaterais e resultar em PINE, incluindo amiodarona, metotrexato, nitrofurantoína, quimioterápicos (1,3-bis (2-cloroetil)-1-nitrosourea, conhecido como BCNU, bussulfan e ciclofosfamida), fenitoína, nilutamida e estatinas diversas.
- 5) Tabagismo: a PINE pode fazer parte do espectro de doenças pulmonares intersticiais (DPIs) fibrosantes associadas ao tabagismo.^(16,17)
- 6) Familiar: casos de PINE familiar têm sido observados em portadores de mutações das

proteínas do surfactante e em familiares de portadores de fibrose pulmonar idiopática (FPI).^(18,19)

A forma idiopática da PINE é infrequente em comparação às demais etiologias e deve ser um diagnóstico de exclusão.^(3,20)

Diagnóstico

A apresentação clínica costuma ser similar à da FPI, embora com maior frequência de sintomas sistêmicos e atingindo uma faixa etária mais jovem quando comparada aos pacientes com FPI.^(1,2) Na TCAR, a doença tem distribuição simétrica em lobos inferiores na maioria dos casos. A distribuição axial pode ser periférica, peribroncovascular, difusa ou aleatória. Opacidades em vidro fosco são encontradas em quase todos os casos, isoladas ou associadas a opacidades reticulares, e correspondem a graus variados de inflamação e fibrose intersticial.^(21,22) Bronquiectasias de tração associadas a opacidades em vidro fosco são frequentes e sugerem a forma fibrótica da doença. A presença de faveolamento é rara e, quando existente, levanta a possibilidade de PIU.^(1,3)

A maioria dos estudos com LBA descreve predominância de linfócitos. Alguns estudos encontraram aumento de neutrófilos ou um padrão misto.^(23,24) Na forma fibrótica, além da linfocitose, pode ser observada neutrofilia no lavado ou apenas o predomínio de um desses tipos celulares.

Os achados clínicos, assim como os de imagem e de LBA, não são específicos, de modo que um diagnóstico definitivo requer uma biópsia pulmonar cirúrgica. Amostras devem ser obtidas de mais de um lobo. Na presença de DTC, a biópsia é desnecessária. Como a PINE pode representar uma manifestação de DTC oculta em muitos casos, uma cuidadosa avaliação para essa possibilidade deve ser feita antes da indicação da biópsia. A necessidade de biópsia na suspeita de PINE por drogas é questionável. Embora alguns grupos aceitem o diagnóstico clínico-tomográfico de PINE na ausência de uma etiologia específica, recomendamos a biópsia cirúrgica nesses casos diante da possibilidade de outros diagnósticos, incluindo PIU.⁽²⁵⁻²⁷⁾

Tratamento

De forma geral, a PINE parece apresentar resposta favorável ao tratamento com corticosteroides e imunossuppressores. Não há consenso, porém, sobre o agente a ser escolhido ou a dose. Em DPIs associadas à esclerose sistêmica progressiva, nas quais a PINE é o padrão histológico mais frequente, estudos controlados foram realizados.^(28,29) A primeira etapa no tratamento da PINE é remover uma possível causa, como drogas ou exposição inalatória. A resposta da PINE ao tratamento é claramente superior à observada em pacientes com FPI.

Devido à raridade de PINE idiopática, não existem estudos controlados a respeito do tratamento. Em séries de pacientes com PINE idiopática, os pacientes foram tratados com corticosteroide, com ou sem a adição de outro agente imunossupressor, tal como azatioprina, ciclofosfamida e ciclosporina.⁽³⁰⁾ A PINE celular tem um melhor prognóstico e melhor resposta ao tratamento em comparação à PINE fibrótica e poderia ser tratada com corticosteroide isoladamente.^(31,32)

Nas DTC, a PINE celular é rara, de modo que, ao se prescrever o tratamento, deve-se considerar que a doença é provavelmente fibrótica e que agentes imunossuppressores devem ser associados. Diversas séries têm mostrado que há melhora em 20–40% dos pacientes tratados, com muitos permanecendo estáveis após o tratamento. A estabilidade funcional é considerada como uma resposta favorável, desde que o declínio funcional prévio tenha sido demonstrado nesses casos.⁽²⁶⁾ Em um dos estudos controlados utilizando ciclofosfamida em pacientes com esclerose sistêmica progressiva, houve piora da função pulmonar após a interrupção do tratamento.⁽²⁸⁾

Recomendamos, na doença fibrótica não grave e não rapidamente progressiva, o uso de azatioprina associada à prednisona. A azatioprina é usualmente iniciada na dose de 50 mg/dia e aumentada, em incrementos de 50 mg a cada 14 dias, até a dose de 2 mg/kg ao dia, não excedendo à dose total de 200 mg/dia. Em relação à prednisona, a dose inicial é de 0,5 mg/kg de peso ideal ao dia, com redução para 10 mg em 6 meses.

Para pacientes com doença inicial grave ou com progressão apesar do esquema acima, o tratamento é feito com ciclofosfamida. Preferimos o uso da ciclofosfamida nos 6–12 primeiros meses

em forma de pulsoterapia, com doses mensais de 700 mg/m² de superfície corporal.⁽²⁶⁾ Em pacientes obesos ou idosos (idade > 70 anos), a dose inicial deve ser reduzida para 500 mg/m² de superfície corporal. Hidratação adequada deve ser fornecida antes e por 24 h após a infusão de ciclofosfamida para reduzir o risco de cistite hemorrágica. Além disso, a mesna é usada para minimizar o risco de toxicidade para a bexiga. A resposta ao tratamento deve ser avaliada após 3–6 meses. Após 6–12 meses, a ciclofosfamida é trocada por um agente menos tóxico, usualmente, azatioprina.

A ciclosporina e o micofenolato podem ser alternativas nos casos de insucesso com os esquemas acima. O transplante pulmonar tem sido realizado em pacientes com PINE progressiva, e os critérios para sua indicação são semelhantes aos citados para a FPI.

Recomendações

- A PINE é a forma mais comum de pneumonia intersticial em portadores de DTC (1B).
- Exceto nas DTC e nas lesões causadas por drogas, o diagnóstico de PINE deve ser feito por biópsia pulmonar cirúrgica de múltiplos locais (1C).
- Pacientes com PINE e DTC respondem ao tratamento com combinação de corticosteroides e imunossuppressores (2B).

Referências

1. Travis WD, Hunninghake G, King TE Jr, Lynch DA, Colby TV, Galvin JR, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(12):1338–47.
2. Martinez FJ, Flaherty KR, Travis WD, Lynch III JP. Nonspecific interstitial pneumonia. In: Lynch JP, editor. *Idiopathic Pulmonary Fibrosis*. New York: Marcel Dekker; 2004. p. 101–36.
3. Ferreira A, Collard HR. Chapter 7. Idiopathic interstitial pneumonias. *ERM.* 2009;46:87–11.
4. Maher TM. Understanding nonspecific interstitial pneumonia: the need for a diagnostic gold standard. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(3):255–6; author reply 256.
5. Ognibene FP, Masur H, Rogers P, Travis WD, Suffredini AF, Feuerstein I, et al. Nonspecific interstitial pneumonitis without evidence of *Pneumocystis carinii* in asymptomatic patients infected with human immunodeficiency virus (HIV). *Ann Intern Med.* 1988;109(11):874–9.
6. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby TV, Polychronopoulos V, Pantelidis P, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic

- sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(12):1581-6.
7. Kim EJ, Collard HR, King TE Jr. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern. *Chest.* 2009;136(5):1397-405.
 8. 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.
 9. Fischer A, Swigris JJ, du Bois RM, Lynch DA, Downey GP, Cosgrove GP, et al. Anti-synthetase syndrome in ANA and anti-Jo-1 negative patients presenting with idiopathic interstitial pneumonia. *Respir Med.* 2009;103(11):1719-24.
 10. Ito I, Nagai S, Kitaichi M, Nicholson AG, Johkoh T, Noma S, et al. Pulmonary manifestations of primary Sjogren's syndrome: a clinical, radiologic, and pathologic study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(6):632-8.
 11. Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, Matteson EL, Ryu JH. Interstitial lung disease in primary Sjogren syndrome. *Chest.* 2006;130(5):1489-95.
 12. Fischer A, West SG, Swigris JJ, Brown KK, du Bois RM. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a call for clarification. *Chest.* 2010;138(2):251-6.
 13. Vourlekis JS, Schwarz MI, Cool CD, Tuder RM, King TE, Brown KK. Nonspecific interstitial pneumonitis as the sole histologic expression of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Med.* 2002;112(6):490-3.
 14. Ohtani Y, Saiki S, Kitaichi M, Usui Y, Inase N, Costabel U, et al. Chronic bird fancier's lung: histopathological and clinical correlation. An application of the 2002 ATS/ERS consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Thorax.* 2005;60(8):665-71.
 15. 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.
 16. Akira M, Inoue Y, Kitaichi M, Yamamoto S, Arai T, Toyokawa K. Usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia with and without concurrent emphysema: thin-section CT findings. *Radiology.* 2009;251(1):271-9.
 17. Marten K, Milne D, Antoniou KM, Nicholson AG, Tennant RC, Hansel TT, et al. Non-specific interstitial pneumonia in cigarette smokers: a CT study. *Eur Radiol.* 2009;19(7):1679-85.
 18. Chibbar R, Shih F, Baga M, Torlakovic E, Ramlall K, Skomro R, et al. Nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia with mutation in surfactant protein C in familial pulmonary fibrosis. *Mod Pathol.* 2004;17(8):973-80.
 19. Thomas AQ, Lane K, Phillips J 3rd, Prince M, Markin C, Speer M, et al. Heterozygosity for a surfactant protein C gene mutation associated with usual interstitial pneumonitis and cellular nonspecific interstitial pneumonitis in one kindred. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(9):1322-8.
 20. Katzenstein AL, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(4 Pt 1):1301-15.
 21. Kligerman SJ, Groshong S, Brown KK, Lynch DA. Nonspecific interstitial pneumonia: radiologic, clinical, and pathologic considerations. *Radiographics.* 2009;29(1):73-87.
 22. Kim EY, Lee KS, Chung MP, Kwon OJ, Kim TS, Hwang JH. Nonspecific interstitial pneumonia with fibrosis: serial high-resolution CT findings with functional correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;173(4):949-53.
 23. Nagai S, Kitaichi M, Itoh H, Nishimura K, Izumi T, Colby TV. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and BOOP. *Eur Respir J.* 1998;12(5):1010-9. Erratum in: *Eur Respir J* 1999;13(3):711.
 24. Fujita J, Yamadori I, Suemitsu I, Yoshinouchi T, Ohtsuki Y, Yamaji Y, et al. Clinical features of non-specific interstitial pneumonia. *Respir Med.* 1999;93(2):113-8.
 25. Romagnoli M, Gurioli C, Casoni G, Poletti V. Surgical lung biopsy in the diagnosis of idiopathic NSIP: do we always need it in the initial approach? *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(11):1071; author reply 1071-2.
 26. Corte TJ, Ellis R, Renzoni EA, Hansell DM, Nicholson AG, du Bois RM, et al. Use of intravenous cyclophosphamide in known or suspected, advanced non-specific interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2009;26(2):132-8.
 27. Sverzellati N, Wells AU, Tomassetti S, Desai SR, Copley SJ, Aziz ZA, et al. Biopsy-proved idiopathic pulmonary fibrosis: spectrum of nondiagnostic thin-section CT diagnoses. *Radiology.* 2010;254(3):957-64.
 28. 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.
 29. 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.
 30. UpToDate [homepage on the Internet]. Waltham: UpToDate [updated 2009 Jan 26]. Flaherty K. Nonspecific interstitial pneumonia. Available from: http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~_c8ZZVYEMBfkEOw
 31. 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(1):19-33.
 32. Flaherty KR, Toews GB, Travis WD, Colby TV, Kazerooni EA, Gross BH, et al. Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J.* 2002;19(2):275-83.

12. Pneumonia em organização

Considerações iniciais

A pneumonia em organização (PO) é uma entidade clínica que se apresenta com sintomas inespecíficos, associados a achados radiológicos e patológicos típicos, alteração da função pulmonar e geralmente boa resposta ao tratamento.⁽¹⁾

A PO se caracteriza pelo preenchimento dos bronquíolos terminais e respiratórios, assim como dos ductos alveolares e alvéolos, por massas de tecido conjuntivo compostas por tecido fibromixóide que lembra tecido de granulação. Os alvéolos circunjacentes apresentam inflamação crônica com células reativas do tipo II e acúmulo de macrófagos xantomatosos nos alvéolos. Achados ausentes incluem fibrose intersticial extensa, bronquiectasias de tração e faveolamento.⁽¹⁻³⁾

A PO pode se apresentar como uma entidade clínica primária, denominada pneumonia em organização criptogênica (POC), ou pode ser secundária, associada a diversas condições, tais como infecções, uso de drogas, doenças inflamatórias variadas, neoplasias e vasculites, ou como um achado menor acompanhando a pneumonite de hipersensibilidade (PH) e a pneumonia intersticial não específica (PINE).⁽¹⁻³⁾

Desde 1985, quando Epler atribuiu à doença, descoberta por Lange em 1901, o nome de *bronchiolitis obliterans organizing pneumonia* (BOOP, bronquiolite obliterante com pneumonia em organização), o termo BOOP vem sendo comumente usado.^(4,5) No entanto, o termo preferido deve ser PO, quando secundária, ou POC, quando na forma idiopática, para que não haja confusão com a bronquiolite obliterante constrictiva, que é outra entidade.⁽⁶⁻⁸⁾

A POC é a forma mais comum de apresentação, afetando igualmente homens e mulheres e sem relação estabelecida com o tabagismo. Pode se apresentar raramente como POC rapidamente progressiva, levando à insuficiência respiratória, ou como POC focal nodular, com ótimo prognóstico.⁽¹⁾

As causas mais comuns da PO são pneumonias infecciosas em fase de resolução ou organizadas; doenças do tecido conjuntivo (DTC) – mais comumente no lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide e polidermatomiosite, algumas vezes inclusive como a primeira expressão dessas doenças –; secundária ao uso de drogas (mais comumente amiodarona, bleomicina, carbamazepina,

metotrexato e nitrofurantoína, sendo que mais de 35 tipos de medicamentos já foram descritos como causadores de PO); e como parte do espectro das lesões de macroaspiração ou aspiração crônica.^(1-3,7,9-11) Pode ocorrer em associação com doenças e neoplasias hematológicas, ser secundária à radioterapia para neoplasia de mama, de pulmão e linfoma, assim como ser encontrada adjacente a lesões neoplásicas do pulmão.^(1,2,12,13) Há também relatos de casos de PO associada a transplante de órgãos (pulmão, medula, células-tronco, rim e fígado), à exposição ambiental ou ocupacional (corante em aerossol em fábricas de tapeçarias, fumaça de incêndios, fabricação de alimentos com aroma de especiarias, óleo de parafina aquecido, almofadas e edredons de pena de ganso), a doenças inflamatórias intestinais e de apresentação como PO sazonal associada à colestase hepática.⁽¹⁾

Para o diagnóstico de POC, todas as possíveis causas devem ser excluídas.

Diagnóstico

A doença usualmente se desenvolve após um quadro semelhante à gripe, acompanhado de fadiga, tosse não produtiva, dispneia e perda de peso, que podem durar várias semanas.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ Pode ser acompanhada de febre, o que resulta frequentemente em tratamento empírico com antibióticos, sem sucesso. A radiografia mostra consolidações muitas vezes bilaterais. A prova de função pulmonar comumente é normal ou mostra um padrão restritivo associado à redução da DLCO nos pacientes sintomáticos respiratórios e com infiltrados bilaterais. Laboratorialmente, pode haver um aumento discreto da VHS e leucocitose. No exame físico, a ausculta pode ser normal ou estertores podem estar presentes, a depender da extensão da doença. Sibilos não são usuais, e baquetamento digital não ocorre.⁽¹⁾

Existem três padrões radiológicos para a PO⁽¹⁷⁻²²⁾:

- 1) Consolidações bilaterais são as mais comuns (60-90% dos casos), associadas ou não a padrão em vidro fosco, de distribuição subpleural e/ou peribroncovascular. Essa combinação de achados teve valor preditivo de 79% para o diagnóstico de PO em um estudo envolvendo apenas casos com

pneumonias intersticiais idiopáticas.⁽²³⁾ O diagnóstico tomográfico é reforçado na presença de opacidades perilobulares, sinal do atol ou do halo invertido, ou quando o padrão é migratório.⁽²⁴⁻²⁷⁾

- 2) Massa ou nódulo pulmonar solitário (em 10-15 % dos casos).^(18,21,22) Biópsia transparietal ou biópsia transbrônquica (BTB) mostrando PO, seguida de desaparecimento espontâneo ou após curso de corticosteroide pode estabelecer o diagnóstico; porém, deve ser tomado cuidado, visto que a PO focal pode acompanhar neoplasias. Ocasionalmente, lesões nodulares múltiplas simulando metástases podem ser a manifestação de PO secundária ao uso de quimioterápicos.⁽²⁾
- 3) Infiltrado reticular representa uma sobreposição de PO com outras doenças intersticiais, como exacerbação da fibrose pulmonar idiopática, PINE e PH crônica.^(28,29) Uma nova entidade, combinando, em áreas separadas, PO e um padrão semelhante à pneumonia intersticial usual, foi recentemente descrita.⁽³⁰⁾ Em pacientes com achados de fibrose na TCAR e de PO na BTB, a biópsia pulmonar cirúrgica deve ser indicada na ausência de uma causa evidente, como DTC.

A LBA é útil na exclusão de pneumonias infecciosas e neoplasias, além de auxiliar no diagnóstico. Na POC, o perfil dos achados da LBA é em geral de alveolite mista com predomínio de linfócitos, com relação CD4/CD8 baixa e presença de macrófagos xantomatosos. A LBA complementa os achados da BTB.^(1,2,31,32)

A BTB, quando associada a achados clínicos compatíveis, pode ser considerada suficiente para o diagnóstico de PO.^(10,33,34) Em casos de DTC, a sobreposição de áreas de PO em conjunto com PINE confere melhor prognóstico, e o encontro de padrão de PO na BTB pode bastar para a investigação.⁽³⁵⁾

A biópsia a céu aberto é o padrão ouro para o diagnóstico, em conjunto com a biópsia transparietal em lesões periféricas.⁽³⁶⁾ A biópsia cirúrgica deve ser indicada nas seguintes situações: quando o quadro clínico-radiológico associado aos resultados de LBA e BTB não forem suficientes para solidificar a hipótese clínica de PO; na presença de exposição relevante para PH, a biópsia cirúrgica possibilita o encontro dos outros achados

patológicos da doença; na presença de sinais de fibrose na TCAR, como comentado acima; e em pacientes com achados de PO na BTB, mas sem resposta a curso de corticosteroide.

Em pacientes idosos e debilitados ou quando houver contraindicação para a realização dos procedimentos diagnósticos, um teste terapêutico é aceitável.⁽³⁷⁾

Tratamento

A POC pode ser apenas observada se os sintomas são leves e se os achados radiológicos e funcionais são discretos. Se não houver remissão ou ocorrer piora, o tratamento deve ser instituído. A remissão espontânea da POC é rara; portanto, há necessidade de tratamento na maioria dos casos. O tratamento padrão é com corticosteroides, o que resulta em rápida melhora clínica, radiológica e funcional. Não há padronização na dose de prednisona a ser utilizada. Geralmente, inicia-se com 0,5-1,0 mg/kg por dia. Se o paciente estiver estável ou houver melhora, a dose de prednisona é gradualmente reduzida nas 4-6 semanas subsequentes, de acordo com a gravidade.⁽¹⁾ Altas doses de corticoterapia parenteral (metilprednisolona i.v. 60 mg a cada 6 h por 3-5 dias) têm sido recomendadas como tratamento inicial em pacientes com doença grave e rapidamente progressiva.⁽³⁸⁾

O tratamento deve ser mantido por 6-12 meses, e o paciente deve ser seguido rotineiramente com radiografia simples de tórax e testes de função pulmonar. Recaídas são frequentes com a redução do tratamento, havendo a necessidade de elevação da dose do corticosteroide.^(1,39) As recaídas não afetam o resultado final, visto que aproximadamente 80% dos pacientes com ou sem recaída apresentam resolução clínica e radiológica. Nos indivíduos que apresentam recaídas em uso de prednisona em doses de até 20 mg/dia, o prognóstico é excelente. Entretanto, em indivíduos com recaída quando em uso de doses \geq 40 mg/dia, deve-se rever a TCAR, e a biópsia pulmonar cirúrgica deve ser considerada.⁽¹⁾ Em uma série de 48 casos de POC, aproximadamente um terço dos casos necessitou tratamento contínuo para evitar recaídas.⁽³⁹⁾

Macrolídeos podem ser usados para pacientes que não podem receber corticoterapia, mas os resultados não são convincentes. Sua melhor ação talvez seja na prevenção em casos de recaídas sequenciais.⁽⁴⁰⁾

Quando a resposta ao corticosteroide é pequena, na impossibilidade de uso de doses elevadas ou na presença de achados associados de fibrose, a utilização de imunossupressores (azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida ou micofenolato de mofetil) deve ser considerada.^(1,40)

Recomendações

- O diagnóstico definitivo de POC é baseado na análise histopatológica associada à exclusão de causas secundárias. Em algumas situações, o diagnóstico presuntivo (sem biópsia) pode ser aceito quando associado a uma evidente resposta terapêutica (1C).
- A PO normalmente responde rapidamente a corticoterapia, mas as recidivas são comuns, indicando a necessidade de um tratamento mais prolongado (1C).

Referências

- Epler GR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, 25 years: a variety of causes, but what are the treatment options? *Expert Rev Respir Med.* 2011;5(3):353-61.
- Cordier JF. Cryptogenic organising pneumonia. *Eur Respir J.* 2006;28(2):422-46.
- Epler GR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Arch Intern Med.* 2001;161(2):158-64.
- Lange W. Ueber eine eigenthümliche Erkrankung der Kleinen Bronchien und Bronchiolen (Bronchitis et Bronchiolitis obliterans). *Dtsch Arch Klin Med* 1901;70:342-64.
- Epler GR, Colby TV, McLoud TC, Carrington CB, Gaensler EA. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med.* 1985;312(3):152-8.
- American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(2):277-304. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(3):426.
- Drakopanagiotakis F, Polychronopoulos V, Judson MA. Organizing pneumonia. *Am J Med Sci.* 2008;335(1):34-9.
- Drakopanagiotakis F, Paschalaki K, Abu-Hijleh M, Aswad B, Karagianidis N, Kastanakis E, et al. Cryptogenic and secondary organizing pneumonia: clinical presentation, radiographic findings, treatment response, and prognosis. *Chest.* 2011;139(4):893-900.
- Epler GR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) induced by drugs and radiotherapy. In: Camus P, Rosenow EC, editors. *Drug-induced and iatrogenic Respiratory Disease.* London: Hodder Arnold; 2010. p. 268-79.
- Galves Jr RR. Bronquiolite obliterante com pneumonia em organização-causas e achados diferenciais em 95 casos [Thesis]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2006.
- Mukhopadhyay S, Katzenstein AL. Pulmonary disease due to aspiration of food and other particulate matter: a clinicopathologic study of 59 cases diagnosed on biopsy or resection specimens. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(5):752-9.
- Akita K, Ikawa A, Shimizu S, Tsuboi K, Ishihara K, Sato S, et al. Cryptogenic organizing pneumonia after radiotherapy for breast cancer. *Breast Cancer.* 2005;12(3):243-7.
- Crestani B, Valeyre D, Roden S, Wallaert B, Dalphin JC, Cordier JF. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome primed by radiation therapy to the breast. The Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires (GERM"O"P). *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(6):1929-35.
- King TE Jr, Mortenson RL. Cryptogenic organizing pneumonitis. The North American experience. *Chest.* 1992;102(1 Suppl):8S-13S.
- Alasaly K, Muller N, Ostrow DN, Champion P, FitzGerald JM. Cryptogenic organizing pneumonia. A report of 25 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1995;74(4):201-11.
- Oymak FS, Demirbağ HM, Mavili E, Akgun H, Gulmez I, Demir R, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Clinical and roentgenological features in 26 cases. *Respiration.* 2005;72(3):254-62.
- Polverosi R, Maffesanti M, Dalpiaz G. Organizing pneumonia: typical and atypical HRCT patterns. *Radiol Med.* 2006;111(2):202-12.
- Robertson BJ, Hansell DM. Organizing pneumonia: a kaleidoscope of concepts and morphologies. *Eur Radiol.* 2011;21(11):2244-54.
- Chang J, Han J, Kim DW, Lee I, Lee KY, Jung S, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: clinicopathologic review of a series of 45 Korean patients including rapidly progressive form. *J Korean Med Sci.* 2002;17(2):179-86.
- Cordier JF, Loire R, Brune J. Idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Definition of characteristic clinical profiles in a series of 16 patients. *Chest.* 1989;96(5):999-1004.
- Fortuna FP, Perin C, Bortoli J, Geyer GR, Porto NS, Rubin AS. O espectro clínico e radiológico da pneumonia em organização: análise retrospectiva de 38 casos. *J Bras Pneumol.* 2002;28(6):317-23.
- Yang PS, Lee KS, Han J, Kim EA, Kim TS, Choo IW. Focal organizing pneumonia: CT and pathologic findings. *J Korean Med Sci.* 2001;16(5):573-8.
- Johkoh T, Müller NL, Cartier Y, Kavanagh PV, Hartman TE, Akira M, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: diagnostic accuracy of thin-section CT in 129 patients. *Radiology.* 1999;211(2):555-60.
- Ujita M, Renzoni EA, Veeraraghavan S, Wells AU, Hansell DM. Organizing pneumonia: perlobular pattern at thin-section CT. *Radiology.* 2004;232(3):757-61.
- Kim SJ, Lee KS, Ryu YH, Yoon YC, Choe KO, Kim TS, et al. Reversed halo sign on high-resolution CT of cryptogenic organizing pneumonia: diagnostic implications. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;180(5):1251-4.
- Marchiori E, Zanetti G, Irion KL, Nobre LF, Hochegger B, Mançano AD, et al. Reversed halo sign in active

- pulmonary tuberculosis: criteria for differentiation from cryptogenic organizing pneumonia. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;197(6):1324-7.
27. King TE Jr. BOOP: an important cause of migratory pulmonary infiltrates? *Eur Respir J.* 1995;8(2):193-5.
 28. Fischer A, Swigris JJ, du Bois RM, Lynch DA, Downey GP, Cosgrove GP, et al. Anti-synthetase syndrome in ANA and anti-Jo-1 negative patients presenting with idiopathic interstitial pneumonia. *Respir Med.* 2009;103(11):1719-24.
 29. Churg A, Müller NL, Silva CI, Wright JL. Acute exacerbation (acute lung injury of unknown cause) in UIP and other forms of fibrotic interstitial pneumonias. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(2):277-84.
 30. Mark EJ, Ruangchira-urai R. Bronchiolitis interstitial pneumonitis: a pathologic study of 31 lung biopsies with features intermediate between bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and usual interstitial pneumonitis, with clinical correlation. *Ann Diagn Pathol.* 2008;12(3):171-80.
 31. Jara-Palomares L, Gomez-Izquierdo L, Gonzalez-Vergara D, Rodriguez-Becerra E, Marquez-Martin E, Barrot-Cortés E, et al. Utility of high-resolution computed tomography and BAL in cryptogenic organizing pneumonia. *Respir Med.* 2010;104(11):1706-11.
 32. Poletti V, Cazzato S, Minicuci N, Zompatori M, Burzi M, Schiattone ML. The diagnostic value of bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy in cryptogenic organizing pneumonia. *Eur Respir J.* 1996;9(12):2513-6.
 33. Cazzato S, Zompatori M, Baruzzi G, Schiattone ML, Burzi M, Rossi A, et al. Bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia: an Italian experience. *Respir Med.* 2000;94(7):702-8.
 34. Azzam ZS, Bentur L, Rubin AH, Ben-Izhak O, Alroy G. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Diagnosis by transbronchial biopsy. *Chest.* 1993;104(6):1899-901.
 35. Mochimaru H, Kawamoto M, Enomoto T, Saitoh Y, Abe S, Nei T, et al. Transbronchial biopsy is clinically useful in classifying patients with interstitial pneumonia associated with polymyositis and dermatomyositis. *Respirology.* 2008;13(6):863-70.
 36. Poulou LS, Tsangaridou I, Filippoussis P, Sidiropoulou N, Apostolopoulou S, Thanos L. Feasibility of CT-guided percutaneous needle biopsy in early diagnosis of BOOP. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2008;31(5):1003-7.
 37. Aguado Ortega R, Bermejo Boixareu C, Gómez-Pavón J, May Priego M, Sarro Cañizares M, Ruipérez Cantera I. Therapeutic trial in suspected bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) in the elderly [Article in Spanish]. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2008;43(6):379-83.
 38. Chang J, Han J, Kim DW, Lee I, Lee KY, Jung S, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: clinicopathologic review of a series of 45 Korean patients including rapidly progressive form. *J Korean Med Sci.* 2002;17(2):179-86.
 39. Lazor R, Vandevenne A, Pelletier A, Leclerc P, Court-Fortune I, Cordier JF. Cryptogenic organizing pneumonia. Characteristics of relapses in a series of 48 patients. The Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P). *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(2 Pt 1):571-7.
 40. Schlesinger C, Koss MN. The organizing pneumonias: a critical review of current concepts and treatment. *Treat Respir Med.* 2006;5(3):193-206.

13. Sarcoidose

Definição

A sarcoidose é uma doença sistêmica caracterizada pela presença anatomopatológica de granulomas de células epitelioides não caseosos. O diagnóstico de sarcoidose, no entanto, só pode ser estabelecido após a exclusão de causas conhecidas de inflamação tecidual granulomatosa.⁽¹⁾

A apresentação clínica e o prognóstico da sarcoidose são extremamente variáveis, englobando um complexo de várias síndromes, algumas vezes com etiopatogênese específica. Alguns trabalhos indicam haver, no mínimo, dois fenótipos claramente distintos: doença autolimitada e doença crônica/persistente, provavelmente relacionados a diferentes estímulos antigênicos (e/ou imunológicos) e ao perfil genético do paciente.⁽¹⁾

Etiologia e epidemiologia

A sarcoidose é uma enfermidade de etiologia desconhecida. Entretanto, alguns microorganismos (vírus e bactérias, como *Mycobacterium tuberculosis*) já foram e continuam sendo implicados em sua etiologia. Existem também várias profissões e exposições ambientais consideradas de risco para o desenvolvimento da sarcoidose: profissionais de saúde, professores, bombeiros e agricultores, assim como exposição a mofo, pássaros, inseticidas e metais (como alumínio e zircônio).⁽²⁻⁵⁾ Acredita-se que a interação entre fatores genéticos e ambientais seja responsável pela cascata de respostas inflamatórias envolvidas na patogênese da doença.

A sarcoidose pode ocorrer em qualquer região do planeta, em ambos os sexos e em qualquer faixa etária. A incidência da doença nos EUA é cerca de três vezes maior em afro-americanos (35,5/100.000 habitantes) do que em caucasianos (10,9/100.000 habitantes).⁽⁶⁾ A doença é mais comum em mulheres que em homens, na proporção de 2:1. Alguns estudos epidemiológicos recentes mostraram que a doença pode apresentar maior incidência em mulheres acima de 40 anos.^(7,8) No Japão, foi observado ainda que, no sexo feminino, a doença mostra uma incidência bimodal: um primeiro pico dos 25 aos 39 anos e um segundo pico entre 50 e 60 anos (duas vezes maior que o primeiro pico).⁽⁸⁾

No Brasil, não temos registros da real prevalência da sarcoidose. No entanto, estimativas antigas apontam uma prevalência menor que 10/100.000 habitantes.⁽⁹⁾ Estudos nacionais mais recentes descrevem que a doença é mais prevalente no sexo feminino e em indivíduos acima de 40 anos, não havendo aparentemente diferenças prognósticas entre brancos e negros.^(10,11)

Patogênese

O granuloma sarcoide, lesão elementar microscópica encontrada na enfermidade, resulta de uma resposta autoimune específica a um suposto antígeno pobremente degradável. Numerosas citocinas e outros mediadores são produzidos pelos macrófagos ativados e linfócitos T durante a resposta granulomatosa. Dados sugerem que o IFN- γ e citocinas, tais como TNF- α , IL-12 e IL-18, apresentam um papel fundamental na formação dos granulomas. Em uma proporção de casos, os granulomas evoluem para fibrose por mecanismos ainda incertos.⁽¹²⁾

Diagnóstico

Não existem achados patognomônicos para o diagnóstico da sarcoidose, que deve ser estabelecido pela associação dos seguintes critérios^(3,13,14):

- Quadro clínico-radiográfico compatível
- Presença de granulomas não caseosos em estudo histológico e/ou positividade no teste de Kveim (raramente disponível)
- Exclusão de doenças específicas que possam resultar em achados semelhantes, como tuberculose, micoses, berliose, pneumonite de hipersensibilidade e outras enfermidades granulomatosas, além de reações granulomatosas locais

Em determinadas situações, o diagnóstico de sarcoidose pode ser aceito sem a necessidade de confirmação tecidual⁽¹⁴⁾:

- Síndrome de Löfgren, caracterizada por linfadenopatia hilar bilateral, eritema nodoso, artralgia e febre⁽³⁾
- Síndrome de Heerfordt, que se caracteriza pela associação de uveíte, paralisia facial e aumento das glândulas parótidas

- Achados típicos na radiografia simples ou TC de tórax e LBA evidenciando relação CD4/CD8 > 3,5⁽¹⁵⁾
- Mapeamento com gálio mostrando os padrões “panda” – captação anormal em glândulas lacrimais e parótidas – e “lambda” – captação anormal em gânglios mediastinais⁽¹⁶⁾

Como a sarcoidose é uma doença sistêmica, seu diagnóstico é mais seguro quando há sinais de envolvimento granulomatoso em pelo menos dois órgãos; porém, a confirmação histológica não é usualmente requerida no segundo órgão.⁽¹⁴⁾ Quando o envolvimento pulmonar é isolado, a associação de adenomegalias, nódulos parenquimatosos de distribuição linfática e/ou infiltrado nos lobos superiores ajuda a reforçar o diagnóstico da doença.^(17,18)

A biópsia transbrônquica (BTB) é o principal método para o diagnóstico da sarcoidose, sendo indicada em todos os estádios. O rendimento do procedimento, no entanto, depende do estágio radiográfico, da técnica e do número de fragmentos retirados para estudo anatomopatológico, sendo a acurácia diagnóstica maior quando se retiram pelo menos quatro fragmentos de tecido pulmonar. O rendimento da BTB no estágio I pode ultrapassar 50%; já no estágio IV, situa-se em torno de 60%.^(19,20) Nos estádios II e III, o rendimento da BTB é superior a 80%. Biópsias endobrônquicas aumentam o rendimento da BTB, especialmente na presença de tosse persistente ou anormalidades visíveis na mucosa brônquica.⁽²¹⁾

O ultrassom endoscópico transesofágico e o ultrassom endobrônquico com aspiração de linfonodo guiada por agulha fina estão sendo apontados como promissores para o diagnóstico de sarcoidose pulmonar, sendo uma alternativa menos invasiva à mediastinoscopia para o diagnóstico da sarcoidose nos estádios I e II.⁽²²⁻²⁴⁾ Um estudo prospectivo recente demonstrou que a taxa de diagnóstico de sarcoidose nos estádios I e II através da aspiração transbrônquica de linfonodo guiada por ultrassom endobrônquico foi bem maior quando comparada à BTB (estádios I e II, respectivamente, de 97% e 88% vs. 31% e 50%), corroborando o resultado de outro estudo prospectivo menor.^(25,26) Apesar de esse método diagnóstico ainda estar limitado a poucas instituições, no futuro ele ocupará um lugar central na investigação diagnóstica de indivíduos com aumento de linfonodos intratorácicos e suspeita

de sarcoidose. Em um estudo, 7 de 40 casos com suspeita de sarcoidose tiveram diagnóstico final de tuberculose, o que levanta a questão da inacurácia do diagnóstico clínico-radiográfico de sarcoidose em indivíduos com apresentação isolada de adenomegalia intratorácica, principalmente em regiões onde a prevalência de tuberculose e de outras moléstias infecciosas, como HIV e micoses, é alta.⁽²⁶⁾ Nesses casos, o paciente deve ser acompanhado de perto, sem tratamento, e, na vigência de sintomas e deterioração clínica, deve-se retirar uma amostra de tecido para biópsia através do método menos invasivo disponível (BTB ou ultrassom endoscópico, se disponível).

A biópsia pulmonar cirúrgica deve ser reservada para casos selecionados, quando se esgotaram todas as outras possibilidades de investigação diagnóstica de sarcoidose pulmonar e quando não existe outro sítio de envolvimento extrapulmonar com melhor acessibilidade cirúrgica.

A enzima conversora da angiotensina (ECA), utilizada no contexto clínico-radiográfico, pode ser útil na composição diagnóstica, junto com outros achados, assim como no acompanhamento da doença. Valores de três vezes o limite superior do normal são muito sugestivos do diagnóstico de sarcoidose.^(3,27) O teste apresenta alta especificidade (aproximadamente 90%); no entanto, a sua sensibilidade varia de 60-80%.

A *positron emission tomography* (PET, tomografia por emissão de pósitrons) com 18F fluorodesoxiglicose ajuda a caracterizar a natureza sistêmica da sarcoidose, tendo o potencial de detectar sítios de inflamação granulomatosa ativa, que podem ser utilizados para biópsia posteriormente. A imagem por ressonância nuclear magnética (RNM) está indicada na suspeita de neurosarcoidose, envolvimento cardíaco ou envolvimento muscular periférico.⁽²⁸⁾

Histologia

Os granulomas da sarcoidose são compactos ou organizados, bem formados, de aparência uniforme, coalescentes e constituídos por aglomerados nodulares de células epitelioides, sem necrose caseosa. Os granulomas ocasionalmente podem exibir necrose ou degeneração fibrinoide central, geralmente de mínima a moderada intensidade. As células gigantes, também observadas na sarcoidose, são do tipo Langerhans ou corpo estranho, resultando da fusão de células epitelioides em resposta ao estímulo por linfocinas. As células

gigantes podem conter inclusões citoplasmáticas, como corpos asteroides e de Schaumann. Ambos são inespecíficos, apesar de o último ser mais comumente encontrado na sarcoidose que o primeiro.⁽²⁹⁻³¹⁾

Os granulomas distribuem-se nos pulmões junto ao tecido linfático, em localização perivascular, peribrônquica/peribronquiolar, subpleural e nos septos interlobulares; raramente, os granulomas podem ser encontrados também nos espaços alveolares.⁽³¹⁾ Na TCAR de tórax, nódulos situados nessas localizações são altamente sugestivos de sarcoidose. A distribuição peribrônquica e peribronquiolar explica o alto rendimento da BTB.

Os granulomas podem regredir (espontaneamente ou após o tratamento) ou, eventualmente, evoluir para fibrose. As razões para a doença progredir para formas crônicas e fibrose do órgão não são claras, mas a perda do mecanismo de apoptose e da resposta regulatória ou a persistência do estímulo antigênico podem estar envolvidas nesse processo.⁽³²⁾

Apresentação clínica

A apresentação clínica e o prognóstico da doença diferem entre grupos étnicos e raciais, sendo que indivíduos de raça negra apresentam formas mais graves da doença. A apresentação inicial é bastante variável, sendo influenciada pela etnia, sexo e idade do paciente. As mulheres geralmente são mais velhas que os homens na fase de apresentação da doença e apresentam maior prevalência de envolvimento ocular, neurológico e eritema nodoso, enquanto os homens mais comumente apresentam hipercalcemia. Indivíduos negros têm mais frequentemente lesões cutâneas (com exceção do eritema nodoso), envolvimento ocular, hepático, de medula óssea e dos linfonodos extratorácicos.^(7,33-39)

Achados radiológicos na ausência de sintomas são observados em 30-60% dos casos.

Sintomas pulmonares, como desconforto torácico, tosse, sibilos e dispneia, são os mais encontrados. Escarros hemáticos, estertores em velcro e baqueteamento digital são raros. Achados sistêmicos, como febre, sudorese noturna, astenia e perda de peso, ocorrem em aproximadamente 40% dos pacientes.

Mais de 30% dos pacientes apresentam envolvimento extrapulmonar. A sarcoidose extrapulmonar pode afetar qualquer órgão e

geralmente vem associada ao envolvimento pulmonar.⁽³⁷⁾

Envolvimento extrapulmonar

Pele

Lesões de pele estão presentes em 10-25% dos casos e geralmente mostram granulomas não caseosos (lesões específicas). O eritema nodoso é a lesão cutânea mais comum na sarcoidose, apresentando-se como nódulos dolorosos, geralmente nas extremidades; porém, o estudo anatomopatológico dessa lesão não revela a presença de granulomas (lesão inespecífica). As lesões cutâneas específicas compreendem máculas, pápulas, placas, despigmentações, hiperpigmentações, nódulos subcutâneos, eritrodermia, alopecia, lúpus pérmio e infiltrações em cicatriz ou em tatuagens. Lúpus pérmio é uma lesão altamente característica da sarcoidose, podendo vir associado a lesões pulmonares e do trato respiratório superior ou a cistos ósseos.⁽³⁸⁾

Olhos

Lesões oculares são observadas em 10-20% dos pacientes na maioria das séries; porém, nos japoneses, a prevalência do envolvimento é bem maior em comparação a nos americanos (55% vs. 12%). Qualquer estrutura dos olhos pode estar comprometida. A uveíte anterior, no entanto, é a lesão mais comum, podendo preceder por vários anos outros achados de sarcoidose. Todo paciente com diagnóstico recente de sarcoidose deve, portanto, ser avaliado por um oftalmologista experiente.^(33,39)

Sistema linfático

As cadeias ganglionares mais comumente afetadas são as cadeias cervical, axilar, epitrocLEAR e inguinal. Geralmente, a adenomegalia é discreta, indolor e móvel. A adenomegalia cervical pode, no entanto, atingir grande volume. A esplenomegalia frequentemente é mínima e silenciosa, mas pode causar sensação de pressão no abdome, anemia, leucopenia e trombocitopenia.^(33,37,39)

Fígado

O acometimento hepático é geralmente assintomático, mas granulomas podem ser encontrados na biópsia hepática em até 80%

dos casos. Os testes de função hepática são anormais em aproximadamente um terço dos pacientes, sendo a elevação da fosfatase alcalina a anormalidade mais frequente. A hepatomegalia é vista somente em 5-10% dos pacientes. A TC ou RNM do fígado pode revelar hepatomegalia ou múltiplos nódulos.^(33,39)

Metabolismo do cálcio e rins

O distúrbio no metabolismo do cálcio ocorre por estímulo da produção da 1,25-di-hidroxitamina D (calcitriol) pelos macrófagos alveolares ativadas e granulomas. Hipercalcemia e hipercalcúria ocorrem em 5% e 10% dos casos, respectivamente. A insuficiência renal geralmente decorre das alterações no metabolismo do cálcio, com resultante nefrocalcinose ou nefrolitíase. A nefrite granulomatosa é uma apresentação rara.^(33,37,39)

Sangue

Alterações hematológicas são comuns, mas usualmente são leves e resolvem à medida que a doença regride. Linfopenia sanguínea ocorre em 30-50% dos pacientes com doença ativa, leucopenia em 10-40% desses, e anemia em 4-20%.^(37,39)

Coração

Na maioria das vezes, os achados decorrem de arritmias ou disfunção ventricular esquerda. O eletrocardiograma (ECG) pode revelar bloqueio átrio-ventricular e bloqueio de ramo (principalmente do ramo direito). O Holter de 24 h sugere envolvimento cardíaco quando mostra batimentos ventriculares prematuros (> 10 por hora), taquicardia supraventricular (> 3 batimentos) e/ou taquicardia ventricular (sustentada ou não sustentada). No ecocardiograma, várias alterações podem ser observadas: disfunção ventricular (fração

de ejeção < 45%), anormalidades segmentares (em dois ou mais locais) e disfunção diastólica inapropriada para a idade do paciente. O ECG, Holter de 24 h e ecocardiograma devem ser feitos como rotina em todos os pacientes na época do diagnóstico. Pacientes com palpitações, síncope, dor torácica ou sinais de insuficiência cardíaca devem ser submetidos a uma avaliação cardíaca mais detalhada, incluindo RNM ou PET. Nos pacientes com diagnóstico definitivo de sarcoidose, o padrão de realce após injeção de gadolínio e intensidade do sinal em T2 na imagem por RNM podem diferenciar a sarcoidose cardíaca da fibrose isquêmica. Aumentos ou reduções na atividade metabólica cardíaca nas imagens obtidas por PET após injeção de 18F fluorodesoxiglicose podem ajudar a identificar lesões secundárias à sarcoidose. Ambos os exames, PET e RNM, podem ser utilizados para monitorar a doença cardíaca e a resposta à terapia.⁽⁴⁰⁾

Outros órgãos

Qualquer órgão ou sistema pode ser afetado pelas lesões granulomatosas características da sarcoidose.

Envolvimento pulmonar

O envolvimento pulmonar e dos linfonodos intratorácicos ocorre em mais de 90% dos casos. O estadiamento radiográfico definido por Scadding baseia-se nas alterações observadas na radiografia simples de tórax (Tabela 1).⁽⁴¹⁾ A remissão espontânea ocorre em até metade dos pacientes, geralmente nos primeiros seis meses, e varia de acordo com o estágio radiográfico.⁽³⁾

Radiografia simples do tórax

As alterações podem ser localizadas ou difusas e tendem a ser simétricas, comprometendo

Tabela 1 – Prognóstico da sarcoidose de acordo com a classificação de Scadding.^a

Estádio	Radiograma simples de tórax	Possibilidade de remissão espontânea, %
0	Exame normal, sendo a doença evidenciada em pelo menos dois outros órgãos extrapulmonares	Depende dos órgãos envolvidos
I	Adenomegalia hilar/mediastinal	55-90
II	Adenomegalia hilar/mediastinal e lesões no parênquima pulmonar	40-70
III	Lesões no parênquima pulmonar (sem adenomegalias, sem fibrose)	10-30
IV	Sinais de fibrose no parênquima pulmonar	0-5 (melhora parcial)

^aModificado de Scadding.⁽⁴¹⁾

preferencialmente as zonas superiores e médias dos pulmões. Opacidades reticulares, retículo-nodulares e alveolares focais são os achados mais comuns na radiografia de tórax. Áreas confluentes de consolidação e nódulos bem circunscritos podem ser vistos. Na fase de fibrose, vários achados são descritos: perda do volume pulmonar (principalmente dos lobos superiores), bandas parenquimatosas, retração dos hilos, distorção da arquitetura pulmonar, bronquiectasias, faveolamento e/ou bolhas.⁽³⁶⁾

TCAR de tórax

Os achados mais característicos da doença incluem linfonodomegalia hilar/mediastinal, opacidades nodulares/micronodulares, linhas septais (e não septais) e opacidades nodulares confluentes com broncogramas aéreos. As alterações apresentam predileção para as zonas superiores e médias dos pulmões, com distribuição perilinfática, nas regiões axiais e subpleurais. Com a progressão da doença, vários achados tomográficos podem ser observados: distorção da arquitetura pulmonar, retração hilar, bandas parenquimatosas, bronquiectasias, cistos e bolhas. Eventualmente, outros achados, como consolidações, extensas áreas em vidro fosco e micronódulos ou nódulos grandes simulando metástases podem ser observados.⁽³⁶⁾ Em um estudo, o aprisionamento aéreo à expiração foi o achado tomográfico mais frequente em indivíduos com sarcoidose (95% dos casos).⁽⁴²⁾

Função pulmonar

Na sarcoidose, a espirometria pode ser normal ou evidenciar qualquer tipo de distúrbio ventilatório. As anormalidades nos testes de função pulmonar são mais frequentes nos estádios II, III e IV (40-70% dos pacientes), mas podem ocorrer em até 20% dos casos que não apresentam infiltrados radiográficos. Não obstante, mesmo na vigência de extensas alterações no parênquima pulmonar, 30-50% dos casos podem apresentar testes de função pulmonar normais. Além do distúrbio ventilatório restritivo, o envolvimento e a distorção das vias aéreas resultam frequentemente em obstrução ao fluxo aéreo. A prevalência de ambos os distúrbios ventilatórios na espirometria varia em diferentes séries da literatura: o distúrbio ventilatório restritivo foi documentado em 6-100% dos casos, enquanto o

distúrbio ventilatório obstrutivo foi relatado em 4-67% dos casos.⁽⁴³⁾ Nas fases mais avançadas da doença, as diminuições da CVF e da DLCO são mais comumente observadas. A distribuição preferencial dos granulomas no compartimento linfático pode explicar a preservação da troca gasosa (em repouso e mesmo após exercício) na maioria dos casos.⁽³⁶⁾

Na avaliação inicial de todos os pacientes com sarcoidose, a função pulmonar completa (incluindo espirometria, medida da DLCO e avaliação da troca gasosa após o exercício) deve ser obtida.

Um estudo recente sugeriu que mudanças na extensão das lesões do parênquima pulmonar vistas à radiografia simples de tórax são mais expressivas que as mudanças nos estádios, sendo também mais fortemente associadas a variações da CVF, VEF₁ e DLCO.⁽⁴⁴⁾ A CVF parece ser o melhor índice para monitorar a evolução da doença do que a DLCO e outros parâmetros de troca gasosa.⁽⁴⁵⁾ Naqueles casos onde existe discordância entre as mudanças na extensão radiográfica das lesões pulmonares (e sintomas pulmonares) e medidas da CVF e/ou VEF₁, a avaliação da difusão pulmonar pode ter um papel mais importante.⁽⁴⁴⁾

O Quadro 1 resume os exames que devem ser solicitados após a confirmação do diagnóstico de sarcoidose.

Sarcoidose e hipertensão arterial pulmonar

Apesar de comumente vir associada à fibrose pulmonar, a hipertensão arterial pulmonar (HAP) pode ocorrer em qualquer estágio da doença. O envolvimento da circulação pulmonar resulta em altas taxas de morbidade e mortalidade, sendo a taxa de sobrevivência de indivíduos com sarcoidose e HAP muito abaixo daquela de indivíduos com sarcoidose sem HAP (59% vs. 96%).⁽⁴⁶⁾ Aproximadamente 75% dos indivíduos com sarcoidose encaminhados para transplante pulmonar apresentam HAP.⁽⁴⁷⁾

Marcadores de atividade na sarcoidose

Nenhum marcador é suficientemente sensível e específico para o diagnóstico e seguimento de indivíduos com sarcoidose. A fenotipagem dos linfócitos a partir da LBA (razão CD4/CD8) é o marcador que reúne as melhores qualidades para avaliar a atividade da doença.

Quadro 1 – Protocolo de avaliação dos pacientes com diagnóstico recente de sarcoidose.^a

História: sintomas, exposição ocupacional e ambiental
Exame físico detalhado
Radiografia simples e TCAR do tórax
Função pulmonar: espirometria, DLCO e troca gasosa após exercício
Hemograma completo
Bioquímica sanguínea: cálcio sérico, enzimas hepáticas, ureia e creatinina
Urina I
Urina de 24 h: calciúria
Imunoelektroforese de proteínas
Avaliação cardíaca: ECG, Holter de 24 h e ecocardiograma
Exame oftalmológico
PPD

^aModificado de Statement on sarcoidosis.⁽³⁾

A dosagem de ECA é o marcador mais disponível em nosso meio. A ECA está elevada em 80% dos casos de doença aguda e em 20% dos casos de doença crônica. Seus níveis são influenciados por polimorfismos genéticos. A ECA deve ser avaliada conjuntamente com outros parâmetros indicadores de atividade da doença.

As imagens obtidas por PET associada a 18F fluordesoxiglicose podem ser utilizadas para monitorar a resposta ao tratamento em pacientes com sarcoidose pulmonar e/ou extrapulmonar. A avaliação da atividade da doença em indivíduos com sarcoidose pulmonar fibrosante extensa pode ser um desafio; nesses casos, as imagens do parênquima obtidas por PET podem fazer a diferenciação entre doença crônica residual ou fibrose ativa.⁽⁴⁸⁾

Até o momento, o método mais amplamente usado para avaliar a atividade da sarcoidose é a combinação de dados clínicos, marcadores sorológicos e resultados de função pulmonar e de exames de imagem, tanto na sarcoidose pulmonar como na extrapulmonar (conforme a necessidade de cada caso).⁽³⁾

Prognóstico e tratamento

A mortalidade geral da sarcoidose varia de 1-5% e ocorre usualmente por causa respiratória, cardíaca ou envolvimento do sistema nervoso central (SNC). Indivíduos com sarcoidose pulmonar fibrosante apresentam sobrevida significativamente menor em relação à população geral, sendo que, em 75% dos casos, as mortes estão diretamente associadas a causas respiratórias.

O prognóstico da sarcoidose é extremamente variável. Enquanto, em alguns casos, a doença apresenta resolução espontânea, em outros, a doença pode evoluir para fibrose irreversível e morte. Portanto, a terapia não é indicada em todos os casos. Em 60-70% dos pacientes, há boa evolução clínica, enquanto 30-40% desses necessitam de tratamento crônico e podem ter evolução ruim.^(3,49) A distinção entre os diferentes grupos na avaliação inicial do paciente pode ser extremamente difícil na prática diária.

A realização de estudos de tratamento na sarcoidose é prejudicada porque a doença apresenta remissões espontâneas e porque, em pacientes com disfunção pulmonar grave, existe um consenso da necessidade de tratamento. Devido aos seus efeitos adversos, o uso rotineiro de corticosteroide sistêmico em pacientes minimamente sintomáticos ou assintomáticos deve ser desencorajado.

Séries clássicas de literatura têm mostrado que, no estadiamento da sarcoidose, a observação de determinados achados pode ajudar a prever o curso da doença.^(50,51) Alguns dados são indicativos de bom prognóstico na sarcoidose: doença com < 2 anos de duração; adenopatia hilar isolada (estádio I); paralisia isolada do VII par; edema periarticular; e ausência de sintomas. Outros achados indicam evolução crônica e pior prognóstico: presença de obstrução ao fluxo aéreo na espirometria, dispnéia persistente, fibrose pulmonar (estádio IV), envolvimento do SNC, lesões cutâneas específicas, miocardiopatia com insuficiência cardíaca, nefrolitíase e cistos ósseos.

O eritema nodoso em caucasianos se associa com uma elevada taxa de resolução espontânea. A síndrome de Löfgren (eritema nodoso, adenopatia hilar bilateral e artrite periarticular

das extremidades inferiores) tem boa evolução em 80% dos casos. A uveíte anterior é também uma forma frequentemente autolimitada de doença ocular. Já a uveíte posterior ou a panuveíte se associam com doença crônica, às vezes refratária ao uso de corticosteroide. A sarcoidose neurológica e a sarcoidose cardíaca apresentam maior taxa de mortalidade (10-15%), indicando doença crônica e necessidade de tratamento contínuo.

A hipercalcemia pode ter boa resposta com a instituição da terapêutica. Entretanto, quando persistente e acompanhada de hipercalcúria e nefrolitíase, associa-se com doença crônica, podendo evoluir para insuficiência renal.⁽³⁾

A presença de dispneia moderada ou acentuada na apresentação inicial, presença de disfunção pulmonar na espirometria, especialmente obstrução ao fluxo aéreo, alteração da DLCO e fibrose pulmonar são indicativos de curso crônico e pior prognóstico.^(51,52)

Um estudo recente no Brasil identificou quatro fenótipos clínicos da sarcoidose através de análise fatorial: um fenótipo de doença aguda autolimitada e três relacionados a formas crônicas – fibrose pulmonar residual relevante (ocupando mais de um terço da área de um pulmão), limitação ao fluxo aéreo residual e recaída. A fibrose relevante foi mais comum naqueles indivíduos com menor CVF e estádios radiográficos mais avançados na apresentação inicial da doença; a limitação ao fluxo aéreo residual foi mais comum em pacientes com obstrução na espirometria inicial, correlacionando-se com doença crônica e fibrose pulmonar; a recaída foi mais frequente em casos com envolvimento extrapulmonar e pior grau de dispneia. Indivíduos que exibiram apresentação aguda da doença tiveram melhor prognóstico e menor probabilidade de evolução para fibrose pulmonar.⁽¹⁰⁾ A definição de fenótipos clínicos é interessante, pois permite a identificação mais acurada de biomarcadores genéticos, imunológicos e patológicos, o que pode levar ao desenvolvimento de terapêuticas mais específicas, seguras e efetivas – uma perspectiva para indivíduos com formas crônicas recidivantes e dificuldade de desmame do corticosteroide.

Existem várias estratégias terapêuticas na sarcoidose. As opções variam desde acompanhar o paciente sem tratamento, o uso de corticosteroides em suas diversas apresentações até o uso de agentes biológicos, agentes citotóxicos e imunomoduladores. Um guia para orientar

o tratamento na sarcoidose baseia-se na duração da doença, avaliação de sintomas, incapacidade funcional, estágio radiográfico e sítio de envolvimento sistêmico. Pacientes assintomáticos com sarcoidose estágio I, com ou sem eritema nodoso, e testes de função pulmonar normais não devem ser tratados. Indivíduos com sarcoidose em estágio II ou III, portadores de sintomas respiratórios e com alteração nos testes de função pulmonar respondem ao tratamento com corticosteroide sistêmico.^(53,54)

Corticosteroides

Os corticosteroides são as drogas de escolha no tratamento da sarcoidose. Prednisona e prednisolona são as substâncias mais utilizadas. Antes da instituição terapêutica, devemos fazer algumas considerações: a sarcoidose possui altas taxas de remissões espontâneas; o corticosteroide tem o potencial de induzir recaídas; e o uso prolongado da medicação pode levar a sérios efeitos colaterais. Como a história natural da doença é bastante variável, é difícil prever seu curso e prognóstico. A opção de observação antes de tratar deve ser considerada em muitos casos; entretanto, o envolvimento de órgãos vitais, como o acometimento ocular não responsivo a tratamento tópico, doença neurológica, doença miocárdica, hipercalcemia ou outro envolvimento orgânico significativo são indicações para tratamento, o qual não deve ser postergado.

Os corticosteroides têm boa ação nas manifestações sintomáticas da enfermidade e também têm efeito a longo prazo, com melhora nos sintomas, na função pulmonar e nos achados radiográficos, especialmente nos estádios II e III, nos quais há melhora no prognóstico em cinco anos.^(55,56) Uma meta-análise realizada em 2002 e posteriormente atualizada evidenciou benefícios do uso de corticosteroides na sarcoidose, apesar dos efeitos adversos frequentes.^(57,58)

Quanto ao envolvimento torácico, uma revisão sistemática concluiu que pacientes com sarcoidose estágio I, com ou sem eritema nodoso, nenhuma dispneia e função pulmonar normal (espirometria e medida da DLCO) não necessitam de tratamento com corticosteroides. Pacientes sintomáticos com lesões pulmonares em estágio II ou III e função pulmonar alterada respondem ao tratamento com corticosteroides orais. Pacientes com doença recente respondem melhor que aqueles com sarcoidose presente por mais de dois anos. No

entanto, ainda persistem controvérsias quanto à duração do tratamento da doença e quanto à utilização de marcadores de atividade para tomar essas decisões.^(54,59)

As principais indicações de tratamento na sarcoidose encontram-se listadas no Quadro 2.

Não existem estudos de dose-resposta com os corticosteroides orais na sarcoidose. Na sarcoidose pulmonar, uma diretriz de 1999 sugeriu que a dose inicial de prednisolona (ou equivalente) seja de 20-40 mg/dia, diariamente ou em dias alternados, por um período de 1-3 meses, com posterior reavaliação.⁽³⁾ Nos indivíduos respondedores, orienta-se uma redução gradual até dose de 5-10 mg/dia, mantendo-se o tratamento por 12 meses, no mínimo. Em alguns pacientes, pode ser melhor continuar o tratamento por um mínimo de dois anos para prevenir recaídas. Doses elevadas (1 mg/kg ao dia) são tradicionalmente reservadas para casos graves, com risco de vida ou prejuízo de função vital (sarcoidose cardíaca, neurológica ou ocular grave). Na sarcoidose cardíaca, um estudo não mostrou diferença na sobrevida entre pacientes tratados com dose diária maior ou igual a 40 mg de prednisona e aqueles tratados com dose de 30 mg ou menos.⁽⁶⁰⁾ O uso do corticosteroide em dias alternados é tão efetivo quanto o tratamento diário.⁽⁶¹⁾ A ausência de melhora após três meses deve sugerir a presença de doença em fase fibrótica irreversível, aderência pobre ao esquema terapêutico, dosagem inadequada, resistência ao tratamento ou mesmo outro diagnóstico.

A massa óssea é menor nos indivíduos portadores de sarcoidose, sendo a sua perda agravada pelo uso de corticosteroides.^(62,63) O uso de suplementação de cálcio e de vitamina D na sarcoidose é complicado pelo encontro de níveis elevados de vitamina D3 endógena, e seu uso poderia resultar em hipercalcemia ou hipercalcúria. O uso de bifosfonatos é recomendado para todos os pacientes com sarcoidose tratados com corticosteroides sistêmicos por mais de três meses, independentemente dos valores encontrados na densitometria óssea inicial.⁽⁶⁴⁾ Formulações semanais são preferidas (alendronato, 35 mg/semana para prevenção ou 70 mg/semana para tratamento; ou risedronato, 35 mg/semana para prevenção ou tratamento). O valor do alendronato na prevenção da osteoporose induzida por corticosteroide foi examinado em um estudo com 43 pacientes com sarcoidose não tratados previamente.⁽⁶⁵⁾ Ao final de 12 meses, a densidade óssea caiu 4,5% no grupo placebo e 0,8% no grupo que recebeu alendronato ($p < 0,01$). Exercícios são aconselháveis. A perda óssea deve ser avaliada anualmente.

Recaídas da enfermidade são relativamente frequentes. A maioria ocorre até 6 meses após a interrupção do uso de corticosteroide sistêmico, porém 20% das recaídas ocorrem após um ano. Recaídas com a retirada do tratamento são observadas em dois terços dos pacientes que necessitam da medicação por cinco anos ou mais.⁽⁵⁰⁾ Em um terço dos casos, as recaídas ocorrem em um sítio diferente do local de apresentação

Quadro 2 – Principais indicações terapêuticas na sarcoidose.^a

Dispneia com limitação de atividades
Lesões desfigurantes de pele
Sintomas sistêmicos com prejuízo na qualidade de vida (febre, fadiga e perda peso)
Doença parenquimatosa com disfunção relevante (CVF < 70%, razão VEF ₁ /CVF < 60%, DLCO < 60% ou SpO ₂ < 90% em repouso ou após o exercício)
Presença de alteração radiográfica importante, especialmente se progressiva
Piora funcional, indicada por perda da CVF ≥ 10% ou da DLCO ≥ 15% nos últimos 6-12 meses
Sarcoidose cardíaca
Sarcoidose do sistema nervoso central
Doença ocular não controlada com tratamento tópico
Hipercalcemia acentuada (cálcio sérico ≥ 12 mg/dL)
Hipercalcúria persistente, especialmente se associada a nefrocalcinose e disfunção renal
Nefrite intersticial granulomatosa
Envolvimento hepático grave, como colestase intra-hepática, hipertensão portal e/ou falência hepática
Envolvimento de medula óssea caracterizado por pancitopenia

^aModificado de Baughman et al.⁽⁶³⁾

inicial. Após três anos, a probabilidade de recaída é muito baixa, e os pacientes podem receber alta ambulatorial.⁽⁶⁶⁾

Corticosteroides inalatórios

A efetividade do uso dos corticosteroides inalatórios na sarcoidose carece de definição. Um efeito funcional foi observado em um estudo, porém não foi comprovado em outro.^(67,68) Outro estudo recomenda seu uso em substituição à prednisona quando doses ≤ 10 mg são mantidas.⁽⁶⁹⁾ No consenso da *British Thoracic Society* sobre doenças pulmonares intersticiais, os resultados dos estudos sobre o uso dos corticosteroides inalatórios na sarcoidose são inconclusivos.⁽⁷⁰⁾ Os corticosteroides inalatórios podem ser considerados em situações específicas: pacientes com tosse proeminente, com sintomas indicativos de hiper-reatividade brônquica ou na presença de obstrução ao fluxo aéreo na espirometria.

Tratamento da sarcoidose extrapulmonar

Em pacientes com sarcoidose cardíaca e arritmias intratáveis, um desfibrilador/cardioversor automático deve ser implantado, pois existem relatos de casos fatais na vigência de tratamento farmacológico somente.^(71,72) A sarcoidose cardíaca recai em 25-75% dos pacientes, mesmo com o uso de corticosteroides sistêmicos, devendo-se considerar o tratamento contínuo ou por longo prazo.⁽⁷³⁾ Dada a toxicidade cumulativa associada com uso crônico de corticosteroides, agentes poupadores (metotrexato ou azatioprina) devem ser adicionados. Em alguns pacientes, combinações de corticosteroides, agentes imunossupressores e agentes antiarrítmicos podem ser necessários. Recaídas da sarcoidose cardíaca também requerem tratamento com corticosteroides sistêmicos, imunossupressores e/ou agentes citotóxicos.

Indivíduos com neurosarcoidose podem ter evolução devastadora e, inclusive, fatal. A paralisia facial, a manifestação mais comum, frequentemente melhora espontaneamente num período de meses. As manifestações mais graves demandam tratamento imediato. Embora não existam estudos randomizados, o uso de corticosteroides resulta em melhora em 20-90% dos casos. Na sarcoidose do SNC não fulminante, o tratamento inicial deve ser com prednisona 1 mg/kg ao dia por 2-4 semanas, com redução gradual. Para casos mais graves ou refratários ao

uso dos corticosteroides sistêmicos, pode-se iniciar pulso de metilprednisolona e/ou ciclofosfamida.^(74,75) Alguma resposta foi demonstrada com o uso de infliximabe no tratamento de 4 pacientes não respondedores a corticosteroide sistêmico e ciclofosfamida.^(76,77)

A sarcoidose cutânea com lesões ulcerativas ou deformantes (exemplo, lúpus pérmio) necessita, com frequência, de tratamento com outras drogas além dos corticosteroides sistêmicos, como agentes antimaláricos, imunossupressores ou agentes biológicos (anti-TNF- α), ou mesmo talidomida.⁽⁷⁸⁾ Tais drogas, embora de segunda linha, podem ser usadas isoladamente em casos resistentes aos corticosteroides ou em pacientes incapazes de tolerar o uso de corticosteroides sistêmicos. Corticosteroides tópicos potentes (por exemplo, clobetasol) ou injeções intralesionais repetidas de triancinolona (3-10 mg/mL) podem ser suficientes na doença cutânea limitada.⁽⁷⁹⁻⁸¹⁾

Tratamentos não esteroides na sarcoidose

Aproximadamente um terço dos pacientes com sarcoidose necessita de tratamento por mais de dois anos após o diagnóstico. A prednisona continua o medicamento de primeira escolha; porém, quando a dose de manutenção necessária para o controle da enfermidade é superior a 10 mg e/ou existem efeitos colaterais importantes, agentes alternativos devem ser prescritos. Esses incluem metotrexato, azatioprina, leflunomida, micofenolato, ciclofosfamida, inibidores do TNF- α , talidomida e antimaláricos.

Metotrexato

O metotrexato é o fármaco mais utilizado na sarcoidose refratária aos corticosteroides ou em pacientes com importantes efeitos colaterais aos corticosteroides sistêmicos.⁽⁸²⁻⁸⁴⁾ É usado como agente isolado ou como poupador de corticosteroide.⁽⁸⁴⁾ A dose usual é de 10-15 mg/ semana. Seu efeito, entretanto, só é observado após seis meses, o que limita seu uso como droga única na doença aguda e frequentemente pode haver recaídas com a sua suspensão, especialmente no caso de lesões cutâneas.

Os efeitos colaterais mais comumente observados com o metotrexato incluem estomatite ulcerativa, leucopenia, náuseas e desconforto abdominal, que podem ser minimizados pelo uso de ácido fólico, 1 mg/dia.⁽⁸⁵⁾ Esses efeitos ocorrem

em 3-15% dos casos, sendo dose-dependentes e raramente graves. A hepatotoxicidade irreversível é a complicação mais preocupante. Fatores de risco incluem doença hepática pré-existente, diabetes mellitus, uso excessivo de álcool, obesidade, dose cumulativa acima de 5 g e insuficiência renal. A toxicidade hepática é dose-cumulativa, e o tratamento com metotrexato deve ser reavaliado após cada dose cumulativa de 1,0-1,5 g. O diagnóstico pode ser difícil pelo possível acometimento hepático pela sarcoidose. Nos casos nos quais não existe uma explicação alternativa para a elevação das transaminases, o metotrexato deve ser suspenso. Se houver recaída da enfermidade, uma biópsia hepática deve ser realizada para avaliar o uso seguro da droga.⁽⁸²⁾ O metotrexato pode causar efeitos sobre a medula óssea, de modo que hemograma completo, incluindo contagem de plaquetas, deve ser realizado a cada 4-8 semanas. Em indivíduos com sarcoidose tratados com metotrexato, lesões pulmonares secundárias ao uso desse fármaco não foram descritas.

Antimaláricos

Os antimaláricos são drogas anti-inflamatórias que agem através da inibição da liberação de citocinas (TNF e outras) pelos macrófagos. O efeito na liberação de citocinas é dose-dependente, de modo que as drogas têm mais atividade onde existe concentração aumentada, como ocorre na pele. Os antimaláricos são mais usados no tratamento da sarcoidose de pele e do pulmão. As drogas mais usadas são a cloroquina e a hidroxicloroquina, sendo a primeira ligeiramente mais efetiva e a segunda menos tóxica. Na sarcoidose pulmonar, o uso de antimaláricos tanto mostrou resposta favorável quanto nula.^(86,87)

As lesões cutâneas crônicas geralmente retornam com a suspensão da droga. A toxicidade ocular é mais frequente com o uso da cloroquina e com a utilização de doses mais elevadas, devendo ser monitorada a cada seis meses. As doses habituais prescritas variam de 250-500 mg/dia para a cloroquina (4 mg/kg) e de 200-400 mg/dia para a hidroxicloroquina (6,5 mg/kg).

Talidomida

A talidomida possui atividade anti-TNF e contra outras citocinas, apresentando efetividade

maior na sarcoidose cutânea crônica e papel menos relevante na sarcoidose pulmonar. Sua toxicidade parece ser dose-dependente e inclui sonolência, obstipação e neuropatia periférica. A medicação não deve ser prescrita para mulheres em idade fértil. A dose varia de 50-200 mg por via oral, à noite.^(88,89)

Agentes anti-TNF

Os agentes que bloqueiam o TNF incluem etanercepte, antagonista dos receptores, e infliximabe e adalimumabe, que são anticorpos monoclonais. O etanercepte mostrou-se ineficaz na sarcoidose, e mais estudos são necessários com o adalimumabe.⁽⁹⁰⁾ O infliximabe é um anticorpo monoclonal quimérico contra TNF- α . Estudos têm demonstrado benefícios com o uso do infliximabe na sarcoidose pulmonar crônica, com ganhos estatisticamente significantes de 2,5-6,0% na CVF, especialmente naqueles com menor CVF.^(91,92) O infliximabe também tem sido relatado como efetivo no manejo de manifestações neurológicas, doença cutânea crônica, tal como lúpus pérmio, e doença ocular refratária.^(76,81,93) A droga é utilizada na dose de 3-5 mg/kg, administrada por via intravenosa nas semanas 0, 2, 6, 12, 18 e 24. A eficácia é aparente, em geral, dentro de seis semanas do início do tratamento. Mesmo em pacientes com doença crônica, a melhora na radiografia simples e na TC pode ocorrer rapidamente. Entretanto, o recrudescimento da enfermidade ocorre em altas taxas (> 80%) com a interrupção da droga, sendo a metade nos três primeiros meses.⁽⁹⁴⁾ Existe um risco aumentado de desenvolvimento de tuberculose e de neoplasias com o uso de drogas anti-TNF.^(95,96)

Fatores associados com uma maior resposta à terapia anti-TNF são citados abaixo:

- CVF baixa
- Dispneia importante
- Qualidade de vida prejudicada
- Doença crônica
- Doença extrapulmonar refratária

Azatioprina

A eficácia terapêutica da azatioprina na sarcoidose é variável, sendo observadas taxas de resposta de 18-100%.⁽⁹⁷⁻⁹⁹⁾ A toxicidade é semelhante à do metotrexato, podendo ocorrer náuseas e leucopenia. Pacientes deficientes da enzima tiopurina metiltransferase, que metaboliza

a azatioprina, podem ter neutropenia grave após o uso desse fármaco. Deve-se iniciar o tratamento com doses de 50 mg/dia, elevando-se 2,5 mg/kg a cada duas semanas, até a dose máxima de 200 mg/dia. O hemograma deve ser monitorado como rotina, principalmente após cada incremento da dose.

Leflunomida

Na sarcoidose, a leflunomida tem eficácia semelhante ao metotrexato, com menor taxa de toxicidade pulmonar.⁽¹⁰⁰⁾ Como na artrite reumatoide, a leflunomida possui ação sinérgica com o metotrexato, e os dois fármacos podem ser associados. A dose usual de leflunomida é de 20 mg/dia. Testes de função hepática devem ser realizados a cada 2-3 meses.

Existem poucos relatos do uso da leflunomida na sarcoidose.^(100,101) Em uma série, a droga foi efetiva em 25 de 32 pacientes tratados.⁽¹⁰¹⁾ A taxa de resposta da doença ocular e pulmonar foi semelhante: 82% e 75%, respectivamente. Em 15 pacientes de um estudo, a leflunomida foi associada ao metotrexato,⁽¹⁰¹⁾ sendo que 12 dos 15 (80%) responderam a essa combinação, após falha com o uso isolado do metotrexato.

Ciclofosfamida

Este potente agente citotóxico pode ser efetivo no tratamento da neurosarcoidose refratária, especialmente em forma de pulsoterapia, o que reduz a sua toxicidade.⁽¹⁰²⁾ Complicações maiores incluem neutropenia, náuseas, cistite hemorrágica e risco aumentado de neoplasias.

Gravidez

Talidomida, metotrexato e infliximabe são contraindicados na gravidez. O metotrexato deve ser suspenso seis meses antes da data da gravidez planejada. Prednisona e azatioprina podem ser continuadas.

Fadiga

A fadiga é uma queixa comum na sarcoidose. Um estudo duplo-cego cruzado com o uso de metilfenidato em pacientes com sarcoidose mostrou uma redução significativa da fadiga.⁽¹⁰³⁾ O mesmo grupo relatou efeito semelhante com a modafinila.⁽¹⁰⁴⁾

Recomendações

- O diagnóstico de sarcoidose é determinado pela associação de critérios clínicos, radiológicos e/ou histológicos (1A).
- Em algumas situações, o diagnóstico pode ser aceito sem a necessidade de confirmação tecidual (1C).
- Todo paciente com diagnóstico recente de sarcoidose deve ser avaliado por um oftalmologista experiente (1C).
- Na época do diagnóstico de sarcoidose, todos os pacientes devem ser avaliados com ECG, Holter de 24 h e ecocardiograma. Em algumas situações específicas, RNM ou PET cardíaco também devem ser realizados (1C).
- Na avaliação inicial de todos os pacientes, a função pulmonar completa e a medida da troca gasosa após o exercício devem ser realizadas (1B).
- Muitos pacientes com sarcoidose não necessitam de tratamento, como naqueles com doença em estágio I, com ou sem eritema nodoso, evoluindo com resolução espontânea da doença (1A).
- Corticosteroide é a droga de escolha nos casos nos quais está indicado o tratamento da sarcoidose (1A).
- Devem ser tratados os pacientes sintomáticos, que apresentam comprometimento sistêmico relevante (como neurológico, miocárdico ou hipercalcemia) ou comprometimento pulmonar, disfunção pulmonar significativa ou progressão da doença após um período de observação (1A).
- Corticosteroides inalatórios podem ser considerados quando houver tosse proeminente, hiper-reatividade brônquica e/ou obstrução ao fluxo aéreo (2C).
- O metotrexato é a medicação de segunda escolha em pacientes com falha de tratamento ou efeitos colaterais significativos aos corticosteroides (1C).
- Alguns fármacos têm um efeito significativo sobre a sarcoidose de pele (antimaláricos e talidomida) e devem ser indicados em casos selecionados (1B).
- Antagonistas do TNF- α podem ser indicados em casos de sarcoidose pulmonar grave ou em casos com comprometimento extrapulmonar grave, sem resposta a outros tratamentos (1B).

Referências

1. Grutters JC, Sato H, Welsh KI, du Bois RM. The importance of sarcoidosis genotype to lung phenotype. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2003;29(3 Suppl):S59-62.
2. Izbicki G, Chavko R, Banauch GI, Weiden MD, Berger KI, Aldrich TK, et al. World Trade Center „sarcoid-like“ granulomatous pulmonary disease in New York City Fire Department rescue workers. *Chest.* 2007;131(5):1414-23.
3. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(2):736-55.
4. Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, Rossman MD, Barnard J, Frederick M, et al. A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(12):1324-30.
5. Parkes SA, Baker SB, Bourdillon RE, Murray CR, Rakshit M. Epidemiology of sarcoidosis in the Isle of Man--1: A case controlled study. *Thorax.* 1987;42(6):420-6.
6. Rybicki BA, Major M, Popovich J Jr, Malariak MJ, Iannuzzi MC. Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. *Am J Epidemiol.* 1997;145(3):234-41.
7. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H Jr, Bresnitz EA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(10 Pt 1):1885-9.
8. 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.
9. Bethlem EP, Bethlem N, James DG. Sarcoidose. In: Bethlem N, editor. *Pneumologia.* Rio de Janeiro: Atheneu; 1996. p. 744-63.
10. Rodrigues SC, Rocha NA, Lima MS, Arakaki JS, Coletta EN, Ferreira RG, et al. Factor analysis of sarcoidosis phenotypes at two referral centers in Brazil. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2011;28(1):34-43.
11. Lemos-Silva V, Araújo PB, Lopes C, Rufino R, da Costa CH. Epidemiological characteristics of sarcoidosis patients in the city of Rio de Janeiro, Brazil. *J Bras Pneumol.* 2011;37(4):438-45.
12. Semenzato G, Bortoli M, Brunetta E, Agostini C. Immunology and pathophysiology. *Eur Respir Mon.* 2005;32:49-63.
13. Parrish S, Turner JF. Diagnosis of sarcoidosis. *Dis Mon.* 2009;55(11):693-703.
14. Judson MA. The diagnosis of sarcoidosis. *Clin Chest Med.* 2008;29(3):415-27, viii.
15. Drent M, Mansour K, Linssen C. Bronchoalveolar lavage in sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28(5):486-95.
16. Sulavik SB, Spencer RP, Weed DA, Shapiro HR, Shiue ST, Castriotta RJ. Recognition of distinctive patterns of gallium-67 distribution in sarcoidosis. *J Nucl Med.* 1990;31(12):1909-14.
17. Nishino M, Lee KS, Itoh H, Hatabu H. The spectrum of pulmonary sarcoidosis: variations of high-resolution CT findings and clues for specific diagnosis. *Eur J Radiol.* 2010;73(1):66-73.
18. Nunes H, Brillet PY, Valeyre D, Brauner MW, Wells AU. Imaging in sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28(1):102-20.
19. Rohatgi PK, Kuzmowych TV, Delaney MD. Indications for transbronchial lung biopsy in the diagnosis of intrathoracic sarcoidosis. *Respiration.* 1981;42(3):155-60.
20. Takayama K, Nagata N, Miyagawa Y, Hirano H, Shigematsu N. The usefulness of step sectioning of transbronchial lung biopsy specimen in diagnosing sarcoidosis. *Chest.* 1992;102(5):1441-3.
21. Shorr AF, Torrington KG, Hnatiuk OW. Endobronchial biopsy for sarcoidosis: a prospective study. *Chest.* 2001;120(1):109-14.
22. Annema JT, Veselić M, Rabe KF. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for the diagnosis of sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2005;25(3):405-9.
23. Wildi SM, Judson MA, Fraig M, Fickling WE, Schmulewitz N, Varadarajulu S, et al. Is endosonography guided fine needle aspiration (EUS-FNA) for sarcoidosis as good as we think? *Thorax.* 2004;59(9):794-9.
24. Garwood S, Judson MA, Silvestri G, Hoda R, Fraig M, Doelken P. Endobronchial ultrasound for the diagnosis of pulmonary sarcoidosis. *Chest.* 2007;132(4):1298-304.
25. 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.
26. Navani N, Booth HL, Kocjan G, Falzon M, Capitanio A, Brown JM, et al. Combination of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration with standard bronchoscopic techniques for the diagnosis of stage I and stage II pulmonary sarcoidosis. *Respirology.* 2011;16(3):467-72.
27. Bargagli E, Mazzi A, Rottoli P. Markers of inflammation in sarcoidosis: blood, urine, BAL, sputum, and exhaled gas. *Clin Chest Med.* 2008;29(3):445-58, viii.
28. Mañá J, Gámez C. Molecular imaging in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2011;17(5):325-31.
29. Rosen Y. Pathology of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28(1):36-52.
30. Sheffield EA. Pathology of sarcoidosis. *Clin Chest Med.* 1997;18(4):741-54.
31. Gal AA, Koss MN. The pathology of sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2002;8(5):445-51.
32. Gerke AK, Hunninghake G. The immunology of sarcoidosis. *Clin Chest Med.* 2008;29(3):379-90, vii.
33. Judson MA. Extrapulmonary sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28(1):83-101.
34. Teirstein AS, Judson MA, Baughman RP, Rossman MD, Yeager H Jr, Moller DR, et al. The spectrum of biopsy sites for the diagnosis of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2005;22(2):139-46.
35. Judson MA, Baughman RP, Teirstein AS, Terrin ML, Yeager H Jr. Defining organ involvement in sarcoidosis: the ACCESS proposed instrument. ACCESS Research Group. A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 1999;16(1):75-86.
36. Lynch JP 3rd, Ma YL, Koss MN, White ES. Pulmonary sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28(1):53-74.

37. Holmes J, Lazarus A. Sarcoidosis: extrathoracic manifestations. *Dis Mon.* 2009;55(11):675-92.
38. Lodha S, Sanchez M, Prystowsky S. Sarcoidosis of the skin: a review for the pulmonologist. *Chest.* 2009;136(2):583-96.
39. Rizzato G. Extrapulmonary presentation of sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2001;7(5):295-7.
40. Mehta D, Lubitz SA, Frankel Z, Wisnivesky JP, Einstein AJ, Goldman M, et al. Cardiac involvement in patients with sarcoidosis: diagnostic and prognostic value of outpatient testing. *Chest.* 2008;133(6):1426-35.
41. Scadding JG. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. A review of 136 cases after five years' observation. *Br Med J.* 1961;2(5261):1165-72.
42. Davies CW, Tasker AD, Padley SP, Davies RJ, Gleeson FV. Air trapping in sarcoidosis on computed tomography: correlation with lung function. *Clin Radiol.* 2000;55(3):217-21.
43. Laohaburanakit P, Chan A. Obstructive sarcoidosis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2003;25(2):115-29.
44. Zappala CJ, Desai SR, Copley SJ, Spagnolo R, Cramer D, Sen D, et al. Optimal scoring of serial change on chest radiography in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2011;28(2):130-8.
45. Lynch JP 3rd, Kazerooni EA, Gay SE. Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med.* 1997;18(4):755-85.
46. Nunes H, Humbert M, Capron F, Brauner M, Sitbon O, Battesti JP, et al. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: mechanisms, haemodynamics and prognosis. *Thorax.* 2006;61(1):68-74.
47. Shigemitsu H, Nagai S, Sharma OP. Pulmonary hypertension and granulomatous vasculitis in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2007;13(5):434-8.
48. Keijsers RG, Verzijlbergen EJ, van den Bosch JM, Zanen P, van de Garde EM, Oyen WJ, et al. 18F-FDG PET as a predictor of pulmonary function in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2011;28(2):123-9.
49. Johns CJ, Michele TM. The clinical management of sarcoidosis. A 50-year experience at the Johns Hopkins Hospital. *Medicine (Baltimore).* 1999;78(2):65-111.
50. Neville E, Walker AN, James DG. Prognostic factors predicting the outcome of sarcoidosis: an analysis of 818 patients. *Q J Med.* 1983;52(208):525-33.
51. Baughman RP, Judson MA, Teirstein A, Yeager H, Rossman M, Knatterud GL, et al. Presenting characteristics as predictors of duration of treatment in sarcoidosis. *QJM.* 2006;99(5):307-15.
52. Wasfi YS, Rose CS, Murphy JR, Silveira LJ, Grutters JC, Inoue Y, et al. A new tool to assess sarcoidosis severity. *Chest.* 2006;129(5):1234-45.
53. Baughman RP, Costabel U, du Bois RM. Treatment of sarcoidosis. *Clin Chest Med.* 2008;29(3):533-48, ix-x.
54. Baughman RP, Selroos O. Evidence-based approach to treatment of sarcoidosis. In: Gibson P, Abramson M, editors. *Evidence-Based Respiratory Medicine.* Oxford: Blackwell; 2005. p. 491-508.
55. Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF, Middleton WG, Mitchell DN, Connolly CK, et al. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment. *Thorax.* 1996;51(3):238-47.
56. Pietinalho A, Ohmichi M, Löfroos AB, Hiraga Y, Selroos O. The prognosis of pulmonary sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan. A comparative five-year study of biopsy-proven cases. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2000;17(2):158-66.
57. Paramothayan S, Jones PW. Corticosteroid therapy in pulmonary sarcoidosis: a systematic review. *JAMA.* 2002;287(10):1301-7.
58. Paramothayan S, Lasserson T. Treatments for pulmonary sarcoidosis. *Respir Med.* 2008;102(1):1-9.
59. Grutters JC, van den Bosch JM. Corticosteroid treatment in sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2006;28(3):627-36.
60. Yazaki Y, Isobe M, Hiroe M, Morimoto S, Hiramitsu S, Nakano T, et al. Prognostic determinants of long-term survival in Japanese patients with cardiac sarcoidosis treated with prednisone. *Am J Cardiol.* 2001;88(9):1006-10.
61. Spratling L, Tenholder MF, Underwood GH, Feaster BL, Requa RK. Daily vs alternate day prednisone therapy for stage II sarcoidosis. *Chest.* 1985;88(5):687-90.
62. Adler RA, Funkhouser HL, Petkov VI, Berger MM. Glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with sarcoidosis. *Am J Med Sci.* 2003;325(1):1-6.
63. Rizzato G, Tosi G, Mella C, Montemurro L, Zanni D, Sisti S. Prednisone-induced bone loss in sarcoidosis: a risk especially frequent in postmenopausal women. *Sarcoidosis.* 1988;5(2):93-8.
64. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines. *Arthritis Rheum.* 1996;39(11):1791-801.
65. Gonnelli S, Rottoli P, Cepollaro C, Pondrelli C, Cappiello V, Vagliasindi M, et al. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis with alendronate in sarcoid patients. *Calcif Tissue Int.* 1997;61(5):382-5.
66. Nagai S, Handa T, Ito Y, Ohta K, Tamaya M, Izumi T. Outcome of sarcoidosis. *Clin Chest Med.* 2008;29(3):565-74, x.
67. Alberts C, van der Mark TW, Jansen HM. Inhaled budesonide in pulmonary sarcoidosis: a double-blind, placebo-controlled study. Dutch Study Group on Pulmonary Sarcoidosis. *Eur Respir J.* 1995;8(5):682-8.
68. 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.
69. Pietinalho A, Tukiainen P, Haahtela T, Persson T, Selroos O. Oral prednisolone followed by inhaled budesonide in newly diagnosed pulmonary sarcoidosis: a double-blind, placebo-controlled multicenter study. Finnish Pulmonary Sarcoidosis Study Group. *Chest.* 1999;116(2):424-31.
70. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, Greaves MS, Hansell DM, Harrison NK, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax.* 2008;63 Suppl 5:v1-58.
71. Winters SL, Cohen M, Greenberg S, Stein B, Curwin J, Pe E, et al. Sustained ventricular tachycardia associated with sarcoidosis: assessment of the underlying cardiac anatomy and the prospective utility of programmed ventricular stimulation, drug therapy and an implantable antitachycardia device. *J Am Coll Cardiol.* 1991;18(4):937-43.
72. Takada K, Ina Y, Yamamoto M, Satoh T, Morishita M. Prognosis after pacemaker implantation in cardiac sarcoidosis in Japan. Clinical evaluation of corticosteroid therapy. *Sarcoidosis.* 1994;11(2):113-7.

73. Deng JC, Baughman RP, Lynch JP 3rd. Cardiac involvement in sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2002;23(6):513-27.
74. Scott TF, Yandora K, Valeri A, Chieffe C, Schramke C. Aggressive therapy for neurosarcoidosis: long-term follow-up of 48 treated patients. *Arch Neurol.* 2007;64(5):691-6.
75. Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of corticosteroid-resistant neurosarcoidosis with a short-course cyclophosphamide regimen. *Chest.* 2003;124(5):2023-6.
76. Sodhi M, Pearson K, White ES, Culver DA. Infliximab therapy rescues cyclophosphamide failure in severe central nervous system sarcoidosis. *Respir Med.* 2009;103(2):268-73.
77. Lower EE, Broderick JP, Brott TG, Baughman RP. Diagnosis and management of neurological sarcoidosis. *Arch Intern Med.* 1997;157(16):1864-8.
78. Baughman RP, Lower EE. Evidence-based therapy for cutaneous sarcoidosis. *Clin Dermatol.* 2007;25(3):334-40.
79. Doherty CB, Rosen T. Evidence-based therapy for cutaneous sarcoidosis. *Drugs.* 2008;68(10):1361-83.
80. Nguyen YT, Dupuy A, Cordoliani F, Vignon-Pennamen MD, Lebbé C, Morel P, et al. Treatment of cutaneous sarcoidosis with thalidomide. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50(2):235-41.
81. Stagaki E, Mountford WK, Lackland DT, Judson MA. The treatment of lupus pernio: results of 116 treatment courses in 54 patients. *Chest.* 2009;135(2):468-76.
82. Baughman RP, Lower EE. A clinical approach to the use of methotrexate for sarcoidosis. *Thorax.* 1999;54(8):742-6.
83. Lower EE, Baughman RP. The use of low dose methotrexate in refractory sarcoidosis. *Am J Med Sci.* 1990;299(3):153-7.
84. Baughman RP, Winget DB, Lower EE. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2000;17(1):60-6.
85. Morgan SL, Baggott JE, Vaughn WH, Austin JS, Veitch TA, Lee JY, et al. Supplementation with folic acid during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1994;121(11):833-41.
86. Baltzan M, Mehta S, Kirkham TH, Cosio MG. Randomized trial of prolonged chloroquine therapy in advanced pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(1):192-7.
87. Chloroquine in the treatment of sarcoidosis. A report from the Research Committee of the British Tuberculosis Association. *Tubercle.* 1967;48(4):257-72.
88. Baughman RP, Judson MA, Teirstein AS, Moller DR, Lower EE. Thalidomide for chronic sarcoidosis. *Chest.* 2002;122(1):227-32.
89. Judson MA, Silvestri J, Hartung C, Byars T, Cox CE. The effect of thalidomide on corticosteroid-dependent pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2006;23(1):51-7.
90. Utz JP, Limper AH, Kalra S, Specks U, Scott JP, Vuk-Pavlovic Z, et al. Etanercept for the treatment of stage II and III progressive pulmonary sarcoidosis. *Chest.* 2003;124(1):177-85.
91. Baughman RP, Drent M, Kavuru M, Judson MA, Costabel U, du Bois R, et al. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(7):795-802.
92. Rossman MD, Newman LS, Baughman RP, Teirstein A, Weinberger SE, Miller W Jr, et al. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of infliximab in subjects with active pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2006;23(3):201-8.
93. Baughman RP, Bradley DA, Lower EE. Infliximab in chronic ocular inflammation. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2005;43(1):7-11.
94. Panselinas E, Rodgers JK, Judson MA. Clinical outcomes in sarcoidosis after cessation of infliximab treatment. *Respirology.* 2009;14(4):522-8.
95. Matulis G, Jüni P, Villiger PM, Gadola SD. Detection of latent tuberculosis in immunosuppressed patients with autoimmune diseases: performance of a Mycobacterium tuberculosis antigen-specific interferon gamma assay. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(1):84-90.
96. Stone JH, Holbrook JT, Marriott MA, Tibbs AK, Sejsmundto LP, Min YI, et al. Solid malignancies among patients in the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54(5):1608-18.
97. Baughman RP, Lower EE. Alternatives to corticosteroids in the treatment of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 1997;14(2):121-30.
98. Müller-Quernheim J, Kienast K, Held M, Pfeifer S, Costabel U. Treatment of chronic sarcoidosis with an azathioprine/prednisolone regimen. *Eur Respir J.* 1999;14(5):1117-22.
99. Lewis SJ, Ainslie GM, Bateman ED. Efficacy of azathioprine as second-line treatment in pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 1999;16(1):87-92.
100. Majithia V, Sanders S, Harisdangkul V, Wilson JG. Successful treatment of sarcoidosis with leflunomide. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(5):700-2.
101. Baughman RP, Lower EE. Leflunomide for chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2004;21(1):43-8.
102. Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of corticosteroid-resistant neurosarcoidosis with a short-course cyclophosphamide regimen. *Chest.* 2003;124(5):2023-6.
103. Lower EE, Harman S, Baughman RP. Double-blind, randomized trial of dexamethylphenidate hydrochloride for the treatment of sarcoidosis-associated fatigue. *Chest.* 2008;133(5):1189-95.
104. Baughman RP, Malhorta A, Surdulescu V, Lower EE. Armodafinil (r-modafinil) for fatigue in sarcoidosis not just treating hypersomnolence. *Chest.* 2009;136:128S.

14. Pneumonite de hipersensibilidade

Considerações iniciais

A pneumonite de hipersensibilidade (PH) engloba um grupo de doenças pulmonares causadas pela inalação de vários materiais antigênicos, que são usualmente orgânicos. As três maiores categorias de antígenos que causam PH são agentes microbianos, proteínas animais e substâncias químicas de baixo peso molecular.⁽¹⁻³⁾ Dentre os agentes microbianos, situam-se as bactérias, fungos e amebas. Actinomicetos termofílicos causam o “pulmão do fazendeiro”, entidade rara no Brasil. Trabalhadores expostos a isocianatos, utilizados na fabricação de plásticos, pintura e indústria eletrônica, podem desenvolver PH. Algumas lesões pulmonares a certas drogas são denominadas de PH, devido à presença elevada de linfócitos CD8 no lavado broncoalveolar e a presença de granulomas nas biópsias. Essa designação é discutível, pois a patogenia é distinta, visto que a resposta imunológica não é desencadeada por via inalatória.

Na história clínica, é importante avaliar se o paciente é fumante. O tabagismo exerce uma função protetora contra o desenvolvimento de PH. Menos de 5% dos portadores de PH são fumantes ativos no momento do diagnóstico. A nicotina exerce um aparente efeito anti-inflamatório e imunossupressor.^(4,5) Por outro lado, a doença em pacientes tabagistas parece ter um curso clínico mais insidioso, sem episódios de sintomas recorrentes e com pior prognóstico.⁽⁶⁾

Diagnóstico

A apresentação clínica pode ser aguda, subaguda ou crônica, de acordo com as características biológicas do agente inalado, a intensidade e a frequência da exposição, a intensidade da resposta imunológica do paciente e as sequelas da reação inflamatória.

A forma aguda é semelhante a um quadro gripal. Os sintomas se iniciam 4-8 h após a exposição em indivíduos sensibilizados e incluem febre, mialgia, cefaleia, mal-estar, tosse e dispnéia. Pode haver recuperação espontânea, mas os episódios podem ser recorrentes sempre que o antígeno é inalado. Essa forma pode resultar em um diagnóstico equivocado de pneumonias de repetição se a história ambiental/ocupacional

não for detalhada. Ao exame físico, estertores bilaterais podem ser detectados. Os achados laboratoriais são de pouco auxílio. A prova de função pulmonar usualmente revela distúrbio restritivo, com DLCO reduzida e hipoxemia à gasometria arterial.

Os achados radiológicos têm correlação pobre com a intensidade dos sintomas, assim como com as alterações funcionais e de troca gasosa. Frequentemente, é observada uma dissociação clínico-radiológica. Observam-se relevantes repercussões na função pulmonar, apesar de achados radiológicos tênues ou mesmo alterações radiológicas inexistentes.^(7,8) O achado tomográfico mais comum são as opacidades em vidro despolido (até 75% dos casos). Nódulos centrolobulares mal definidos, difusos e simetricamente distribuídos, correlacionando-se com a presença de granulomas e bronquiolite, são característicos e devem sugerir o diagnóstico de PH.⁽⁸⁾

A forma subaguda resulta de uma exposição menos intensa, mas contínua, a antígenos inalados, usualmente no ambiente doméstico, como exposição a pássaros e a mofo. Os principais sintomas são dispnéia aos esforços, fadiga, tosse com expectoração mucoide, anorexia, mal-estar e perda de peso. A TCAR mostra nódulos centrolobulares esparsos, opacidades em vidro despolido e aprisionamento aéreo lobular (melhor evidenciado em expiração). Opacidades em vidro fosco e nódulos usualmente indicam lesões reversíveis. A extensão do aprisionamento aéreo se correlaciona diretamente com o volume residual, expressão da bronquiolite, enquanto a extensão das áreas de vidro fosco se correlacionam diretamente com a CVF e com a extensão da pneumonia intersticial.⁽⁸⁾

Na forma crônica, o principal sintoma é dispnéia ao exercício. O baqueteamento digital pode ser encontrado e sugere progressão da doença, mesmo afastada a exposição.⁽⁹⁾ Na TCAR, os achados podem ser superponíveis aos encontrados na fibrose pulmonar idiopática (FPI) – distorção parenquimatosa, bronquiolectasias ou bronquiectasias de tração e faveolamento –, mas a possibilidade de PH deve ser considerada na presença dos seguintes aspectos⁽¹⁰⁾:

1. Exposição ambiental de interesse: em pacientes com exposição relevante, o diagnóstico de FPI não pode ser feito,

mesmo que a biópsia revele pneumonia intersticial usual (PIU). Entretanto, a biópsia pode sugerir PH ao revelar outros achados histológicos (ver abaixo).

2. Grasnidros à ausculta (*squawks*), que são sons musicais breves teleinspiratórios, indicativos de bronquiolite.
3. Acometimento preferencial de lobos superiores ou em terços médios (embora a PH também possa predominar em lobos inferiores e imitar perfeitamente a FPI, com faveolamento subpleural).
4. Achados associados de nódulos centrolobulares, áreas de vidro despolido fora das áreas de fibrose ou diversas áreas de aprisionamento aéreo lobular.
5. Faveolamento não apenas subpleural. O faveolamento é observado na forma crônica em 50% dos casos.
6. Fibrose peribrônquica ou padrão em vidro fosco peribrônquico.

A classificação clássica da PH (aguda, subaguda e crônica) tem sido debatida, principalmente pela dificuldade maior em se classificar a forma subaguda. A forma subaguda deveria ser classificada como aguda, enquanto a forma crônica seria caracterizada pelos pacientes que apresentassem baqueteamento digital, estertores inspiratórios, distúrbio ventilatório restritivo, hipoxemia e achados de fibrose observados à TCAR.⁽¹¹⁾

Os achados funcionais na PH são os usualmente observados nas doenças pulmonares difusas – restrição, hipoxemia que se acentua com o exercício, hipocapnia e redução da DLCO. Entretanto, a DLCO normal não exclui o diagnóstico. A hiper-reatividade brônquica, expressa por história de sibilância, é demonstrada em vários casos.⁽¹²⁾

Nas fases aguda ou subaguda com exacerbação, pode-se afastar o paciente do ambiente suspeito e realizar testes de função pulmonar, DLCO e gasometria arterial e, a seguir, submetê-lo a nova exposição. A demonstração de piora funcional significativa corrobora o diagnóstico.

A tríade de achados histológicos abaixo pode ser considerada diagnóstica dessa entidade, mesmo na ausência de uma exposição conhecida⁽¹³⁾:

- Pneumonia intersticial crônica temporalmente uniforme com predomínio peribrônquilar
- Granulomas não necróticos e/ou acúmulo de histiócitos epitelioides

- Focos de bronquiolite obliterante

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

A pneumonia em organização (PO) e a bronquiolite constritiva podem ser manifestações isoladas de PH.^(14,15) Embora áreas de PO façam parte de muitos casos de PH, ocasionalmente o padrão de PO pode ser observado isoladamente. Na presença de exposição relevante, o diagnóstico de PO criptogênica não deve ser aceito por achados da biópsia transbrônquica.

O achado de pneumonia intersticial não específica (PINE), especialmente com bronquiolite obliterante e/ou predominância peribrônquilar, deve ser aceito como diagnóstico na presença de exposição relevante.⁽¹⁶⁾ A PINE é a forma de apresentação histológica em aproximadamente 20% dos casos.

Uma forma de pneumonia intersticial com infiltrado inflamatório crônico bronquiocêntrico com áreas de fibrose e *plugs* de tecido fibromixóide no lúmen de vias aéreas foi descrito mais recentemente. Esse padrão histológico de pneumonia intersticial bronquiocêntrica é compatível com PH.^(17,18) A PIU, associada a áreas de bronquiocentricidade, também pode ser compatível com PH. Nas fases agudas e em quadros crônicos, também são descritas exacerbações com dano alveolar difuso (DAD).⁽¹⁹⁾

Em relação a LBA, os achados variam com o estágio da doença, agentes desencadeantes e tempo de cessação da exposição.⁽²⁰⁻²²⁾ Depois de 48 h de exposição, o quadro característico de linfocitose (tipicamente, 40-80%) é observado.⁽¹⁶⁾ A linfocitose, usualmente acima de 30%, especialmente se associada ao aumento de granulócitos, aumenta a probabilidade do diagnóstico.⁽²³⁾ A relação CD4/CD8 é variável.^(23,24) Um acúmulo preferencial de linfócitos CD8 é observado em não fumantes com formas agudas e subagudas de PH, enquanto, em fumantes ou em portadores de formas crônicas ou fibróticas, há um predomínio de CD4. A presença de mastócitos e plasmócitos reforça o diagnóstico. Nenhum estudo avaliou o valor diagnóstico da LBA em adição aos achados de exposição e TCAR.

A maioria dos pacientes com PH tem anticorpos demonstráveis (tipicamente IgG, mas também IgM e IgA) ao agente desencadeante. O problema

central é a capacidade do teste para detectar anticorpos no soro de pacientes com PH.^(1,25)

Crítérios diagnósticos

Os critérios diagnósticos para PH estão demonstrados no Quadro 1. A PH é pouco diagnosticada por diversas razões. O levantamento da história ocupacional e ambiental não é feito rotineiramente em pacientes com queixas respiratórias; os sinais e sintomas são inespecíficos; e a radiografia e mesmo a TCAR e os testes de função pulmonar podem ser normais.

Não existem critérios diagnósticos para a doença subaguda e crônica que sejam aceitos universalmente.⁽²⁶⁻²⁹⁾ Um estudo sugeriu que, na presença de exposição a um agente potencial, a presença de anticorpos precipitantes, episódios recorrentes de sintomas, estertores inspiratórios ao exame físico, sintomas após 4-8 h da exposição e perda de peso são preditivos para o diagnóstico.⁽³⁰⁾ Quando todos esses critérios estavam presentes, o valor preditivo positivo foi de 98%. Naquele estudo, entretanto, utilizou-se como padrão ouro os achados de LBA e de tomografia, associados à exposição, o que resulta em um raciocínio diagnóstico circular. Os achados de biópsia não foram considerados.⁽³⁰⁾

Sugerimos, a seguir, um roteiro diagnóstico na investigação de um possível quadro de PH. Na suspeita clínica, funcional e tomográfica de doença pulmonar intersticial (DPI), deve-se realizar a pesquisa de uma exposição conhecida como causa de PH e/ou realizar a dosagem de anticorpos séricos específicos, se disponível. Na avaliação inicial, sempre excluir outras causas

de DPI através de pesquisas para doenças do tecido conjuntivo, refluxo gastroesofágico, pneumoconioses e efeitos de drogas. Após a avaliação clínica, a TCAR deve ser avaliada e, se ela for sugestiva de PH (Quadro 1), podemos firmar o diagnóstico em duas situações: na presença de linfocitose no lavado broncoalveolar ou nos casos em que a reexposição determina piora clínica ou quando ocorre melhora após o afastamento da exposição. Se a TCAR não for sugestiva e/ou não for observada linfocitose no lavado, a biópsia pulmonar está indicada (iniciar com biópsia transbrônquica naqueles pacientes sem sinais de fibrose bem definida por TCAR).

O diagnóstico patológico definitivo de PH é baseado na presença da tríade histológica clássica, descrita acima.⁽¹³⁾ Sugerimos que, nos casos em que outros padrões histológicos de pneumonia intersticial compatíveis com PH são encontrados (PIU, PO, DAD, PINE, pneumonia intersticial bronquiocêntrica ou mesmo bronquiolite constritiva), na presença de correlação clínica, laboratorial (sempre que possível) e radiológica sugestiva de PH, o diagnóstico sempre deve ser considerado provável.⁽³¹⁾ Nos casos em que a presença de granulomas ou de células gigantes está associada a outro padrão histológico de pneumonia intersticial, deve-se sugerir o diagnóstico de PH, especialmente na presença de exposição relevante.

Tratamento

O afastamento do antígeno vai ser a chave para o tratamento. Na forma aguda, apenas a retirada da exposição pode ser suficiente para a resolução da doença. Nos casos crônicos, a

Quadro 1 – Critérios para diagnóstico de pneumonite de hipersensibilidade.

- Sintomas + exposição conhecida
- Ausência de tabagismo (diferenciar bronquiolite respiratória associada a doença pulmonar intersticial)
- Anticorpos IgG específicos positivos
- Sintomas recorrentes com reexposição
- TCAR sugestiva:
 - Combinação de pelo menos dois dos três achados (associados ou não a sinais indicativos de fibrose):
 - Padrão em mosaico e/ou aprisionamento aéreo na expiração
 - Opacidades em vidro fosco
 - Nódulos centrolobulares mal definidos
 - Nódulos centrolobulares mal definidos difusamente
- Lavado broncoalveolar: linfocitose acima de 30%
- Biópsia pulmonar:
 - Tríade histológica clássica, com granulomas e/ou células gigantes peribronquiolares
 - PINE, PIU, DAD, PO, pneumonia intersticial bronquiocêntrica ou bronquiolite constritiva

persistência do antígeno, seja por impossibilidade, seja pela não determinação do agente causal, pode determinar um prognóstico desfavorável. Estudos prospectivos são necessários para avaliar o impacto das medidas ambientais no controle da doença na fase crônica. Muitas vezes é difícil estabelecer se o afastamento do antígeno foi de fato realizado e se as medidas atualmente adotadas para o controle ambiental são eficazes.

O tratamento preconizado para PH, baseado em experiências clínicas, é realizado com corticosteroides. A posologia recomendada, para todas as formas de PH, é prednisona, 0,5-1,0 mg/kg de peso ideal (não ultrapassar 60 mg/dia). A dose é mantida por 1-2 semanas e, em seguida, é reduzida e retirada lentamente nas próximas 2-4 semanas. Se as anormalidades pulmonares ocorrem ou pioram durante a fase de redução da dose do corticosteroide, o tratamento deve ser mantido indefinidamente. Sempre deve ser investigado se o paciente está mantendo a exposição ao agente causal. A progressão da doença, entretanto, pode ser observada após a retirada do corticosteroide, mesmo em pacientes que se afastaram da exposição.

Não existe evidência de que o tratamento com drogas antifibróticas beneficie os pacientes com PH crônica em fase avançada.⁽³²⁾ Porém, existem relatos de casos com padrão de PINE em que foram observadas respostas objetivas após o uso de imunossupressores.⁽³¹⁾ Entretanto, estudos controlados não existem. Para esses pacientes, o transplante de pulmão deve ser considerado.

Na PH, em geral, em pacientes com achados clínicos indicativos de hiper-responsividade brônquica, o uso de broncodilatadores associados a corticosteroides inalatórios pode ser indicado.

Recomendações

- O diagnóstico clínico de PH, na ausência de biópsia pulmonar, pode ser firmado em um contexto clínico-radiológico adequado e na presença de linfocitose no lavado broncoalveolar ou por teste inalatório compatível (1B).
- Outros padrões histológicos, além da tríade histológica com a presença de granulomas, são compatíveis com PH: PIU, PO, DAD, PINE, pneumonia intersticial bronquiocêntrica ou bronquiolite constrictiva (1B).

- O afastamento do antígeno nos casos de PH aguda e subaguda pode ser suficiente para a resolução do quadro clínico (1C).
- O uso de corticosteroides acelera a resolução em pacientes com PH aguda e subaguda (1C).
- O uso de corticosteroides em pacientes com PH crônica pode ser indicado por tempo indefinido (2C).
- Não existe indicação para o uso de imunossupressores em pacientes com PH crônica (2C).

Referências

1. Selman M. Hypersensitivity pneumonitis In: Schwarz MI, King TE. *Interstitial Lung Disease*, editors. Hamilton: B.C. Decker; 1998. p. 393-422.
2. Selman M, Chapela R, Raghu G. Hypersensitivity pneumonitis: clinical manifestations, pathogenesis, diagnosis and therapeutic strategies. *Semin Resp Med.* 1993;14:353-64.
3. Sharma OP, Fujimura N. Hypersensitivity pneumonitis: a noninfectious granulomatosis. *Semin Respir Infect.* 1995;10(2):96-106.
4. McShary C, Banham SW, Boyd G. Effect of cigarette smoking on the antibody response to inhaled antigens and the prevalence of extrinsic allergic alveolitis among pigeon breeders. *Clin Allergy.* 1985;15(5):487-94.
5. Blanchet MR, Israël-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(8):903-9.
6. Ohtsuka Y, Munakata M, Tanimura K, Ukita H, Kusaka H, Masaki Y, et al. Smoking promotes insidious and chronic farmer's lung disease, and deteriorates the clinical outcome. *Intern Med.* 1995;34(10):966-71.
7. Lynch DA, Rose CS, Way D, King TE Jr. Hypersensitivity pneumonitis: sensitivity of high-resolution CT in a population-based study. *AJR Am J Roentgenol.* 1992;159(3):469-72.
8. Hansell DM, Wells AU, Padley SP, Müller NL. Hypersensitivity pneumonitis: correlation of individual CT patterns with functional abnormalities. *Radiology.* 1996;199(1):123-8.
9. Sansores R, Salas J, Chapela R, Barquin N, Selman M. Clubbing in hypersensitivity pneumonitis. Its prevalence and possible prognostic role. *Arch Intern Med.* 1990;150(9):1849-51.
10. 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.
11. 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.
12. Selman M, Salas J, Pardo A, Pérez-Padilla R. Pigeon breeder's disease: a paradigm for understanding hypersensitivity pneumonitis. *Clin Pulm Med.* 1995;2(2):98-105.

13. Katzenstein AA. Immunologic lung disease. In: Katzenstein AA, Askin FB, Livolsi VA, editors. *Katzenstein and Askin's Surgical Pathology of Non-Neoplastic Lung Disease*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1997. p. 138-67.
14. Pérez-Padilla R, Gaxiola M, Salas J, Mejía M, Ramos C, Selman M. Bronchiolitis in chronic pigeon breeder's disease. Morphologic evidence of a spectrum of small airway lesions in hypersensitivity pneumonitis induced by avian antigens. *Chest*. 1996;110(2):371-7.
15. Herráez I, Gutierrez M, Alonso N, Allende J. Hypersensitivity pneumonitis producing a BOOP-like reaction: HRCT/pathologic correlation. *J Thorac Imaging*. 2002;17(1):81-3.
16. Vourlekis JS, Schwarz MI, Cool CD, Tuder RM, King TE, Brown KK. Nonspecific interstitial pneumonitis as the sole histologic expression of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Med*. 2002;112(6):490-3.
17. Yousem SA, Dacic S. Idiopathic bronchiocentric interstitial pneumonia. *Mod Pathol*. 2002;15(11):1148-53.
18. Churg A, Myers J, Suarez T, Gaxiola M, Estrada A, Mejia M, et al. Airway-centered interstitial fibrosis: a distinct form of aggressive diffuse lung disease. *Am J Surg Pathol*. 2004;28(1):62-8.
19. 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.
20. Reynolds HY. Hypersensitivity pneumonitis: correlation of cellular and immunologic changes with clinical phases of disease. *Lung*. 1988;166(4):189-208.
21. Remy-Jardin M, Remy J, Wallaert B, Müller NL. Subacute and chronic bird breeder hypersensitivity pneumonitis: sequential evaluation with CT and correlation with lung function tests and bronchoalveolar lavage. *Radiology*. 1993;189(1):111-8.
22. Banham SW, McSharry C, Lynch PP, Boyd G. Relationships between avian exposure, humoral immune response, and pigeon breeders' disease among Scottish pigeon fanciers. *Thorax*. 1986;41(4):274-8.
23. 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.
24. Selman M. Hypersensitivity pneumonitis: a multifaceted deceiving disorder. *Clin Chest Med*. 2004;25(3):531-47, vi.
25. Mohr LC. Hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Pulm Med*. 2004;10(5):401-11.
26. Salvaggio JE. The identification of hypersensitivity pneumonitis. *Hosp Pract (Minneapolis)*. 1995;30(5):57-62, 65-6.
27. Cormier Y, Lacasse Y. Keys to the diagnosis of hypersensitivity pneumonitis: The role of serum precipitins, lung biopsy, and high-resolution computed tomography. *Clin Pulm Med*. 1996;3(2):72-7.
28. Krasnick J, Meuwissen HJ, Nakao MA, Yeldandi A, Patterson R. Hypersensitivity pneumonitis: problems in diagnosis. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;97(4):1027-30.
29. Schuyler M, Cormier Y. The diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 1997;111(3):534-6.
30. 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.
31. 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.
32. Selman M, Mejía M, Ortega H, Navarro C. Hypersensitivity pneumonitis: a clinical perspective. In: Baughman RP, Du Bois RM, editors. *Diffuse Lung Disease A Practical Approach*. New York: Springer; 2012. p. 239-67.

15. Doenças do tecido conjuntivo

Considerações iniciais

As doenças do tecido conjuntivo (DTC) representam um grupo heterogêneo de doenças inflamatórias imunomediadas que afetam diversos órgãos do corpo humano. O envolvimento pulmonar é comum no curso das DTC, podendo o sistema respiratório ser envolvido em qualquer um de seus componentes: parênquima, vias aéreas, pleura, vasos e músculos respiratórios. Apesar de as articulações serem o principal sítio de acometimento nessas patologias, as manifestações pulmonares podem ser frequentes e precederem, acompanhar ou sucederem os demais sintomas sistêmicos; quando estão presentes, são um fator de gravidade e de aumento da mortalidade nas doenças reumatológicas.⁽¹⁾ Desse modo, em pacientes com doença pulmonar intersticial (DPI), a presença de uma DTC como sua causa deve sempre ser cuidadosamente avaliada.⁽²⁾ Como exemplo, em um estudo recente, 17 de 114 pacientes (15%) com DPIs foram diagnosticados como portadores de DTC após investigação.⁽³⁾

Embora todas as formas de pneumonias intersticiais possam ser observadas em portadores de DTC, há um predomínio da pneumonia intersticial não específica (PINE).^(4,5) Essa é a forma mais encontrada nos pacientes com DTC indiferenciada e está presente em mais de 70% dos pacientes com esclerodermia e miosites com acometimento pulmonar.^(6,7) Nos últimos anos, um predomínio de padrão PINE tem sido também observado em pequenas séries de biópsias em portadores de síndrome de Sjögren.^(8,9)

A pneumonia intersticial usual (PIU), por outro lado, é a DPI mais comum apenas na artrite reumatoide (AR), na qual tem frequência semelhante à PINE, e é também observada em 10-15% dos casos de esclerodermia.^(10,11)

Na prática clínica, a diferenciação por biópsia entre PIU e PINE nas DTC com presença de DPI fibrosante tem interesse relativo, visto que o tratamento a ser aplicado é muitas vezes semelhante. Entretanto, é importante o conhecimento de que o prognóstico de PIU parece ser mais grave frente aos outros quadros intersticiais nas DTC.⁽¹¹⁾

Achados tomográficos

A TCAR pode identificar doença intersticial oculta, sugerir o padrão histopatológico subjacente e quantificar a gravidade da doença. Deve ser ainda utilizada na tentativa de excluir as possibilidades de reação pulmonar a drogas e doenças oportunistas, situações também comuns nos pacientes portadores de collagenoses.^(12,13)

Não existe consenso se a TCAR deve ser usada rotineiramente como rastreamento, ou se deve ser realizada na presença de sintomas, achados radiológicos equivocados ou redução marginal nos testes de função pulmonar.^(14,15) A presença de DPI na TCAR, por outro lado, não implica a necessidade de tratamento. Entretanto, na presença de alterações ao exame clínico ou nos testes de função pulmonar, mesmo na ausência de alterações à radiografia de tórax, a TCAR deve ser sempre solicitada.⁽¹⁶⁾

Os achados de DPI nas DTC foram objeto de algumas revisões recentes.^(12,17,18) As manifestações tomográficas são semelhantes às encontradas nas pneumonias intersticiais idiopáticas; porém, a combinação de mais de um tipo histológico pode ser encontrada. O padrão de combinação mais comum é de PINE e pneumonia em organização (PO), encontrados particularmente em pacientes com polimiosite/dermatomiosite e doença mista do tecido conjuntivo (DMTC).⁽¹⁹⁾ Quando comparados aos pacientes com PIU e fibrose pulmonar idiopática, aqueles com PIU e DTC menos frequentemente apresentam faveolamento na TCAR.⁽²⁰⁾ Outros achados observados mais comumente em pacientes com DTC incluem derrame pleural e/ou pericárdico e, particularmente em pacientes com esclerose sistêmica progressiva (ESP) e DMTC, dilatação esofágica.⁽²¹⁾ A linfadenopatia mediastinal pode estar presente, na presença ou não de DPI associada.⁽¹²⁾

A PO é comum na polimiosite e também ocorre com frequência aumentada na AR, sendo, nessa situação, difícil de separar da PO decorrente do uso de metotrexato.⁽¹⁰⁾ Áreas de consolidação, nódulos e padrão perilobular ou sinal do atol devem sugerir PO. Já a pneumonia intersticial linfocitária (PIL) é tipicamente encontrada na síndrome de Sjögren, podendo, entretanto, ser

observada no lúpus eritematoso sistêmico (LES) e na AR.^(10,12)

Bronquiolites diversas podem ocorrer nas DTC. Portanto, a TCAR em expiração deve ser solicitada, visto que essa pode detectar bronquiolite mais precocemente do que os testes de função pulmonar. Os tipos mais frequentes de bronquiolite são a constrictiva, a celular e a folicular. O padrão em mosaico pode ser observado em todos os tipos, não sendo, portanto, específico para bronquiolite constrictiva.^(22,23)

A presença de nódulos centrolobulares associados a cistos ou áreas de vidro fosco sugerem bronquiolite folicular na AR e na síndrome de Sjögren. Doenças de vias aéreas, incluindo bronquiectasias e bronquiolite (constrictiva ou folicular) são comuns na AR.^(12,22,23) É importante frisar que muitas bronquiolites detectadas na AR pela TCAR, em doentes assintomáticos e não fumantes, não têm caráter progressivo.⁽²⁴⁾

A bronquiolite respiratória associada com DPI e a pneumonia intersticial descamativa são também ocasionalmente encontradas em fumantes com DTC, e, como há uma associação entre AR e tabagismo, essas condições são mais comuns nessa doença. Ainda, em uma série de biópsias pulmonares cirúrgicas de pacientes com ESP e DPI, a bronquiolite folicular foi identificada em 23% dos casos.⁽²⁵⁾

Testes de função pulmonar

O papel dos testes de função pulmonar nas DTC foi recentemente revisto.⁽²⁶⁾ O distúrbio restritivo associado à DLCO reduzida é o mais encontrado nas pneumopatias fibrosantes. Quando há comprometimento de vias aéreas (e em fumantes), um distúrbio obstrutivo pode ser observado. Nas bronquiolites, um padrão inespecífico, com redução proporcional da CVF e do VEF₁, pode ser observado, e a medida do VR por pletismografia pode revelar aprisionamento aéreo.⁽²⁶⁾

Na presença de doença vascular, a DLCO é desproporcionalmente reduzida, com volumes pulmonares preservados ou pouco afetados. Na restrição extrapulmonar, como ocorre nas doenças pleurais ou na presença da síndrome do pulmão encolhido do LES, ou ainda nas miopatias, os volumes são alterados e a DLCO é normal ou apenas levemente reduzida. A força dos músculos respiratórios deve ser medida nas doenças com possível comprometimento muscular.⁽²⁷⁾

À semelhança da TCAR, não há consenso se as provas funcionais devem ser usadas na rotina de avaliação inicial de pacientes com DTC, na ausência de sintomas sugestivos ou de alterações radiográficas pulmonares. Contudo, sugere-se que os testes funcionais devam ser realizados nas DTC com alta prevalência de DPI (ESP e polimiosite/dermatomiosite) ou doença vascular pulmonar (ESP e LES).^(1,18,26)

É importante frisar que valores funcionais dentro da faixa prevista, mas próximos do limite inferior, devem ser sempre valorizados, dada a ampla faixa de valores de referência. Ainda, na presença de DLCO < 75% do previsto, a TCAR deve ser sempre indicada.

É aceito que, nas DPIs, as provas funcionais refletem melhor a gravidade do processo histopatológico subjacente do que os sintomas ou os achados radiográficos. Os valores prognósticos dos testes de função pulmonar foram mais bem avaliados na ESP.⁽²⁸⁾ Um aumento importante da mortalidade se associa com DLCO < 40% do previsto e CVF < 60% do previsto.⁽²⁹⁾ Na AR, DLCO < 54% do previsto é um preditor altamente específico para a progressão da fibrose pulmonar, enquanto, na polimiosite/dermatomiosite, DLCO < 45% do previsto também indica maior mortalidade.⁽³⁰⁾

A gravidade do distúrbio funcional tem grande influência na indicação de tratamento das DPIs associadas às DTC, especialmente na presença de doença fibrosante. O limiar da DLCO < 60% deve ser o fator mais relevante. Fatores essenciais a considerar são a escolha adequada dos valores de referência e a presença de anemia.⁽³¹⁾ Na ESP, por exemplo, valores de CVF < 70% indicam doença extensa e progressiva.⁽³²⁾ Contudo, nenhum limiar isolado se aplica a todos os pacientes. O limiar para a intervenção deve ser reduzido por uma duração curta da doença sistêmica e por evidência de progressão recente, lembrando que os valores funcionais também devem ser sempre associados aos achados tomográficos no momento da decisão sobre o tratamento.

Os testes de exercício estão indicados em três cenários específicos:

- 1) Em pacientes com dispneia desproporcional aos demais achados, pois outros mecanismos para a dispneia podem ser sugeridos. Se a troca gasosa se revelar acentuadamente anormal, isso pode indicar que a gravidade da doença foi subestimada pelos testes funcionais em repouso e pela TCAR.

- 2) Na presença de fibrose clinicamente significativa, mas na ausência de dispneia relevante ou doença aparentemente estável. Nesse caso, a ausência de distúrbios maiores de troca gasosa pode justificar apenas a observação.
- 3) Quando a pressão sistólica da artéria pulmonar pelo ecocardiograma é normal ou limítrofe. Aqui, um componente de hipertensão pulmonar pode se tornar evidente no exercício, e a hipoxemia de exercício somada à limitação ventilatória, associadas à elevada relação entre o volume minuto e a produção de gás carbônico, sugerem hipertensão pulmonar.⁽²⁶⁾

Nas DPIs, os testes funcionais têm também um papel central na monitorização da doença e na resposta ao tratamento. Os valores de corte para a avaliação de piora (queda da CVF > 10% basal, ou > 15% para a DLCO) podem não ser atingidos, mas valores limítrofes podem indicar piora, se concordantes ou associados à piora clínica ou tomográfica. Na doença avançada, entretanto, pode ser mais útil monitorizar a SpO₂ do que os valores das provas funcionais. Em pacientes em uso de oxigênio, medidas decrescentes da SpO₂ com fluxos fixos de oxigênio podem indicar a progressão da doença.

Em casos de variações limítrofes dos testes de função pulmonar, os mesmos podem ser repetidos após 3-4 meses. Por outro lado, se houver uma queda inesperada da função que resulte em uma potencial mudança de tratamento, essa deve ser confirmada por poder ser secundária a problemas técnicos. Na presença de doença estável, os testes podem ser feitos semestralmente; se após três anos a doença permanecer estável, os testes poderão ser realizados anualmente.

Doenças específicas e tratamento

Esclerose sistêmica progressiva

A DPI clinicamente significativa ocorre em aproximadamente 40% dos pacientes com ESP (e em até 80% das necrópsias), sendo a causa principal de morbidade e mortalidade. O envolvimento pulmonar é mais comum quando anticorpos anti-DNA topoisomerase estão presentes (anti-Scl-70). Embora a DPI seja mais frequentemente associada com a forma difusa, ela também ocorre em pacientes com doença

localizada e mesmo em pacientes sem qualquer esclerose cutânea (ESP sem esclerodermia).

Por causa da alta incidência de lesão pulmonar na ESP e de sua gravidade, uma rotina deve ser seguida para sua investigação com o objetivo de identificar os pacientes com maior risco a fim de iniciar a terapêutica apropriada precocemente. No caso das DPIs, os principais exames para a identificação são a DLCO e a TCAR do tórax. É importante frisar a importância da medição de DLCO na ESP, pois essa medida se correlaciona melhor com a gravidade da doença e com o acometimento pela TCAR que outros parâmetros funcionais.⁽³³⁾

Classicamente, os achados tomográficos são de áreas em vidro fosco e reticulado basal, posterior e justapleural dos pulmões, sem distorção arquitetural, que podem evoluir para fibrose com espessamento intralobular, bronquiectasias e bronquiolectasias de tração, além de cistos de faveolamento. Esses achados são semelhantes àqueles da PINE idiopática. Na ESP, opacidades em vidro fosco em geral indicam PINE fibrótica, e não PINE celular ("fibrose fina"). Na forma de esclerodermia localizada, a TCAR mostra faveolamento com maior frequência.⁽³⁴⁾ A presença de bronquiectasias de tração indica fibrose, se presente nas áreas de vidro fosco.⁽¹²⁾

Embora a DPI seja observada em até 80% dos casos de ESP, em apenas 25% ela é clinicamente significativa. Portanto, o tratamento deve ser considerado principalmente para pacientes com ESP quando a doença é extensa. É importante ressaltar que a associação com câncer de pulmão é um achado relativamente frequente na ESP associada a DPI, conferindo um risco relativo (RR) para câncer de pulmão de 16,5 nessa população.⁽³³⁾

Um escore tomográfico para caracterizar doença limitada e doença extensa foi proposto. Pacientes com doença extensa têm pior evolução e devem, portanto, ser tratados.⁽³²⁾ A doença extensa foi definida com base no comprometimento acima de 20% do parênquima pulmonar, enquanto a doença limitada é caracterizada pelo comprometimento abaixo de 20%. A proporção de envolvimento na TCAR (infiltrado reticular e vidro fosco) deve ser analisada em cinco níveis, descritos a seguir, e a média dos escores obtidos deve ser calculada: origem dos grandes vasos; carina principal; confluência venosa pulmonar; corte imediatamente acima do diafragma direito; e corte situado entre a confluência venosa pulmonar

e o corte imediatamente acima do diafragma direito. Nos casos com limite indeterminado na TCAR, a doença extensa e a doença limitada seriam caracterizadas por CVF < 70% e por CVF \geq 70%, respectivamente.⁽³²⁾ Valores de DLCO < 60% se correlacionam com CVF < 70% e com SpO₂ no teste de caminhada < 89%, devendo esses fatores serem levados em consideração.^(35,36)

Como na ESP os achados do lavado broncoalveolar não têm valor prognóstico, a gravidade e a progressão da doença devem ser quantificadas apenas pela função pulmonar e TCAR.^(37,38)

Opções de tratamento

Os objetivos do tratamento são aumentar a tolerância ao exercício, melhorar a qualidade de vida e prolongar a sobrevida. O objetivo primário do tratamento na ESP, entretanto, é impedir a progressão da doença. Portanto, a estabilidade funcional não deve ser considerada uma falha terapêutica.⁽¹⁾

Diversos fármacos foram propostos para reduzir o declínio ou para melhorar a função pulmonar na DPI associada à ESP, mas apenas a ciclofosfamida tem eficácia comprovada. Uma revisão sistemática dos estudos prospectivos observacionais foi publicada. O resultado dos oito estudos incluídos mostrou que ambas, CVF e DLCO, se elevaram após 12 meses de tratamento de uma maneira significativa, com uma diferença média de 4,73% (IC95%: 0,74-8,73) e de 7,48% (IC95%: 3,64-11,32), respectivamente (n = 117).⁽³⁹⁾

Um estudo grande e retrospectivo foi publicado por White et al.⁽⁴⁰⁾ Os pacientes classificados como com alveolite (\geq 3% neutrófilos e/ou > 2,2% eosinófilos no lavado broncoalveolar) foram tratados com ciclofosfamida, com mediana de dose de 100 mg por 10,8 meses (n = 39). Trinta pacientes declinaram do tratamento. Aqueles sem evidência de alveolite não foram tratados. Durante um período de seguimento de 16 meses, os pacientes com alveolite e os que não receberam tratamento com ciclofosfamida experimentaram reduções significativas da CVF e da DLCO, enquanto aqueles com alveolite e que receberam o tratamento permaneceram mais estáveis ou mostraram melhora na CVF (RR = 2,5; IC95%: 1,5-4,1) e na DLCO (RR = 1,5; IC95%: 1,0-2,2). Embora os resultados desses estudos fossem encorajadores, eles não eram randomizados e controlados.⁽⁴⁰⁾ Um estudo multicêntrico, duplo-

cego, randomizado e controlado avaliou a eficácia e a segurança da ciclofosfamida oral administrada por um ano em 158 pacientes com ESP e achados tomográficos de qualquer extensão. Ao final de um ano, os benefícios funcionais da ciclofosfamida, comparada com o uso de placebo, foram modestos (2,53% e 4,09% de melhora na CVF e na CPT, respectivamente; p < 0,03); entretanto, esses resultados favoráveis se associaram com outros desfechos clinicamente relevantes, incluindo dispneia (índice de transição de dispneia de +1,4 e -1,5 nos grupos ciclofosfamida e placebo, respectivamente; p < 0,001), e melhora em alguns domínios de qualidade de vida e nos escores de espessamento da pele.⁽⁴¹⁾

Em uma análise de 98 dos 159 pacientes daquele estudo⁽⁴¹⁾ (49 no grupo ciclofosfamida e 42 no grupo placebo), as TC de tórax foram repetidas após 12 meses e comparadas às TC basais. Escores para opacidades em vidro fosco, fibrose e faveolamento foram comparados por dois radiologistas independentes. Ao final do tratamento, 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 mudança na 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 escore para vidro fosco e faveolamento.⁽⁴²⁾ 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.

Uma das hipóteses daquele estudo era que um ano de tratamento com ciclofosfamida seria suficiente para impedir a progressão posterior da doença, evitando-se assim o risco de toxicidade a longo prazo do tratamento continuado com a droga.⁽⁴¹⁾ Durante o ano seguinte à cessação da ciclofosfamida, a função pulmonar continuou aumentando por 6 meses.⁽⁴³⁾ Contudo, após 12 meses, os efeitos benéficos do tratamento desapareceram, de modo que a função pulmonar nos dois grupos foi essencialmente a mesma ao final dos dois anos de seguimento do estudo. A dispneia continuou menor no grupo tratado após 24 meses, o que poderia ser explicado por alterações periféricas.

A magnitude e a duração limitada do benefício da ciclofosfamida no curto prazo, aliada à toxicidade potencial a longo prazo, sublinham a necessidade de alternativas terapêuticas mais eficazes, com maior duração de efeito e com menor toxicidade. Naquele estudo, mais pacientes tratados com ciclofosfamida tiveram leucopenia e neutropenia ($p < 0,05$).⁽⁴¹⁾ Em um segundo estudo controlado, a ciclofosfamida foi administrada por infusão i.v. por 6 meses (para minimizar o risco de cistite hemorrágica e reduzir a dose cumulativa). A dose de ciclofosfamida foi de 600 mg/m² em intervalos de 4 semanas; após os primeiros 6 meses, foi dada azatioprina na dose de 2,5 mg/kg ao dia (máximo de 200 mg) como dose de manutenção. Apenas 19 pacientes no grupo tratado e 18 no grupo placebo tiveram dados para a análise após um ano. O efeito relativo do tratamento (tratamento ativo vs. placebo), ajustado para a CVF, revelou um efeito favorável para a CVF de 4,19%. Essa diferença não foi significativa ($p = 0,08$), provavelmente pelo baixo número de pacientes incluídos. Nenhuma melhora na DLCO foi observada. A toxicidade da ciclofosfamida foi mínima.⁽⁴⁴⁾

Naqueles dois estudos randomizados,^(41,44) foram incluídos muitos pacientes com CVF > 70% do previsto, o que pode ter resultado em menor melhora funcional, visto que a indicação e o impacto do tratamento são observados principalmente na doença mais avançada. No primeiro estudo,⁽⁴¹⁾ valores de CVF < 70% foram associados com uma maior diferença na CVF% do previsto aos 12 meses no grupo tratado vs. placebo (4,62% maior na CVF; $p = 0,007$) e que atingiu valores de 6,8% após 18 meses ($p = 0,006$). Pacientes com CVF $\geq 70\%$ não apresentaram mudanças significativas na CVF no grupo tratado em relação ao placebo. Após 24 meses, a CVF voltou aos valores iniciais em ambos os grupos.

Um estudo aberto, randomizado, comparou o efeito da ciclofosfamida com o da azatioprina no tratamento da ESP precoce.⁽⁴⁵⁾ Os pacientes foram tratados por 18 meses, com ciclofosfamida oral ($n = 30$) ou azatioprina ($n = 30$). Após o tratamento, houve redução do espessamento de pele e da frequência de ataques de fenômeno de Raynaud no grupo tratado com ciclofosfamida, o que não ocorreu no grupo tratado com azatioprina. A CVF e a DLCO não foram alteradas no grupo tratado com ciclofosfamida, mas declinaram no

grupo da azatioprina após 18 meses – grupo ciclofosfamida (CVF inicial = $90,3 \pm 1,9\%$ e CVF final = $93,6 \pm 1,7\%$; $p > 0,05$) e grupo azatioprina (CVF inicial = $91,7 \pm 2,0\%$ e CVF final = $80,6 \pm 2,1\%$; $p < 0,001$). A média de CVF inicial foi de 91%, e apenas 1 paciente de cada grupo tinha evidência radiológica de fibrose pulmonar bibasal. De qualquer modo, o estudo sugere que a ciclofosfamida é superior à azatioprina no tratamento da ESP.

Diversos estudos não controlados com a utilização de ciclofosfamida em pulso foram realizados em pacientes com ESP.⁽⁴⁶⁻⁵¹⁾ A melhora em 20-30% dos casos e a estabilidade funcional foram observadas na maioria dos casos, de forma semelhante aos resultados obtidos com ciclofosfamida por via oral. Um estudo não controlado avaliou os efeitos e a segurança da ciclofosfamida i.v. administrada por 6 meses (dose de 0,6 g/m²), seguida por azatioprina por 18 meses. Todos os pacientes ($n = 27$) tinham DPI com evidência de declínio funcional no ano anterior. A CVF inicial foi de $67 \pm 19\%$ do previsto. A ciclofosfamida i.v. seguida de azatioprina foi bem tolerada e associada com estabilidade ou melhora funcional em 70% e 52% dos pacientes com ESP após 6 meses e 2 anos de tratamento, respectivamente.⁽⁵²⁾

Corticosteroide

Embora os corticosteroides tenham sido historicamente usados na DPI associada à ESP, não existem dados convincentes mostrando que doses elevadas sejam eficazes. Além disso, o uso de doses elevadas se associa com um maior risco de crise renal. Em geral, prednisona, na dose de 10 mg/dia, é associada a imunossupressores no tratamento da ESP. Em um estudo, pacientes tratados com ciclofosfamida e corticosteroide em doses altas e baixas foram comparados. Não houve maior elevação da CVF no grupo tratado com doses elevadas de corticosteroide.⁽⁵³⁾

Micofenolato de mofetil

O micofenolato de mofetil (MMF) é um inibidor da proliferação dos linfócitos e pode ter efeito antifibrótico relacionado à inibição do TGF- β . Diversos estudos retrospectivos pequenos em pacientes com DTC, incluindo especialmente aqueles com ESP, foram publicados.⁽⁵⁴⁻⁵⁸⁾ Os dados são encorajadores, e motivaram um

estudo prospectivo em andamento (*Scleroderma Lung Study II*) que compara a eficácia do MMF na DPI associada à ESP por 24 meses, com o uso de ciclofosfamida oral por 12 meses. O desfecho primário é a mudança na CVF após 2 anos. A hipótese é que o MMF irá mostrar eficácia e segurança superior comparado com a ciclofosfamida via oral.⁽⁵⁹⁾ A dose inicial de MMF utilizada é de 500 mg, duas vezes ao dia, atingindo-se geralmente como dose de manutenção 1 g, duas vezes ao dia (total: 2 g/dia).⁽⁵⁸⁾

Efeito da aspiração

A motilidade esofágica anormal e refluxo gastroesofágico (RGE) significativo são comuns na ESP. A aspiração oculta poderia causar ou potencializar a doença pulmonar na ESP. Alguns estudos em pacientes com ESP mostraram uma correlação (não necessariamente causal) entre o grau de distúrbio motor esofágico e DPI, mas outros não comprovaram essa associação.⁽⁶⁰⁻⁶²⁾ Um estudo recente encontrou fibrose bronquiocêntrica em biópsias pulmonares, entidade que poderia se associar com aspiração em um subgrupo de pacientes com ESP.⁽⁶³⁾ O papel preciso de RGE e aspiração na patogenia da DPI/ESP permanece incerto. Independentemente de o RGE causar lesão pulmonar ou não, o tratamento agressivo para minimizar as complicações esofágicas é necessário. Se a identificação de fibrose associada ao RGE for caracterizada, deve-se avaliar se apenas o tratamento do RGE, em estudos controlados, é suficiente para impedir a progressão da doença.

Outros tratamentos

Outros tratamentos avaliados em ensaios controlados incluem o transplante de células-tronco, assim como o uso de anticorpos anti-IL-13 e imatinibe.⁽⁵⁹⁾ Em um pequeno estudo randomizado aberto, 14 pacientes com ESP difusa foram alocados para receber tratamento com dois ciclos de rituximabe, e 6 pacientes receberam o tratamento padrão. A CVF e a DLCO aumentaram de maneira significativa no grupo que recebeu rituximabe.⁽⁶⁴⁾

Transplante

Devido à possível relação entre RGE e bronquiolite obliterante em pacientes submetidos a transplante pulmonar, os portadores de ESP não são considerados bons candidatos ao transplante

pulmonar, e a rejeição aguda parece ser maior nesses. Contudo, excluída a aspiração, os pacientes transplantados têm sobrevida semelhante à observada em outras condições.⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾

Polimiosite/dermatomiosite

As miopatias inflamatórias idiopáticas são um grupo heterogêneo de distúrbios agudos, subagudos ou crônicos que se caracterizam por fraqueza muscular proximal, aumento de enzimas musculares, anormalidades específicas na eletromiografia e presença de células inflamatórias na biópsia muscular. Doenças intersticiais ocorrem em aproximadamente 60% dos pacientes e, em até um terço dos casos, a doença pulmonar precede as manifestações músculo-esqueléticas.^(68,69) Na polimiosite/dermatomiosite, a presença de DPI se associa com a presença de anticorpos anti-Jo-1, mas outros anticorpos antissintetases, não mensurados no Brasil, podem estar presentes.⁽⁷⁰⁾ Os autoanticorpos têm importância tanto diagnóstica como prognóstica, por direcionarem para possíveis sobreposições de doenças e também para possíveis lesões de órgãos 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.⁽⁷¹⁾

A doença pulmonar associada com polimiosite/dermatomiosite ou com a síndrome antissintetase, uma entidade intimamente relacionada, é frequentemente associada com um aspecto tomográfico característico, com opacidades em vidro fosco e consolidação nos lobos inferiores, superposto a um fundo de infiltrado reticular com bronquiectasias de tração. Esse padrão reflete a combinação histológica de PO e PINE fibrótica.⁽⁷²⁾ Entretanto, outros padrões na TCAR podem estar presentes, sendo os mais comuns as consolidações peribrônquicas refletindo PO, que pode estar associada com PINE; as consolidações extensas; e DPI fibrótica do tipo PINE ou PIU.

As provas funcionais têm papel tanto no rastreamento como no seguimento das lesões pulmonares, e mostram relação VEF₁/CVF normal ou elevada e redução de CPT, VR, CVF e DLCO, sendo essa última um fator de pior prognóstico na doença. Deve-se ter também atenção para a sobreposição de fraqueza muscular e doença intersticial, ambas contribuindo para a restrição.⁽⁶⁹⁾

Histologicamente, antes se acreditava que o padrão predominante na DPI de evolução

lentamente progressiva seria PIU; porém, hoje, o padrão PINE é o mais comumente descrito, seguido por PO (relacionada a achados de consolidação e vidro fosco na TC) e, mais raramente, PIU.⁽⁷²⁾

Fatores de pior prognóstico da DPI na polimiosite/dermatomiosite incluem níveis baixos de creatinofosfoquinase, DLCO < 45%, histologia pulmonar de dano alveolar difuso (DAD) ou PIU, neutrofilia no lavado broncoalveolar e opacidades extensas em vidro fosco (refletindo provável DAD).^(71,72)

Tratamento

Uma excelente revisão sobre o tratamento da DPI na polimiosite/dermatomiosite está disponível.⁽⁷³⁾

O tratamento da DPI relacionada à polimiosite/dermatomiosite ainda não possui evidências consolidadas e deve se basear na extensão e rapidez da progressão da pneumopatia. Assim, a decisão de iniciar o tratamento da DPI em pacientes com polimiosite/dermatomiosite é usualmente baseada na gravidade da dispneia e nas alterações da função pulmonar, como também na necessidade de tratamento da miosite subjacente. Para pacientes assintomáticos com DPI e alterações discretas dos volumes pulmonares e da DLCO, sugere-se um período de observação, com avaliação seriada. Para pacientes com dispneia e evidência de distúrbio respiratório nas provas funcionais, a terapia imunossupressora é usualmente indicada.

O uso de corticosteroides é o pilar do tratamento da DPI na polimiosite/dermatomiosite. Usualmente, é utilizada prednisona, 1 mg/kg de peso ideal (até 60 mg) no primeiro mês, reduzindo-se para 40 mg por mais 2 meses, seguindo-se por redução posterior da dose, dependendo da resposta. Pacientes com pneumonia intersticial aguda e insuficiência respiratória aguda são tratados com corticosteroide i.v. em altas doses (metilprednisolona, 1 g/dia por 3 dias), seguido por corticosteroide oral como descrito acima. Nesses casos, um segundo agente imunossupressor, usualmente ciclofosfamida, é tipicamente adicionado.^(1,69)

Estima-se que aproximadamente 50% dos pacientes com DPI e polimiosite/dermatomiosite respondam favoravelmente ao uso de corticosteroides, embora não existam estudos controlados. Achados clínicos que sugerem uma taxa maior de resposta são os seguintes: idade menor, polimiosite, padrão de PO, níveis

de creatinofosfoquinase elevados, achados de áreas em vidro fosco ou consolidação na TCAR (comparado ao faveolamento) e padrão de PINE na biópsia (comparado ao padrão PIU). Quando a doença intersticial é mais grave ou progressiva, um segundo agente imunossupressor é frequentemente associado, assim como em pacientes com doença amiópática ou síndrome antissintetase, dada a alta frequência de doença progressiva.⁽¹⁾

A escolha de um agente específico (azatioprina, MMF, inibidores da calcineurina, ciclofosfamida ou metotrexato) é guiada pela gravidade da DPI e pela toxicidade relativa dos agentes. Quando se opta por adicionar um segundo agente para a doença leve a moderada, a azatioprina é tipicamente a primeira escolha, devido à maior experiência clínica com essa medicação.⁽⁷¹⁾

O MMF é uma alternativa se o paciente tem acúmulo da droga, com leucopenia e lesão hepática, ou se não tolera a medicação. A eficácia comparativa da azatioprina em relação ao MMF para o tratamento da DPI na polimiosite/dermatomiosite é desconhecida. Em pacientes com doença mais grave ou rapidamente progressiva, devem ser usados ciclofosfamida e corticosteroide em doses elevadas, com uma transição para MMF e corticosteroide após 6 meses. Em pacientes com progressão da DPI apesar do uso de corticosteroide e azatioprina, deve-se substituir azatioprina por MMF, embora dados formais não existam. O tacrolimo ou a ciclosporina são alternativas após o MMF nessa situação. O tacrolimo e a ciclosporina têm sido usados em pacientes com DPI associada à miopatia inflamatória, incluindo um pequeno número de casos refratários a outros tratamentos. O tacrolimo é preferível à ciclosporina, devendo ser dado na dose de 0,75 mg/kg duas vezes ao dia para alcançar uma concentração mínima de 5-20 ng/mL.

A ciclofosfamida tem sido usada por via oral ou em forma de pulsoterapia, com bons resultados. Em um estudo recente, 17 pacientes foram tratados por pelo menos 6 meses; 11 tiveram melhora da dispneia, e 6 dos 7 que necessitavam de suplementação de oxigênio puderam descontinua-la. Além disso, 12 pacientes tiveram melhora na CVF \geq 10%. No grupo total, a CVF aumentou, em média, de 63% para 83% do previsto.⁽⁷⁴⁾

O metotrexato, devido à sua potencial toxicidade pulmonar, que pode ser de difícil

diferenciação com a atividade pulmonar da colagenose, deve ser evitado na presença de DPI nas mioesites inflamatórias.

Doença refratária

Em alguns casos, a doença é refratária, e pode-se utilizar a associação entre corticosteroide, ciclofosfamida e um inibidor da calcineurina.⁽⁷⁵⁾ Alternativamente, pode-se lançar mão do uso de rituximabe (1 g em duas doses, administradas com uma semana de intervalo). Mais recentemente, as imunoglobulinas se mostraram potencialmente úteis no tratamento dos casos de pneumopatia intersticial que não responderam a imunossuppressores.⁽⁷⁶⁾

A profilaxia para pneumocistose é sugerida em pacientes em uso de um corticosteroide em altas doses (por exemplo, prednisona \geq 20 mg/dia) associado a um agente imunossupressor. Um esquema de profilaxia simples envolve o uso de um comprimido de sulfametoxazol/trimetoprima (400/80 mg) diariamente.

Artrite reumatoide

A AR é a doença inflamatória sistêmica autoimune mais comum, afetando até 2% da população geral. Clinicamente, a AR é causa de poliartrite simétrica, que pode levar à deformidade e destruição articular, e até 50% dos pacientes terão acometimento de outros órgãos, como pele, olhos, pulmões e coração. Apesar de a maioria das mortes na AR se relacionarem a distúrbios cardiovasculares, as complicações pulmonares causam 10-20% do total de mortes nessa doença, com um maior risco relacionado à idade avançada no início da doença, sexo masculino e doença articular mais grave.⁽⁷⁷⁾

Na AR, uma mistura de achados (doenças de vias aéreas, comprometimento pleural e DPI) é mais comum do que em outras DTC. Em relação às DPIs, o padrão histológico mais comum é PIU, e não PINE. Entretanto, indivíduos desenvolvem fibrose pulmonar em idade menos avançada que nos casos de fibrose pulmonar idiopática. Além disso, as alterações intersticiais são mais comuns no sexo masculino e têm relação positiva com tabagismo e com títulos elevados de fator reumatoide.^(77,78)

Na avaliação funcional da DPI relacionada a AR, há redução da CVF e da CPT, em associação à redução da DLCO, essa última com maior

sensibilidade no diagnóstico da doença pulmonar. O padrão obstrutivo ou misto pode estar presente quando há acometimento concomitante das vias aéreas, como por bronquiolite, bronquiectasias e alteração cricoaritenóide, ou pela associação com o tabagismo. Além disso, o teste ergoespirométrico pode, ao detectar hipoxemia induzida ao exercício, ajudar no diagnóstico de doença pulmonar em estágio inicial, quando a avaliação funcional estática for normal.^(1,77)

Na TCAR, predominam padrões de reticulado e vidro fosco em terços inferiores, além de bronquiectasias/bronquiolectasias de tração e faveolamento de acordo com a progressão da doença. Já a presença de consolidações sugere o diagnóstico de PO. Os achados na TCAR têm excelente correlação com os achados histológicos descritos: PIU, PINE, PO e bronquiolite.^(1,4,77) O prognóstico da DPI na AR é de curso mais benigno que nas pneumopatias intersticiais idiopáticas.

Para qualquer paciente com DPI associada à AR, a decisão para começar o tratamento é influenciada pela idade do paciente, gravidade da doença, rapidez de progressão e presença de doença coexistente (por exemplo, osteoporose). É útil documentar a piora da função pulmonar em um período de 1-3 meses, o que fortalece a indicação de tratamento.

Existem poucos dados sobre o tratamento da DPI associada à AR. A resposta varia de acordo com as anormalidades histopatológicas, semelhante às idiopáticas. Como exemplo, pacientes com o padrão PO têm alta probabilidade de responder a corticosteroides. Nos pacientes com padrão sugestivo de PIU ou PINE na TCAR, o tratamento deve ser semelhante ao descrito para a DPI associada à ESP. A ciclosporina tem um interesse especial, dado seu efeito na supressão da fibrose induzida por citocinas e células T.⁽⁷⁷⁾ A ciclosporina tem sido usada com sucesso em casos de pneumonite aguda e fibrose pulmonar progressiva.⁽⁷⁹⁻⁸¹⁾ O MMF tem sido usado com sucesso em alguns casos.⁽⁸²⁾ Células B CD20+ foram encontradas nos agregados linfóides peribronquiolares de pacientes com AR e PIU. O tratamento com anti-CD20 parece promissor; porém, casos de lesão pulmonar pelo rituximabe são descritos com frequência crescente.⁽⁸³⁾

Lúpus eritematoso sistêmico

O LES é uma doença autoimune caracterizada por distúrbios do sistema imune inato e adaptativo, que acomete principalmente mulheres, com danos e

disfunções tissulares mediados por autoanticorpos e formação de imunocomplexos.

No LES, o envolvimento parenquimatoso pulmonar é infrequente. A pneumonite lúpica e a hemorragia alveolar difusa são as formas de apresentação aguda. Ambas podem ser a apresentação inicial do LES, mas o diagnóstico diferencial com processos infecciosos secundários e/ou doenças pulmonares secundárias ao uso de medicamentos deve ser sempre realizado.

A pneumonite lúpica se caracteriza radiologicamente por infiltrado difuso e histologicamente por DAD, hemorragia alveolar e deposição de imunoglobulinas e de complemento. O derrame pleural ocorre em 50% dos casos.⁽⁸⁴⁾ A hemorragia alveolar difusa no LES deve ser suspeitada na presença de queda da hemoglobina e hemoptoicos, e pode ser confirmada por LBA.⁽⁸⁵⁾ 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 de não resposta ou nos casos de hemorragia alveolar, deve-se associar ciclofosfamida, plasmaferese ou imunoglobulina i.v., além de suporte ventilatório e antibióticos para uma eventual infecção.⁽⁸⁶⁾

A pneumopatia intersticial crônica secundária ao LES é incomum, e, como frequentemente o LES está associado a outras colagenoses, especialmente com a síndrome de Sjögren, a definição do responsável pelo acometimento intersticial muitas vezes é difícil. No LES, os tipos de DPIs não agudas mais encontrados são PINE, PIU, PIL e, ocasionalmente, PO. A amiloidose pode ser encontrada. A DPI fibrótica (PIU ou PINE) é menos comum no LES em comparação a outras DTC.

O tratamento da DPI não aguda no LES deve ser individualizado, de acordo com critérios de atividade em exames de imagem, LBA e/ou biópsia pulmonar. Em pacientes com doença grave ou progressiva, o tratamento é iniciado com altas doses de prednisona e ciclofosfamida i.v., com transição para azatioprina ou MMF após 6-12 meses; para aqueles com doença menos grave ou quando a ciclofosfamida não é bem tolerada, azatioprina ou MMF podem ser usados como tratamento inicial.⁽⁸⁶⁾

Síndrome de Sjögren

A síndrome de Sjögren é uma doença inflamatória autoimune crônica e lentamente

progressiva, caracterizada por infiltração linfocítica (CD4+) das glândulas exócrinas, levando a um déficit de secreção glandular, e por hiperreatividade dos linfócitos B, determinando a formação de autoanticorpos (anti-SSA e anti-SSB). Pode ocorrer isoladamente (primária) ou em associação a outras doenças autoimunes, quando então é denominada síndrome de Sjögren secundária.⁽¹⁾

No pulmão, o envolvimento das vias aéreas sob a forma de bronquiectasias e bronquiolite é o mais comum.^(87,88) A DPI também é frequente, e os padrões histológicos descritos são PINE, PIU, PIL, bronquiolite folicular, PO e amiloidose difusa.^(9,87)

A hiperplasia linfoide reativa nos pulmões na síndrome de Sjögren pode envolver difusamente os septos alveolares (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 e espessamento septal, além de acometimento de regiões subpleurais e do feixe broncovascular, semelhante ao observado na sarcoidose). O aumento de linfonodos também é comum.^(88,89) A PIL muito raramente sofre transformação maligna.⁽⁹⁰⁾ Esses achados têm sido chamados genericamente de “pneumonia intersticial linfoide” em publicações radiológicas. Os cistos são inespecíficos, sem infiltração celular na parede, e têm distribuição peribronquiolar, sugerindo que sejam secundários a um mecanismo valvular relacionados à bronquiolite.⁽⁹¹⁻⁹³⁾

Os achados na TCAR na síndrome de Sjögren refletem os achados acima. Dois estudos, somando um total de 97 pacientes, evidenciaram que opacidades em vidro fosco, em geral nos lobos inferiores, espessamento septal interlobular, pequenos nódulos (centrolobulares ou subpleurais) e cistos foram achados frequentes.^(9,94) A doença de vias aéreas (bronquiectasias e espessamento proximal das vias aéreas) estava presente em aproximadamente um terço dos casos em um dos estudos.⁽⁹⁾

A distinção entre PIL e PINE celular é subjetiva, sendo dependente da intensidade do infiltrado celular no interstício, o que pode explicar o aparente predomínio de PINE em séries mais recentes, comparando-se ao maior número de PIL em séries antigas, antes da caracterização da PINE.

Nódulos > 1 cm devem ser biopsiados e submetidos à análise imuno-histoquímica para a diferenciação entre linfomas e hiperplasia nodular linfoide. Linfoma deve ser suspeitado na presença de consolidações, nódulos grandes (> 1 cm) ou derrame pleural.⁽⁹⁷⁾

A evolução da síndrome de Sjögren é considerada benigna, com uma taxa de mortalidade se aproximando à da população geral, e o tratamento limitando-se ao alívio dos sintomas da 'síndrome seca'. Estudos de longa evolução mostram que pode haver até a recuperação da função pulmonar, independentemente do uso de medicações, e não existem estudos controlados sobre o tratamento da doença. A terapêutica dos pacientes com DPI (PINE, PO e PIL) usualmente tem sido baseada na utilização isolada de corticosteroide. Nos pacientes não responsivos ou com efeitos colaterais intoleráveis, um imunossupressor pode ser necessário. A azatioprina tem sido usada de modo não controlado, com melhora funcional.⁽⁹⁵⁾ Em pacientes com doença avançada ou achados tomográficos de fibrose, sugerimos o uso de um imunossupressor além do corticosteroide desde o início. Outras medicações têm sido também usadas, tais como ciclosporina e ciclofosfamida, e, dentre os medicamentos imunobiológicos, o rituximabe oferece uma boa perspectiva para os casos resistentes.⁽⁹⁶⁾

Doença mista do tecido conjuntivo

A DMTC é uma patologia inflamatória sistêmica na qual os pacientes têm uma sobreposição de características clínicas do LES, ESP e polimiosite. O envolvimento pulmonar ocorre em até 80% dos pacientes. Na DMTC, os indivíduos tipicamente têm altos títulos de anti-RNP, e o FAN se apresenta em níveis elevados, com padrão pontilhado.⁽¹⁾

As principais manifestações respiratórias da DMTC incluem DPI em 20-65% dos casos, com padrões de PINE, PIU e PIL sendo os mais comuns.⁽⁹⁷⁾ Estudos recentes mostram a associação entre DPI e RGE, sugerindo que a microaspiração crônica possa ter um papel importante na gênese da fibrose pulmonar.⁽²¹⁾

Como a DMTC inclui aspectos de muitas colagenoses diferentes, várias alterações radiológicas podem ser encontradas. Um estudo com 41 pacientes mostrou opacidades em vidro fosco à TCAR em todos os indivíduos, predominantemente nas regiões inferiores. Nódulos e opacidades reticulares também foram frequentes,

enquanto a presença de faveolamento foi incomum.⁽⁹⁷⁾ Habitualmente, as alterações situam-se em um espectro menos intenso comparativamente a outras colagenoses, com menos desarranjo arquitetural e faveolamento que na ESP, e menos opacidades em vidro fosco que na polimiosite/dermatomiosite.⁽⁹⁸⁾

Ainda que o prognóstico seja um pouco melhor na DMTC, o comportamento clínico é semelhante ao da ESP. Assim como em outras colagenoses, não há estudos controlados para servir de base ao tratamento do envolvimento pulmonar na DMTC. Em geral, o tratamento é realizado com corticosteroides e imunossupressores, na tentativa de prevenir a progressão dos danos relacionados à infiltração mononuclear autoimune no pulmão. Pode-se utilizar um corticosteroide associado a azatioprina ou ciclofosfamida, e medidas para o tratamento de RGE devem ser sempre instituídas.^(1,21)

Recomendações

- A TCAR e os testes de função pulmonar, incluindo medidas da DLCO, são recomendados na avaliação inicial de rotina em portadores de DTC que envolvem frequentemente os pulmões – ESP, polimiosite e DMTC (1C).
- Os testes de função pulmonar têm papel central na indicação do tratamento e no seguimento das DPIs associadas às DTC (1C).
- A ciclofosfamida deve ser indicada em portadores de ESP com anormalidades funcionais e tomográficas relevantes, resultando em melhora ou em estabilidade em um grande número de pacientes (1A).
- Corticosteroides, com ou sem associação de um imunossupressor, devem ser considerados em pacientes com polimiosite, de acordo com a apresentação da doença (1C)

Referências

1. 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.
2. Tzelepis GE, Toya SP, Moutsopoulos HM. Occult connective tissue diseases mimicking idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir J.* 2008;31(1):11-20.
3. Mittoo S, Gelber AC, Christopher-Stine L, Horton MR, Lechtzin N, Danoff SK. Ascertainment of collagen

- vascular disease in patients presenting with interstitial lung disease. *Respir Med.* 2009;103(8):1152-8.
4. Kim EJ, Collard HR, King TE Jr. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern. *Chest.* 2009;136(5):1397-405.
 5. Nicholson AG, Colby TV, Wells AU. Histopathological approach to patterns of interstitial pneumonia in patient with connective tissue disorders. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2002;19(1):10-7.
 6. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby TV, Polychronopoulos V, Pantelidis P, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(12):1581-6.
 7. 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.
 8. Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, Matteson EL, Ryu JH. Interstitial lung disease in primary Sjögren syndrome. *Chest.* 2006;130(5):1489-95.
 9. Ito I, Nagai S, Kitaichi M, Nicholson AG, Johkoh T, Noma S, et al. Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome: a clinical, radiologic, and pathologic study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(6):632-8.
 10. 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.
 11. 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.* 2010;35(6):1322-8.
 12. Capobianco J, Grimberg A, Thompson BM, Antunes VB, Jasnowodolinski D, Meirelles GS. Thoracic manifestations of collagen vascular diseases. *Radiographics.* 2012;32(1):33-50.
 13. Fischer A, West SG, Swigris JJ, Brown KK, du Bois RM. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a call for clarification. *Chest.* 2010;138(2):251-6.
 14. Wells AU. High-resolution computed tomography and scleroderma lung disease. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47 Suppl 5:v59-61.
 15. Jezler SFO, Santiago MB, Andrade TL, Araujo Neto C, Braga H, Cruz AA. Interstitial lung disease in patients with progressive systemic sclerosis. A study of 58 cases. *J Bras Pneumol.* 2005;31(4):300-6.
 16. Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, Lynch MP, Graham DR. Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computed tomography, chest radiography, and pulmonary function tests. *Thorax.* 2001;56(8):622-7.
 17. Silva CI, Müller NL. Interstitial lung disease in the setting of collagen vascular disease. *Semin Roentgenol.* 2010;45(1):22-8.
 18. Lynch DA. Lung disease related to collagen vascular disease. *J Thorac Imaging.* 2009;24(4):299-309.
 19. Tansey D, Wells AU, Colby TV, Ip S, Nikolakoupolou A, du Bois RM, et al. Variations in histological patterns of interstitial pneumonia between connective tissue disorders and their relationship to prognosis. *Histopathology.* 2004;44(6):585-96.
 20. Hwang JH, Misumi S, Sahin H, Brown KK, Newell JD, Lynch DA. Computed tomographic features of idiopathic fibrosing interstitial pneumonia: comparison with pulmonary fibrosis related to collagen vascular disease. *J Comput Assist Tomogr.* 2009;33(3):410-5.
 21. 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.
 22. Devouassoux G, Cottin V, Lioté H, Marchand E, Frachon I, Schuller A, et al. Characterisation of severe obliterative bronchiolitis in rheumatoid arthritis. *Eur Respir J.* 2009;33(5):1053-61.
 23. Ryu JH, Myers JL, Swensen SJ. Bronchiolar disorders. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(11):1277-92.
 24. Fuld JP, Johnson MK, Cotton MM, Carter R, Watkin SW, Capell HA, et al. A longitudinal study of lung function in nonsmoking patients with rheumatoid arthritis. *Chest.* 2003;124(4):1224-31.
 25. Harrison NK, Myers AR, Corrin B, Soosay G, Dewar A, Black CM, et al. Structural features of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144(3 Pt 1):706-13.
 26. Wells AU. Pulmonary function tests in connective tissue disease. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28(4):379-88.
 27. Toya SP, Tzelepis GE. Association of the shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus with pleurisy: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2009;39(1):30-7.
 28. Merkel P, Silliman N, Clements P, Denton C, Furst D, Mayes M, et al. Patterns and predictors of change in outcome measures in clinical trials in scleroderma an individual patient meta-analysis of 629 subjects with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2012. doi: 10.1002/art.34427. [Epub ahead of print]
 29. Morgan C, Knight C, Lunt M, Black CM, Silman AJ. Predictors of end stage lung disease in a cohort of patients with scleroderma. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(2):146-50.
 30. Marie I, Hachulla E, Chérin P, Dominique S, Hatron PY, Hellot MF, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2002;47(6):614-22.
 31. Latsi PI, Wells AU. Evaluation and management of alveolitis and interstitial lung disease in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol.* 2003;15(6):748-55.
 32. Goh NS, Desai SR, Veerarahavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(11):1248-54.
 33. Hant FN, Herpel LB, Silver RM. Pulmonary manifestations of scleroderma and mixed connective tissue disease. *Clin Chest Med.* 2010;31(3):433-49.
 34. 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.
 35. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, King AD, Cramer D, Black CM, et al. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: indices of lung function in relation to extent of disease on computed tomography. *Arthritis Rheum.* 1997;40(7):1229-36.
 36. Swigris JJ, Zhou X, Wamboldt FS, du Bois R, Keith R, Fischer A, et al. Exercise peripheral oxygen saturation (SpO₂) accurately reflects arterial oxygen saturation (SaO₂) and predicts mortality in systemic sclerosis. *Thorax.* 2009;64(7):626-30.

37. Goh NS, Veeraraghavan S, Desai SR, Cramer D, Hansell DM, Denton CP, et al. Bronchoalveolar lavage cellular profiles in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease are not predictive of disease progression. *Arthritis Rheum.* 2007;56(6):2005-12.
38. Strange C, Bolster MB, Roth MD, Silver RM, Theodore A, Goldin J, et al. Bronchoalveolar lavage and response to cyclophosphamide in scleroderma interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(1):91-8.
39. Nannini C, West CP, Erwin PJ, Matteson EL. Effects of cyclophosphamide on pulmonary function in patients with scleroderma and interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational prospective cohort studies. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(5):R124. Erratum in: *Arthritis Res Ther.* 2009;11(2):408.
40. White B, Moore WC, Wigley FM, Xiao HQ, Wise RA. Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. *Ann Intern Med.* 2000;132(12):947-54.
41. 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.
42. Goldin J, Elashoff R, Kim HJ, Yan X, Lynch D, Strollo D, et al. Treatment of scleroderma-interstitial lung disease with cyclophosphamide is associated with less progressive fibrosis on serial thoracic high-resolution CT scan than placebo: findings from the scleroderma lung study. *Chest.* 2009;136(5):1333-40.
43. 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.
44. 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.
45. Nadashkevich O, Davis P, Fritzler M, Kovalenko W. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2006;25(2):205-12.
46. Pakas I, Ioannidis JP, Malagari K, Skopouli FN, Moutsopoulos HM, Vlachoyiannopoulos PG. Cyclophosphamide with low or high dose prednisolone for systemic sclerosis lung disease. *J Rheumatol.* 2002;29(2):298-304.
47. Giacomelli R, Valentini G, Salsano F, Cipriani P, Sambo P, Conforti ML, et al. Cyclophosphamide pulse regimen in the treatment of alveolitis in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2002;29(4):731-6.
48. Ostojic P, Damjanov N. Improvement of lung function in patients with systemic sclerosis after 6 months cyclophosphamide pulse therapy. *Clin Rheumatol.* 2006;25(6):819-21.
49. Airò P, Danieli E, Rossi M, Frassi M, Cavazzana I, Scarsi M, et al. Intravenous cyclophosphamide for interstitial lung disease associated to systemic sclerosis: results with an 18-month long protocol including a maintenance phase. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25(2):293-6.
50. Wanchu A, Suryanaryana BS, Sharma S, Sharma A, Bamberg P. High-dose prednisolone and bolus cyclophosphamide in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a prospective open study. *Int J Rheum Dis.* 2009;12(3):239-42.
51. Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Plá V, Tolosa-Vilella C, Selva-O Callaghan A, Solans-Laqué R, Palliza E, et al. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy in the treatment of systemic sclerosis-related interstitial lung disease: a long term study. *Open Respir Med J.* 2008;2:39-45.
52. Bérezné A, Ranque B, Valeyre D, Brauner M, Allanore Y, Launay D, et al. Therapeutic strategy combining intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine to treat worsening interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a retrospective multicenter open-label study. *J Rheumatol.* 2008;35(6):1064-72.
53. Tzelepis GE, Plastiras SC, Karadimitrakis SP, Vlachoyiannopoulos PG. Determinants of pulmonary function improvement in patients with scleroderma and interstitial lung disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25(5):734-9.
54. Shenin M, Naik M, Derk CT. The use of mycophenolate mofetil for the treatment of systemic sclerosis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2008;8(1):11-4.
55. Derk CT, Grace E, Shenin M, Naik M, Schulz S, Xiong W. A prospective open-label study of mycophenolate mofetil for the treatment of diffuse systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(12):1595-9.
56. Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Plá V, Tolosa-Vilella C, Selva-O'Callaghan A, Solans-Laqué R, Vilardell-Tarrés M. Effect of mycophenolate sodium in scleroderma-related interstitial lung disease. *Clin Rheumatol.* 2011;30(11):1393-8.
57. Zamora AC, Wolters PJ, Collard HR, Connolly MK, Elicker BM, Webb WR, et al. Use of mycophenolate mofetil to treat scleroderma-associated interstitial lung disease. *Respir Med.* 2008;102(1):150-5.
58. Gerbino AJ, Goss CH, Molitor JA. Effect of mycophenolate mofetil on pulmonary function in scleroderma-associated interstitial lung disease. *Chest.* 2008;133(2):455-60.
59. Au K, Khanna D, Clements PJ, Furst DE, Tashkin DP. Current concepts in disease-modifying therapy for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: lessons from clinical trials. *Curr Rheumatol Rep.* 2009;11(2):111-9.
60. Marie I, Dominique S, Levesque H, Ducrotté P, Denis P, Hellot MF, et al. Esophageal involvement and pulmonary manifestations in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2001;45(4):346-54.
61. Lock G, Pfeifer M, Straub RH, Zeuner M, Lang B, Schölmerich J, et al. Association of esophageal dysfunction and pulmonary function impairment in systemic sclerosis. *Am J Gastroenterol.* 1998;93(3):341-5.
62. Troshinsky MB, Kane GC, Varga J, Cater JR, Fish JE, Jimenez SA, et al. Pulmonary function and gastroesophageal reflux in systemic sclerosis. *Ann Intern Med.* 1994;121(1):6-10.
63. 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.

64. Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, Kalogeropoulou C, Kazantzi A, Sirinian C, et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(2):271-80.
65. Massad MG, Powell CR, Kpodonu J, Tshibaka C, Hanhan Z, Snow NJ, et al. Outcomes of lung transplantation in patients with scleroderma. *World J Surg*. 2005;29(11):1510-5.
66. Rosas V, Conte JV, Yang SC, Gaine SP, Borja M, Wigley FM, et al. Lung transplantation and systemic sclerosis. *Ann Transplant*. 2000;5(3):38-43.
67. Saggarr R, Khanna D, Furst DE, Belperio JA, Park GS, Weigt SS, et al. Systemic sclerosis and bilateral lung transplantation: a single centre experience. *Eur Respir J*. 2010;36(4):893-900.
68. Selva-O'Callaghan A, Labrador-Horrillo M, Muñoz-Gall X, Martínez-Gómez X, Majó-Masferrer J, Solans-Laqué R, et al. Polymyositis/dermatomyositis-associated lung disease: analysis of a series of 81 patients. *Lupus*. 2005;14(7):534-42.
69. Fathi M, Lundberg IE, Tomling G. Pulmonary complications of polymyositis and dermatomyositis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007;28(4):451-8.
70. Fischer A, Swigris JJ, du Bois RM, Lynch DA, Downey GP, Cosgrove GP, et al. Anti-synthetase syndrome in ANA and anti-Jo-1 negative patients presenting with idiopathic interstitial pneumonia. *Respir Med*. 2009;103(11):1719-24.
71. Labirua A, Lundberg IE. Interstitial lung disease and idiopathic inflammatory myopathies: progress and pitfalls. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22(6):633-8.
72. 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.
73. UpToDate [Homepage on the Internet]. Waltham: UpToDate [cited 2012 Jan 1]. Dellaripa PF, Miller ML. Interstitial lung disease in dermatomyositis and polymyositis: Treatment. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/interstitial-lung-disease-in-dermatomyositis-and-polymyositis-treatment>
74. Yamasaki Y, Yamada H, Yamasaki M, Ohkubo M, Azuma K, Matsuoka S, et al. Intravenous cyclophosphamide therapy for progressive interstitial pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(1):124-30.
75. Kameda H, Nagasawa H, Ogawa H, Sekiguchi N, Takei H, Tokuhira M, et al. Combination therapy with corticosteroids, cyclosporin A, and intravenous pulse cyclophosphamide for acute/subacute interstitial pneumonia in patients with dermatomyositis. *J Rheumatol*. 2005;32(9):1719-26.
76. Bakewell CJ, Raghu G. Polymyositis associated with severe interstitial lung disease: remission after three doses of IV immunoglobulin. *Chest*. 2011;139(2):441-3.
77. Gauhar UA, Gaffo AL, Alarcón GS. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007;28(4):430-40.
78. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, Achenbach SJ, Crowson CS, Ryu JH, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2010;62(6):1583-91.
79. Chang HK, Park W, Ryu DS. Successful treatment of progressive rheumatoid interstitial lung disease with cyclosporine: a case report. *J Korean Med Sci*. 2002;17(2):270-3.
80. Puttick MP, Klinkhoff AV, Chalmers A, Ostrow DN. Treatment of progressive rheumatoid interstitial lung disease with cyclosporine. *J Rheumatol*. 1995;22(11):2163-5.
81. Ogawa D, Hashimoto H, Wada J, Ueno A, Yamasaki Y, Yamamura M, et al. Successful use of cyclosporin A for the treatment of acute interstitial pneumonitis associated with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(12):1422-4.
82. Saketkoo LA, Espinoza LR. Experience of mycophenolate mofetil in 10 patients with autoimmune-related interstitial lung disease demonstrates promising effects. *Am J Med Sci*. 2009;337(5):329-35.
83. Lioté H, Lioté F, Séroussi B, Mayaud C, Cadranet J. Rituximab-induced lung disease: A systematic literature review. *Eur Respir J*. 2010;35(3):681-7.
84. Matthay RA, Schwarz MI, Petty TL, Stanford RE, Gupta RC, Sahn SA, et al. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus: review of twelve cases of acute lupus pneumonitis. *Medicine (Baltimore)*. 1975;54(5):397-409.
85. Todd DJ, Costenbader KH. Dyspnoea in a young woman with active systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2009;18(9):777-84.
86. 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.
87. Franquet T, Giménez A, Monill JM, Díaz C, Geli C. Primary Sjögren's syndrome and associated lung disease: CT findings in 50 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 1997;169(3):655-8.
88. Papiiris SA, Tsonis IA, Moutsopoulos HM. Sjögren's Syndrome. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007;28(4):459-71.
89. Johkoh T, Ichikado K, Akira M, Honda O, Tomiyama N, Mihara N, et al. Lymphocytic interstitial pneumonia: follow-up CT findings in 14 patients. *J Thorac Imaging*. 2000;15(3):162-7.
90. 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.
91. Silva CI, Flint JD, Levy RD, Müller NL. Diffuse lung cysts in lymphoid interstitial pneumonia: high-resolution CT and pathologic findings. *J Thorac Imaging*. 2006;21(3):241-4.
92. Hayasaka S, Fujino N, Yoshinaga T, Kiyama T, Maemoto H, Otsuka Y. Primary Sjögren's syndrome with lymphocytic interstitial pneumonia and pulmonary multiple cystic lesions [Article in Japanese]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 1999;37(10):802-6.
93. Ichikawa Y, Kinoshita M, Koga T, Oizumi K, Fujimoto K, Hayabuchi N. Lung cyst formation in lymphocytic interstitial pneumonia: CT features. *J Comput Assist Tomogr*. 1994;18(5):745-8.
94. Uffmann M, Kiener HP, Bankier AA, Baldt MM, Zontsich T, Herold CJ. Lung manifestation in asymptomatic patients with primary Sjögren syndrome: assessment with high resolution CT and pulmonary function tests. *J Thorac Imaging*. 2001;16(4):282-9.

95. Deheinzeln D, Capelozzi VL, Kairalla RA, Barbas Filho JV, Saldiva PH, de Carvalho CR. Interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome. Clinical-pathological evaluation and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(3 Pt 1):794-9.
96. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, Sisó A, Bosch X. Treatment of primary Sjögren syndrome: a systematic review. *JAMA.* 2010;304(4):452-60.
97. Kozuka T, Johkoh T, Honda O, Mihara N, Koyama M, Tomiyama N, et al. Pulmonary involvement in mixed connective tissue disease: high-resolution CT findings in 41 patients. *J Thorac Imaging.* 2001;16(2):94-8.
98. Saito Y, Terada M, Takada T, Ishida T, Moriyama H, Ooi H, et al. Pulmonary involvement in mixed connective tissue disease: comparison with other collagen vascular diseases using high resolution CT. *J Comput Assist Tomogr.* 2002;26(3):349-57.

16. Doenças tabaco-relacionadas

O tabagismo está relacionado ao desenvolvimento de várias doenças pulmonares intersticiais (DPIs), incluindo bronquiolite respiratória com DPI (BR-DPI), pneumonia intersticial descamativa (PID), histiocitose pulmonar de células de Langerhans (HPCL), fibrose pulmonar idiopática (FPI), a combinação de fibrose pulmonar com enfisema e a recentemente descrita fibrose pulmonar tabaco-relacionada.^(1,2) Além disso, a pneumonia eosinofílica aguda é descrita em indivíduos que se iniciaram recentemente no tabagismo ou retomaram o hábito.⁽¹⁾ A combinação de doenças tabaco-relacionadas não raramente é encontrada no mesmo paciente.⁽³⁾

Bronquiolite respiratória com doença pulmonar intersticial

Introdução

A BR-DPI usualmente afeta fumantes de 25-65 anos de idade, sem predileção por sexo, com carga tabágica de pelo menos 30 anos-maço. A BR é universal em fumantes, mas, para se designar BR-DPI, deve haver repercussão funcional e evidência de DPI na TC.^(4,5)

Diagnóstico

O Quadro 1 mostra os critérios para o diagnóstico da BR-DPI. Tosse e dispneia são os sintomas usuais. Em alguns casos, há baqueteamento digital.⁽⁴⁾ Os achados tomográficos mais comuns são nódulos centrolobulares, opacidades em vidro fosco e espessamento das paredes brônquicas, predominando nos lobos

superiores. O enfisema associado é frequente. Nódulos centrolobulares e áreas de vidro fosco são comuns na pneumonite de hipersensibilidade (PH); porém, nessa condição, o tabagismo é um fator protetor.⁽⁵⁾

O diagnóstico definitivo geralmente requer uma biópsia pulmonar cirúrgica, mas um diagnóstico provisório pode ser estabelecido com base nos achados clínicos e tomográficos, excluindo outras condições que imitam a doença. A cessação do tabagismo, com involução das lesões, reforça o diagnóstico; porém, quando a doença é mais avançada, pode não haver mudanças.^(6,7)

A biópsia broncoscópica tem baixo rendimento no diagnóstico da BR-DPI, e os achados do lavado broncoalveolar não são diagnósticos.^(1,8) Alguns autores consideram que o lavado broncoalveolar, associado aos dados clínicos e de imagem, tem um papel importante no diagnóstico.^(9,10) O aumento característico de macrófagos pigmentados, um achado consistente de BR-DPI, não diferencia a BR-DPI da BR usual dos fumantes, mas ajuda a excluir outras DPIs, caso esses macrófagos estejam presentes de maneira exclusiva. Considera-se que a ausência de macrófagos pigmentados exclui BR-DPI. Outras células, entretanto, podem estar presentes no lavado broncoalveolar, como eosinófilos e linfócitos, chegando a 28% do total, como demonstrado em um estudo. Nesse contexto, a diferenciação com outras DPIs, tais como PH em fumantes ou pneumonia intersticial linfocitária com bronquiolite folicular, que têm aspectos semelhantes na TCAR, incluindo cistos e linfócitos elevados no lavado broncoalveolar, pode ser difícil.⁽¹¹⁾

Quadro 1 - Diagnóstico de bronquiolite respiratória com doença pulmonar intersticial.

- Sintomas + alterações funcionais relevantes
- TCAR: nódulos centrolobulares, áreas de vidro fosco e em mosaico (possíveis achados associados de HPCL), com predomínio nos lobos superiores, e enfisema
- Lavado broncoalveolar: compatível, com macrófagos pigmentados e diferencial normal
- Observar a regressão com a cessação do tabagismo por provas funcionais e TCAR em três meses. Em caso positivo, o diagnóstico é provável
- Sem resposta à cessação do tabagismo, vidro fosco difuso ou em lobos inferiores ou achados de fibrose na TCAR, é indicada a biópsia pulmonar cirúrgica
- O encontro de pacientes nos quais uma mistura de patologias relacionadas ao tabagismo são evidentes na TCAR (BR-DPI, enfisema, HPCL limitada, áreas de vidro fosco e fibrose pulmonar variável) traz grande dificuldade diagnóstica. A indicação de biópsia pulmonar cirúrgica é questionável.

As maiores indicações para biópsia toracoscópica são as seguintes⁽¹⁾:

- 1) Quando há dúvida sobre o diagnóstico, especialmente em ex-fumantes. Estudos de lavado broncoalveolar seriado em fumantes mostram que em, alguns casos, são necessários 3 anos para que os macrófagos pigmentados desapareçam.
- 2) Quando há evidência de doença pulmonar concomitante, incluindo fibrose, na TCAR. Na FPI, doença mais comum em fumantes, macrófagos pigmentados podem ser observados no lavado broncoalveolar – e mesmo nas biópsias, o que antigamente levou a uma longa discussão da relação entre pneumonia intersticial usual (PIU) e PID.
- 3) Para excluir outras formas de doenças intersticiais mais progressivas. A BR-DPI aparece histologicamente como uma forma exagerada de bronquiolite respiratória, na qual macrófagos pigmentados centrados em vias aéreas se estendem para alvéolos adjacentes. O pigmento representa constituintes do cigarro, principalmente silicato de alumínio, e se cora de modo tênue com colorações para ferro. Essa resposta macrofágica é acompanhada por um grau variável de espessamento dos septos alveolares peribronquiolares.^(4,5)

Tratamento

A cessação do tabagismo é essencial e pode resultar em regressão nas fases precoces da doença.⁽⁶⁾ Em pacientes com disfunção ou sintomas relevantes, um curso de corticosteroide pode ser tentado, usualmente com prednisona na dose inicial de 30-40 mg/dia, com posterior redução em semanas ou meses. O uso de broncodilatadores e de corticosteroides inalatórios tem efeito incerto. Imunossupressores têm sido tentados em casos graves, sem efeito relevante.^(7,8)

O prognóstico da BR-DPI em geral é favorável, mas muitos pacientes permanecem sintomáticos mesmo após a cessação do tabagismo.⁽¹⁾

Pneumonia intersticial descamativa

Introdução

A PID tem semelhanças com a BR-DPI, mas apresenta diferenças suficientes para situá-la em

uma categoria à parte.⁽¹⁾ A PID é caracterizada por espessamento alveolar septal difuso, hiperplasia dos pneumócitos do tipo II e acúmulo intenso intra-alveolar de macrófagos, identificados como células epiteliais descamadas na descrição original.⁽¹²⁾

Embora tanto a BR-DPI quanto a PID se associem com o acúmulo de macrófagos pigmentados nos pulmões, a BR-DPI se caracteriza pela distribuição bronquiocêntrica dos achados, enquanto a PID se caracteriza pelo envolvimento difuso dos ácinos pulmonares. Achados adicionais que podem ser de auxílio na diferenciação das duas condições incluem a extensão da fibrose intersticial, a presença de folículos linfóides e a infiltração eosinofílica, todos achados mais frequentes e extensos na PID. Enquanto a BR-DPI é sempre tabaco-relacionada, a PID, embora tenha como causa frequente o tabagismo, também se relaciona com exposições ocupacionais.⁽¹³⁻¹⁶⁾ Nesses casos, a comprovação por biópsia cirúrgica tem implicações legais. Casos associados com artrite reumatoide provavelmente decorrem da associação epidemiológica entre essa doença e o tabagismo.⁽¹⁷⁾

Diagnóstico

O baqueteamento digital ocorre em 25-50% dos pacientes. Opacidades em vidro fosco estão invariavelmente presentes na PID e são bilaterais, simétricas e predominantemente basais e periféricas na metade dos casos.⁽¹⁸⁾ A evolução para fibrose não ocorre na BR-DPI, mas não é incomum na PID.⁽¹⁹⁾ O infiltrado reticular é basal, associado com distorção anatômica, bronquiectasias de tração e pequenos cistos periféricos.

Na PID, os achados de LBA mostram, além dos macrófagos pigmentados, linfócitos ou neutrófilos aumentados, com ou sem eosinófilos. Recentemente, uma série descreveu marcada eosinofilia em material de LBA de pacientes com PID; em 17 pacientes, 6 apresentavam > 25% de eosinófilos no lavado broncoalveolar, e 2 apresentavam eosinofilia periférica.⁽²⁰⁾

As alterações funcionais são em geral mais importantes do que as observadas na BR-DPI.⁽⁸⁾ A DLCO é usualmente reduzida.⁽¹⁾

Um diagnóstico definitivo de PID pode apenas ser estabelecido por biópsia pulmonar cirúrgica, já que quando o padrão em vidro fosco predomina em lobos inferiores, não é possível separar de maneira confiável PID de pneumonia intersticial não específica (PINE) ou

BR-DPI grave por critérios clínicos radiológicos e broncoscópicos, ou mesmo de PH em fumantes. O patologista deve ter cuidado desde que, na PINE, um acúmulo de macrófagos intra-alveolares pode ser evidente e simular PID.^(16,19,20)

Tratamento

Como a maioria dos portadores de PID é fumante, a cessação do tabagismo é essencial, embora haja uma impressão geral de que a dependência à nicotina é maior nesses indivíduos e de que a taxa de cessação seja abaixo do esperado. Quando há aparente exposição ocupacional, o paciente deve ser afastado. O uso de corticosteroides, em esquema semelhante ao acima descrito para a BR-DIP, pode ser tentado; porém, a eficácia parece pequena ou nula. Imunossupressores podem ser prescritos, com resposta descrita em casos isolados.⁽¹⁾

A evolução da doença é variável. Em alguns casos pode haver remissão espontânea, enquanto, em uma proporção de casos, há evolução para fibrose pulmonar progressiva, com insuficiência respiratória e morte, particularmente nos pacientes que persistem fumando. O transplante pulmonar é uma opção em pacientes com doença grave e progressiva, embora possa ocorrer recorrência no pulmão transplantado.⁽⁸⁾

Histiocitose pulmonar de células de Langerhans

Introdução

De 90-100% dos adultos com HPCL são fumantes. O pico de incidência ocorre nos 20-40 anos de idade. Homens e mulheres são igualmente afetados. A HPCL é usualmente restrita aos pulmões. Manifestações extrapulmonares podem ocorrer em 5-15% dos pacientes e incluem lesões ósseas, diabetes insipidus e lesões de pele.⁽²¹⁾

Diagnóstico

O Quadro 2 mostra os critérios diagnósticos da HPCL. Até 25% dos pacientes são assintomáticos, com descoberta acidental na radiografia de tórax. Os sintomas mais comuns são tosse produtiva e dispneia. Sintomas constitucionais, tais como perda de peso, febre, sudorese noturna e anorexia ocorrem em até um terço dos pacientes. Em 10-15% dos pacientes, a HPCL se manifesta como pneumotórax espontâneo.⁽²¹⁾

Os testes de função pulmonar são variáveis, podendo mostrar resultados normais, distúrbio ventilatório restritivo, obstrutivo ou misto; a anormalidade mais frequente é uma redução na DLCO, em 60-90% dos casos. A hipertensão pulmonar (HP) é frequente.⁽²²⁾

Os achados na TCAR são sensíveis e específicos para o diagnóstico da HPCL. O dado mais característico é uma combinação de nódulos e cistos predominando nos campos pulmonares superiores e médios, mas poupando as bases. Nas fases iniciais da doença, nódulos com bordas irregulares predominam, com distribuição principalmente peribroncovascular. À medida que a doença evolui, cistos de parede grossa e, posteriormente, de parede fina predominam, sendo frequentemente irregulares.⁽²³⁾

No cenário clínico apropriado, os achados tomográficos são altamente específicos e suficientes para o diagnóstico. Em um estudo, quando os radiologistas estavam confiantes no diagnóstico de HPCL, o que ocorreu em 84% dos casos, eles estavam corretos em 100% das vezes.⁽²⁴⁾ Em pacientes com apenas nódulos na TCAR, o diferencial é extenso. A doença cística na HPCL deve ser distinguida de linfangioleiomiomatose, outras doenças císticas e enfisema.

Uma biópsia transbrônquica (BTB) de pulmão ou obtida cirurgicamente é recomendada para confirmar o diagnóstico, mas não é sempre indicada ou necessária, particularmente em pacientes minimamente sintomáticos. Pacientes com HPCL

Quadro 2 – Diagnóstico de histiocitose pulmonar de células de Langerhans.

- Fumante ou ex-fumante
- Nódulos + cistos com predomínio em lobos superiores → diagnóstico clínico
- Lesões pulmonares compatíveis + biópsia de lesão extrapulmonar (pele, osso)
- Nódulos, sem cistos → biópsia transbrônquica/LBA; se inconclusivos → biópsia cirúrgica
- Cistos extensos, sem nódulos (especialmente com disfunção pulmonar acentuada) → diagnóstico clínico

histologicamente documentada em um local extrapulmonar (pele ou osso) não necessitam de biópsia pulmonar se os achados radiológicos forem compatíveis com o diagnóstico.⁽¹⁶⁾

A BTB tem baixo rendimento (em torno de 10-20%) devido ao erro de amostragem pela natureza esparsa da doença.⁽²⁵⁾ A presença de reações semelhantes à PID em torno de uma variedade de lesões pulmonares que ocupam espaço e em algumas doenças pulmonares difusas limita mais ainda a aplicação diagnóstica de pequenas amostras teciduais, o que obriga correlações estreitas com os achados tomográficos para se evitar o diagnóstico equivocado de PID.⁽²⁶⁾ A BTB é importante quando existem apenas nódulos, já que irá permitir o diagnóstico de sarcoidose e de outras doenças nodulares.

A identificação de células de Langerhans a partir de LBA foi anteriormente sugerida como útil na HPCL, mas evidências recentes indicam que os resultados são desapontadores. Resultados falso-positivos são comuns; quando o limiar de 5% de células de Langerhans é usado para o diagnóstico de HPCL, a especificidade do teste é boa, mas a sensibilidade é baixa (< 25%).⁽²⁷⁾ Na maioria dos adultos com HPCL, a proporção de células CD1a positivas é semelhante à encontrada em fumantes sem doença pulmonar. Em uma grande série, nenhum caso foi diagnosticado por LBA.⁽²¹⁾

A biópsia cirúrgica tem o maior rendimento diagnóstico. Histologicamente, a HPCL começa como uma proliferação de células de Langerhans ao longo das pequenas vias aéreas. As lesões celulares se expandem para formar nódulos de até 1,5 cm de diâmetro, embora a maioria dos nódulos tenha entre 1 e 5 mm de diâmetro. Os nódulos são constituídos de uma população de células mistas, com uma combinação de células de Langerhans, eosinófilos (daí o antigo nome de granuloma eosinófilo, quando os eosinófilos são exuberantes), linfócitos, células plasmáticas, fibroblastos e macrófagos com pigmentos derivados do tabaco.⁽²⁸⁾

O diagnóstico histológico da HPCL repousa na identificação das lesões típicas, associada com a demonstração de aumento das células de Langerhans. Para um patologista experiente, esses achados podem ser caracterizados nas colorações de rotina com H&E. Os nódulos podem evoluir para lesões fibróticas, sem a presença de células de Langerhans, mas são caracteristicamente estrelados.

Devido ao tabagismo, achados de bronquiolite respiratória ou lesões descamativas e enfisema são frequentemente observados.^(25,28,29)

A HPCL pode ocasionalmente ser associada com um aspecto quase normal na biópsia pulmonar cirúrgica devido à amostragem inadequada de lesões dispersas.⁽²⁵⁾ Em tais situações, o aprofundamento da pesquisa se torna imperioso. Outro problema que traz confusão no diagnóstico cirúrgico da HPCL é a presença exclusiva de alterações fibróticas terminais, nas quais as células de Langerhans são escassas ou ausentes. Quando isso ocorre, o diagnóstico de HPCL pode ser sugerido com base no padrão histológico de lesões estreladas fibróticas, com correlação radiológica apropriada. Células de Langerhans esparsas podem estar presentes em diversas doenças fibrosantes, de modo que o encontro de agregados, definidos por análise imuno-histoquímica, é de auxílio. Embora o diagnóstico de HPCL possa ser feito em lâminas coradas por H&E, a imuno-histoquímica pode ser necessária em casos difíceis. Com esse objetivo, CD1a e proteína S100 são os dois marcadores mais frequentemente usados, sendo o primeiro mais específico.^(25,28)

Tratamento

Não existem estudos randomizados a respeito do tratamento da HPCL. A cessação do tabagismo é essencial e pode resultar em involução da doença, quando em fases iniciais. Por outro lado, casos têm sido descritos de progressão mesmo com a cessação do tabagismo.

A introdução de tratamento farmacológico associado à cessação do tabagismo pode confundir os resultados obtidos. Devido a isso, os resultados do uso de corticosteroides são incertos. Seu efeito parece ser melhor nas fases iniciais da doença, em indivíduos sintomáticos, quando nódulos estão presentes, e o processo inflamatório é mais evidente. A prednisona é prescrita em doses que variam de 0,5-1,0 mg/kg ao dia, com redução gradual nos meses seguintes.⁽²⁹⁾ Em casos de doença cística avançada com grave repercussão clínica e funcional, um ensaio terapêutico com prednisona pode ser feito por 2-3 meses, havendo resposta em casos eventuais, visto que a inflamação pode ser observada na parede dos cistos.⁽³⁰⁾

Há um consenso de que o tratamento com agentes citotóxicos deve ser reservado para casos de doença multissistêmica, uma condição diferente

da HPCL associada ao tabagismo, que é considerada uma condição apenas reativa e não neoplásica. A pleurodese deve ser indicada na presença de pneumotórax, mesmo no primeiro episódio, visto que a possibilidade de recaída é elevada. Na presença de doença avançada, especialmente na presença de HP, o transplante pulmonar deve ser considerado. A taxa de sobrevida excede 50% após 10 anos, embora haja recaídas em 20% dos casos.⁽³¹⁾

Fibrose pulmonar e tabagismo

Introdução

Uma relação entre tabagismo e FPI é reconhecida há muitos anos. Pacientes com FPI são fumantes em 41-85% dos casos. O risco de FPI em fumantes é 1,6 vezes maior do que em não fumantes.⁽³²⁾ O tabagismo também aumenta o risco de surgimento de fibrose pulmonar familiar.

A entidade conhecida como *combined pulmonary fibrosis and emphysema* (CPFE, combinação de fibrose nos lobos inferiores e de enfisema nos lobos superiores) é reconhecida há vários anos em fumantes.⁽³³⁻³⁵⁾ Os pacientes são quase sempre homens nas 6^a-7^a décadas da vida.⁽³⁵⁾ Relativamente poucos casos são submetidos à biópsia pulmonar cirúrgica, mas diversos tipos de pneumonias intersticiais podem ser encontrados. A PIU parece ser a mais frequente, porém casos de PINE, PID fibrosante ou não, BR-DPI e mesmo pneumonia intersticial não classificável podem ser encontrados.⁽³⁴⁻³⁷⁾ Para confundir ainda mais o cenário, a recentemente descrita fibrose pulmonar tabaco-relacionada (ver abaixo) pode ser responsável pela doença intersticial.⁽²⁾ Atualmente, a CPFE é considerada uma síndrome, com achados histológicos variáveis.⁽³⁸⁾

Diagnóstico

Funcionalmente, chama a atenção a relativa preservação dos volumes pulmonares, pelos efeitos opostos da fibrose e do enfisema, a despeito da acentuada redução da DLCO e hipoxemia que piora na quase totalidade dos casos durante o exercício. A CPFE é a causa mais comum da combinação de espirometria normal e DLCO significativamente reduzida no laboratório de função pulmonar.⁽³⁹⁾ A relação VEF₁/CVF pode ser normal ou reduzida. Em uma série de 61 casos, a dispnéia foi referida por todos, a tosse pela

metade dos pacientes, e o baqueteamento digital foi observado em 43% dos casos. Estertores em bases foram observados em 90%. Em pacientes fumantes com suspeita de DPOC, na presença de estertores em velcro ou baqueteamento digital, com espirometria normal ou pouco alterada e hipoxemia, deve-se suspeitar de CPFE e uma TCAR deve ser solicitada. Na radiografia de tórax, o enfisema de lobos superiores e a fibrose de lobos inferiores podem ser inaparentes.⁽³⁵⁾

Os achados mais frequentes em lobos inferiores são faveolamento, opacidades reticulares e bronquiectasias de tração, enquanto enfisema centrolobular e parasseptal é observado nos lobos superiores. Em algumas séries, observa-se uma maior prevalência de áreas de vidro fosco, expressando um padrão de PINE, PID ou BR-DPI; essas também podem se associar ao padrão de PIU. Em alguns casos de CPFE, o enfisema e a fibrose podem ocorrer na mesma área do pulmão.⁽³⁵⁾ Os focos de enfisema podem então ter paredes aparentes devido ao espessamento dos septos interlobulares adjacentes, o que pode sugerir doença pulmonar cística ou faveolamento. Isso dificulta a distinção entre PIU e PINE pela TCAR. Alguns achados podem ajudar. Na PINE, a extensão das áreas de vidro fosco é maior, e pode haver preservação da região subpleural, enquanto, na PIU, há mais bronquioloectasias de tração.⁽⁴⁰⁾ Em certos casos com faveolamento, a fibrose poupa o extremo das bases pulmonares. No lavado broncoalveolar, observa-se neutrofilia, eosinofilia variável (por vezes excedendo 25%) e, raramente, linfocitose.⁽³⁵⁾

Hipertensão pulmonar e carcinoma brônquico

Existe uma elevada prevalência de HP na CPFE, e esse é um determinante crítico do prognóstico.^(35,41,42) Esses achados foram observados inicialmente por ecocardiografia (em torno de 50% dos casos), sendo posteriormente confirmados por cateterismo pulmonar direito.^(35,41) A HP pode ocorrer rapidamente (em média, em 16 meses).⁽⁴¹⁾ A sobrevida em um ano naquele estudo foi de apenas 60%.⁽⁴¹⁾ A HP pode resultar do efeito aditivo das duas doenças ou resultar de um remodelamento vascular decorrente do tabagismo. Devido à inacurácia do ecocardiograma para estimar com precisão a HP em doença pulmonar avançada, deve-se considerar o cateterismo direito.⁽⁴¹⁾

Além da HP, a ocorrência de carcinoma brônquico é elevada nesses casos, maior do que o observado em pacientes com enfisema ou FPI separadamente.^(43,44) Em um estudo, 12% dos pacientes com FPI morreram em decorrência de carcinoma brônquico, comparado a 33% no grupo com CPFE ($p < 0,01$).⁽⁴⁴⁾ Em outro estudo, 47% dos pacientes com CPFE desenvolveram carcinoma brônquico.⁽⁴³⁾ Em uma grande série de pacientes com carcinoma brônquico, 9% apresentavam enfisema e fibrose na TC de tórax. Lesão pulmonar aguda foi observada em 20% dos casos com essa combinação.⁽⁴⁵⁾

O acompanhamento tomográfico deve ser realizado para a detecção de carcinoma brônquico. Em carcinoma brônquico em estágio I, a ressecção pulmonar pode ser realizada, sendo o risco de complicações elevado nos demais casos.⁽⁴⁶⁾

Tratamento e evolução

Não existem estudos para embasar qualquer tratamento na CPFE. Pacientes com achados de vidro fosco na TCAR podem responder a um curso de corticosteroide oral.

O seguimento funcional desses pacientes é complicado, visto que a CVF é preservada e pode declinar mais lentamente em comparação ao que se observa na FPI isolada.⁽⁴⁷⁾ Em um estudo de pacientes com CPFE, apenas a redução $\geq 10\%$ do VEF₁ foi preditora de pior sobrevida, o que é difícil de entender fisiopatologicamente, pois a progressão da fibrose, ao aumentar a retração elástica, deveria preservar ou até elevar o VEF₁. Naquele estudo, 25% dos pacientes tinham enfisema moderado ou grave. A razão VEF₁/CVF estava frequentemente preservada. A hipoxemia de repouso e em exercício são atraentes como marcadores de evolução, mas não existem estudos a respeito.⁽⁴⁸⁾

Os estudos sobre o prognóstico da CPFE mostram resultados altamente variáveis. Alguns estudos mostram pior sobrevida, em comparação aos portadores de FPI, alguns encontraram sobrevida semelhante, e outros observaram sobrevida significativamente maior.^(47,49-51) Provavelmente, essa variabilidade no prognóstico reflete o tipo histológico de doença intersticial subjacente, mas estudos adicionais são necessários para confirmar essa hipótese. A presença de HP resulta em pior prognóstico.⁽⁴¹⁾

Fibrose pulmonar tabaco-relacionada

Em 2010, foi descrita uma fibrose pulmonar que não preenchia os critérios de outras pneumonias intersticiais fibrosantes, em espécimes de lobectomia realizada em fumantes com carcinoma brônquico. Não havia evidência prévia de DPI. Os achados histológicos incluíam graus variáveis de alargamento septal alveolar por deposição de colágeno, associados a enfisema e BR. A fibrose tinha distribuição subpleural, mas também foi observada em regiões mais profundas do pulmão, podendo ocorrer em áreas sem enfisema.⁽²⁾

Recomendações

- O tabagismo pode resultar em diversas doenças difusas, que podem se combinar em um mesmo paciente (1A).
- O diagnóstico pode ser realizado em determinadas condições pelos achados na TCAR (por exemplo, HPCL), mas em outros casos (por exemplo, PID) há necessidade de biópsia pulmonar cirúrgica (1A).
- A indicação de biópsia pulmonar cirúrgica deve ser feita em bases individuais (1C).
- A cessação do tabagismo é essencial no tratamento (1A).
- O efeito do tratamento farmacológico é incerto (1C).
- A combinação de DPI e enfisema é uma síndrome que pode combinar diversas formas de pneumonia intersticial e enfisema (1C).

Referências

1. Vassallo R, Ryu JH. Tobacco smoke-related diffuse lung diseases. *Semin Respir Crit Care Med*. 2008;29(6):643-50.
2. Katzenstein AL, Mukhopadhyay S, Zanardi C, Dexter E. Clinically occult interstitial fibrosis in smokers: classification and significance of a surprisingly common finding in lobectomy specimens. *Hum Pathol*. 2010;41(3):316-25.
3. Vassallo R, Jensen EA, Colby TV, Ryu JH, Douglas WW, Hartman TE, et al. The overlap between respiratory bronchiolitis and desquamative interstitial pneumonia in pulmonary Langerhans cell histiocytosis: high-resolution CT, histologic, and functional correlations. *Chest*. 2003;124(4):1199-205.
4. Sadikot RT, Johnson J, Loyd JE, Christman JW. Respiratory bronchiolitis associated with severe dyspnea, exertional hypoxemia, and clubbing. *Chest*. 2000;117(1):282-5.
5. Park JS, Brown KK, Tuder RM, Hale VA, King Jr TE, Lynch DA. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease: radiologic features with clinical

- and pathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr*. 2002;26(1):13-20.
6. Nakanishi M, Demura Y, Mizuno S, Ameshima S, Chiba Y, Miyamori I, et al. Changes in HRCT findings in patients with respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease after smoking cessation. *Eur Respir J*. 2007;29(3):453-61.
 7. Portnoy J, Veraldi KL, Schwarz MI, Cool CD, Curran-Everett D, Cherniack RM, et al. Respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease: long-term outcome. *Chest*. 2007;131(3):664-71.
 8. Ryu JH, Myers JL, Capizzi SA, Douglas WW, Vassallo R, Decker PA. Desquamative interstitial pneumonia and respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *Chest*. 2005;127(1):178-84.
 9. Davies G, Wells AU, du Bois RM. Respiratory bronchiolitis associated with interstitial lung disease and desquamative interstitial pneumonia. *Clin Chest Med*. 2004;25(4):717-26, vi.
 10. Domagała-Kulawik J. BAL in the diagnosis of smoking-related interstitial lung diseases: review of literature and analysis of our experience. *Diagn Cytopathol*. 2008;36(12):909-15.
 11. Cordeiro CR, Freitas S, Rodrigues B, Catarino A, Matos MJ, Ferreira I, et al. Diagnosis of respiratory bronchiolitis associated interstitial lung disease. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2006;65(2):96-101.
 12. Liebow AA, Steer A, Billingsley JG. Desquamative interstitial pneumonia. *Am J Med*. 1965;39:369-404.
 13. Ohori NP, Sciruba FC, Owens GR, Hodgson MJ, Yousem SA. Giant-cell interstitial pneumonia and hard-metal pneumoconiosis. A clinicopathologic study of four cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol*. 1989;13(7):581-7.
 14. Loughheed MD, Roos JO, Waddell WR, Munt PW. Desquamative interstitial pneumonitis and diffuse alveolar damage in textile workers. Potential role of mycotoxins. *Chest*. 1995;108(5):1196-200.
 15. Freed JA, Miller A, Gordon RE, Fischbein A, Kleinerman J, Langer AM. Desquamative interstitial pneumonia associated with chrysotile asbestos fibres. *Br J Ind Med*. 1991;48(5):332-7.
 16. Patel RR, Ryu JH, Vassallo R. Cigarette smoking and diffuse lung disease. *Drugs*. 2008;68(11):1511-27.
 17. Ishii H, Iwata A, Sakamoto N, Mizunoe S, Mukae H, Kadota J. Desquamative interstitial pneumonia (DIP) in a patient with rheumatoid arthritis: is DIP associated with autoimmune disorders? *Intern Med*. 2009;48(10):827-30.
 18. Hartman TE, Primack SL, Swensen SJ, Hansell D, McGuinness G, Müller NL. Desquamative interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 22 patients. *Radiology*. 1993;187(3):787-90.
 19. Caminati A, Harari S. Smoking-related interstitial pneumonias and pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(4):299-306.
 20. Kawabata Y, Takemura T, Hebisawa A, Ogura T, Yamaguchi T, Kuriyama T, et al. Eosinophilia in bronchoalveolar lavage fluid and architectural destruction are features of desquamative interstitial pneumonia. *Histopathology*. 2008;52(2):194-202.
 21. Vassallo R, Ryu JH, Schroeder DR, Decker PA, Limper AH. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis in adults. *N Engl J Med*. 2002;346(7):484-90.
 22. Fartoukh M, Humbert M, Capron F, Maitre S, Parent F, Le Gall C, et al. Severe pulmonary hypertension in histiocytosis X. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(1):216-23.
 23. Brauner MW, Grenier P, Tijani K, Battesti JP, Valeyre D. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: evolution of lesions on CT scans. *Radiology*. 1997;204(2):497-502.
 24. Bonelli FS, Hartman TE, Swensen SJ, Sherrick A. Accuracy of high-resolution CT in diagnosing lung diseases. *AJR Am J Roentgenol*. 1998;170(6):1507-12.
 25. Rao RN, Goodman LR, Tomashefski JF Jr. Smoking-related interstitial lung disease. *Ann Diagn Pathol*. 2008;12(6):445-57.
 26. Bedrossian CW, Kuhn C 3rd, Luna MA, Conklin RH, Byrd RB, Kaplan PD. Desquamative interstitial pneumonia-like reaction accompanying pulmonary lesions. *Chest*. 1977;72(2):166-9.
 27. Tazi A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Respir J*. 2006;27(6):1272-85.
 28. Vassallo R, Ryu JH, Colby TV, Hartman T, Limper AH. Pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis. *N Engl J Med*. 2000;342(26):1969-78.
 29. Juvet SC, Hwang D, Downey GP. Rare lung diseases III: pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Can Respir J*. 2010;17(3):e55-62.
 30. Kim HJ, Lee KS, Johkoh T, Tomiyama N, Lee HY, Han J, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis in adults: high-resolution CT-pathology comparisons and evolutionary changes at CT. *Eur Radiol*. 2011;21(7):1406-15.
 31. Dauriat G, Mal H, Thabut G, Mornex JF, Bertocchi M, Tronc F, et al. Lung transplantation for pulmonary langerhans' cell histiocytosis: a multicenter analysis. *Transplantation*. 2006;81(5):746-50.
 32. Attili AK, Kazerooni EA, Gross BH, Flaherty KR, Myers JL, Martinez FJ. Smoking-related interstitial lung disease: radiologic-clinical-pathologic correlation. *Radiographics*. 2008;28(5):1383-96; discussion 1396-8.
 33. Wiggins J, Strickland B, Turner-Warwick M. Combined cryptogenic fibrosing alveolitis and emphysema: the value of high resolution computed tomography in assessment. *Respir Med*. 1990;84(5):365-9.
 34. Grubstein A, Bendayan D, Schactman I, Cohen M, Shitrit D, Kramer MR. Concomitant upper-lobe bullous emphysema, lower-lobe interstitial fibrosis and pulmonary hypertension in heavy smokers: report of eight cases and review of the literature. *Respir Med*. 2005;99(8):948-54.
 35. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J*. 2005;26(4):586-93.
 36. Jankowich MD, Polsky M, Klein M, Rounds S. Heterogeneity in combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respiration*. 2008;75(4):411-7.
 37. Marten K, Milne D, Antoniou KM, Nicholson AG, Tennant RC, Hansel TT, et al. Non-specific interstitial pneumonia in cigarette smokers: a CT study. *Eur Radiol*. 2009;19(7):1679-85.
 38. Cottin V, Cordier JF. The syndrome of combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Chest*. 2009;136(1):1-2.
 39. Aduen JF, Zisman DA, Mobin SI, Venegas C, Alvarez F, Biewend M, et al. Retrospective study

- of pulmonary function tests in patients presenting with isolated reduction in single-breath diffusion capacity: implications for the diagnosis of combined obstructive and restrictive lung disease. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(1):48-54.
40. Akira M, Inoue Y, Kitaichi M, Yamamoto S, Arai T, Toyokawa K. Usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia with and without concurrent emphysema: thin-section CT findings. *Radiology.* 2009;251(1):271-9.
 41. Cottin V, Le Pavec J, Prévot G, Mal H, Humbert M, Simonneau G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J.* 2010;35(1):105-11.
 42. Munson JC. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a high-pressure situation. *Eur Respir J.* 2010;35(1):9-11.
 43. Kitaguchi Y, Fujimoto K, Hanaoka M, Kawakami S, Honda T, Kubo K. Clinical characteristics of combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respirology.* 2010;15(2):265-71.
 44. Kurashima K, Takayanagi N, Tsuchiya N, Kanauchi T, Ueda M, Hoshi T, et al. The effect of emphysema on lung function and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology.* 2010;15(5):843-8.
 45. Usui K, Tanai C, Tanaka Y, Noda H, Ishihara T. The prevalence of pulmonary fibrosis combined with emphysema in patients with lung cancer. *Respirology.* 2011;16(2):326-31.
 46. Watanabe A, Higami T, Ohori S, Koyanagi T, Nakashima S, Mawatari T. Is lung cancer resection indicated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;136(5):1357-63, 1363.e1-2.
 47. Akagi T, Matsumoto T, Harada T, Tanaka M, Kuraki T, Fujita M, et al. Coexistent emphysema delays the decrease of vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2009;103(8):1209-15.
 48. Schmidt SL, Nambiar AM, Tayob N, Sundaram B, Han MK, Gross BH, et al. Pulmonary function measures predict mortality differently in IPF versus combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Eur Respir J.* 2011;38(1):176-83.
 49. Mejía M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, Estrada A, Suárez T, Alonso D, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2009;136(1):10-5.
 50. Jankowich MD, Rounds S. Combined pulmonary fibrosis and emphysema alters physiology but has similar mortality to pulmonary fibrosis without emphysema. *Lung.* 2010;188(5):365-73.
 51. Todd NW, Jeudy J, Lavania S, Franks TJ, Galvin JR, Deepak J, et al. Centrilobular emphysema combined with pulmonary fibrosis results in improved survival. *Fibrogenesis Tissue Repair.* 2011;4(1):6.

17. Linfangioleiomiomatose

Considerações iniciais

A linfangioleiomiomatose (LAM) é uma afecção degenerativa que afeta quase exclusivamente mulheres, comumente entre a 3ª e a 4ª década de vida.^(1,2) Pode ocorrer associada à esclerose tuberosa (ET) ou na forma esporádica (LAM-E). As repercussões pulmonares na LAM-E são mais expressivas.

Diagnóstico

Os sintomas e sinais mais frequentes são dispneia e pneumotórax; porém, tosse, hemoptise e derrame pleural quiloso também podem ocorrer.^(1,3-6)

O diagnóstico definitivo de LAM pode ser obtido por uma associação entre os cistos pulmonares na TCAR e uma biópsia pulmonar mostrando os achados patológicos de LAM, sendo que o diagnóstico por biópsia cirúrgica é preferido; ou por achados característicos na TCAR e qualquer um dos seguintes achados: angiomiolipoma renal (AMLR), derrame pleural/ascite quilosa, linfangioleiomioma, envolvimento ganglionar por LAM e diagnóstico definitivo ou provável de ET.^(1,7,8)

Recentemente, Young et al. demonstraram a implicação da dosagem de VEGF-D sérico no diagnóstico de LAM, sendo obtida uma sensibilidade de 60% e uma especificidade de 100% para um valor de corte > 800 pg/mL em pacientes com achados tomográficos característicos.⁽⁹⁾ Aproximadamente um quarto das pacientes com LAM naquele estudo apresentaram VEGF-D < 800 pg/mL. O método utilizado para a análise foi o *Quantikine Human VEGF-D Immunoassay* (R&D Systems; Minneapolis, MN, EUA), limitando seu uso na prática clínica pela disponibilidade nos centros diagnósticos.

O material de biópsia deve ser examinado por um patologista experiente na área. Quando os achados morfológicos não permitirem uma conclusão segura, a análise imuno-histoquímica para actina e HMB-45 deve ser realizada. Todos os pacientes com LAM ou suspeita de LAM devem ser submetidos à TC abdominal e pélvica para a identificação de angiomiolipomas e outras lesões abdominais.⁽¹⁰⁾

As implicações diagnósticas e terapêuticas exigem que um diagnóstico seguro seja realizado por biópsia cirúrgica em casos indefinidos.

Em todos os pacientes com LAM, deve ser levantada a história familiar e realizado um exame físico cuidadoso, tendo em vista a possibilidade de ET; em especial, achados de pele, retina e sistema nervoso central devem ser procurados.⁽¹¹⁾ A ressonância nuclear magnética cerebral deve ser realizada na avaliação inicial e antes do uso de progestágenos, se considerados, visto que meningiomas podem ser descobertos na LAM-E.⁽¹²⁾

A TC de abdome deve ser solicitada como rotina. Um estudo mostrou que, de 80 pacientes com LAM-E, 61 (76%) apresentavam achados abdominais positivos, sendo os mais comuns AMLR, em 43 pacientes (54%); linfadenomegalias abdominais, em 31 (39%); e linfangiomas, em 13 (16%).⁽¹⁰⁾ Na LAM associada à ET, esses achados são ainda mais frequentes.

Os cistos pulmonares estão presentes em todos os pacientes com LAM, são difusamente distribuídos, com paredes finas, podendo variar de milímetros a centímetros, e devem ser avaliados, preferencialmente, através da TCAR de tórax.^(8,13,14) A gravidade da doença pulmonar pode ser graduada semiquantitativamente pela TC. Três níveis de cortes, superior, médio e inferior, são selecionados e, em cada corte, a porcentagem de área julgada anormal é quantificada como segue: grau 0, ausente; grau 1, menos que 30% anormal; grau 2, 30-60% anormal; e grau 3, mais de 60% anormal. Um escore global é obtido para cada paciente calculando-se a média dos graus de todas as três zonas pulmonares.⁽¹⁵⁾

A prova funcional completa, com medida de volumes pulmonares, antes e após o uso de broncodilatador, e a medida da DLCO devem ser realizadas. Os testes de função pulmonar mostram obstrução ao fluxo aéreo, em 57% dos pacientes; valores normais, em 34%; e restrição, nos restantes.⁽¹⁾ A reversibilidade ao fluxo aéreo é mostrada em 25-30% dos casos.⁽¹⁶⁾ A DLCO está reduzida em 82-97% dos casos.

O declínio na função pulmonar é muito variável, mas reduções de VEF₁ e DLCO anuais acima de 5-10% do valor predito indicam doença rapidamente progressiva.⁽²⁾ A evolução da doença deve, portanto, ser avaliada por medidas seriadas de VEF₁ e DLCO a cada 3-6 meses, em pacientes

com doença progressiva, e a cada 6-12 meses, naqueles com doença mais estável.

Um estudo utilizando ecocardiograma em pacientes com LAM demonstrou que a presença de hipertensão pulmonar ao repouso é rara, mas foi frequente durante o esforço.⁽¹⁷⁾ Avaliações futuras, inclusive com a perspectiva de utilização de medidas invasivas da pressão arterial pulmonar, são necessárias para se estabelecer com maior acurácia a prevalência de hipertensão pulmonar e sua relevância nessa doença.

O teste de exercício cardiopulmonar pode revelar alterações de troca gasosa, limitação ventilatória e hipoxemia, as quais podem ocorrer com função quase normal.⁽¹⁸⁾ O teste de caminhada de seis minutos pode mostrar hipoxemia. Foi demonstrado em um estudo recente que o desenvolvimento de hipoxemia durante o sono também é frequente nos pacientes com LAM, mesmo naqueles com SpO₂ normal quando acordados.⁽¹⁹⁾

Tratamento

Atualmente, existem poucos estudos clínicos direcionados para o tratamento da LAM. Devido ao aparente gatilho hormonal presente na LAM, tendo em vista a piora clínica na gravidez e com uso de estrógenos, bem como a identificação de receptores de estrogênio e de progesterona nas células de LAM, diversos estudos foram dirigidos para avaliar o efeito do bloqueio hormonal.^(5,20) Nenhum deles, porém, foi placebo-controlado.

A progesterona tem sido usada há vários anos. Algumas séries têm sugerido um efeito favorável da progesterona em alguns pacientes, enquanto outros estudos não mostraram efeitos no declínio funcional.^(4,21-23) Igualmente, os análogos de hormônio liberador de gonadotrofina, como a goserelina, se revelaram eficazes em estabilizar a queda do VEF₁, enquanto outro estudo mostrou perda funcional na vigência de triptorelina.^(24,25) Outro tratamento instituído foi a ooforectomia, sendo que não houve melhora em 15 de 30 pacientes submetidas à ooforectomia bilateral.

⁽⁴⁾ As diretrizes da *European Respiratory Society* sugerem que a progesterona não deva ser usada rotineiramente em pacientes com LAM.⁽⁸⁾ Nos casos rapidamente progressivos ou graves, pode ser feito um ensaio terapêutico por 6-12 meses.

Anticoncepcionais e terapia de reposição hormonal devem ser evitados. As pacientes com doença grave devem ser desencorajadas

da gravidez pelo risco de pneumotórax, parto prematuro e maior risco de sangramento de AMLR.^(26,27) O aconselhamento genético deve ser dado a pacientes com ET que desejam engravidar.

Devido ao risco aumentado de pneumotórax (66% no curso da doença), pacientes com LAM devem ser orientados sobre o risco e busca de tratamento de emergência na vigência de sintomas.⁽⁵⁾ Na presença de pneumotórax, a pleurodese pode ser realizada e não contraindica um eventual transplante pulmonar, apesar de aumentar a dificuldade técnica e o risco de sangramento no perioperatório.^(28,29)

A ocorrência de pneumotórax durante ou após viagens aéreas tem sido relatada (1,1 por 100 viagens aéreas), mas parece decorrer mais do risco intrínseco da doença do que da viagem em si. Em pacientes mais graves, o uso de oxigênio suplementar pode ser necessário durante o voo.⁽³⁰⁾

A reabilitação pulmonar pode ser oferecida em casos com dispneia. Broncodilatadores inalatórios devem ser tentados em pacientes com obstrução ao fluxo aéreo.⁽³¹⁾

Algumas perspectivas novas de tratamento com base na patogenia da LAM são disponíveis. Pacientes com LAM apresentam intensa atividade tecidual e títulos elevados séricos de metaloproteinases (MMP), especialmente MMP-2 e MMP-9, que estão implicadas na formação dos cistos pulmonares.^(32,33) Baseado nesse princípio, o uso de doxiciclina, um inibidor de MMP em dose subantimicrobiana, mostrou-se efetivo em reduzir os níveis de MMP em uma coorte de pacientes com LAM, além de promover melhora funcional em um relato de caso.^(34,35)

Outro potencial alvo terapêutico é *mamalian target of rapamycin* (mTOR). Nas células LAM, mutações nos genes *TSC1* ou *TSC2* resultam em perda da regulação da mTOR, uma proteína quinase chave que media os fatores de estimulação do crescimento e o metabolismo celular.⁽³⁶⁾ O sirolimo forma um complexo que liga e inibe a mTOR. Um estudo não randomizado de 24 meses examinou o efeito do sirolimo no volume dos AMLR e na função pulmonar de pacientes com LAM, seguidas posteriormente por 12 meses sem a droga. Os AMLR tiveram uma redução de 53% após 12 meses, tendo voltado a crescer após a cessação do tratamento, além de haver ocorrido melhora funcional em um subgrupo de pacientes.⁽³⁷⁾

Em um estudo mais recente com sirolimo, randomizado e placebo-controlado, as pacientes foram tratadas por 12 meses, seguidas por um período de observação de 12 meses sem a medicação, sendo a dose inicial de 2 mg/dia, ajustada para um nível sérico de 5–15 ng/mL. Os níveis de VEGF-D também foram dosados. As pacientes apresentavam VEF₁ e DLCO basais de 48% e 43% do predito, respectivamente. Foi observado um ganho ao final de 12 meses no VEF₁ e CVF do grupo sirolimo quando comparado à perda funcional no grupo placebo, com diferença significativa, além de redução expressiva dos títulos de VEGF-D do grupo tratado. No período observacional, houve uma queda semelhante do VEF₁ em ambos os grupos. Eventos adversos, incluindo mucosite, diarreia, hipercolesterolemia e *rash* acneiforme foram mais frequentes no grupo sirolimo, mas infecções respiratórias ocorreram igualmente em ambos os grupos.⁽³⁸⁾

Ainda são necessários ensaios clínicos com pacientes funcionalmente menos graves para avaliar o benefício do sirolimo nessa população.

Recomendações

- O diagnóstico de LAM pode ser feito clínico-radiologicamente em mulheres com achados tomográficos de cistos difusos associados a achados extrapulmonares, como AMLR ou acometimento linfático (1C).
- As implicações diagnósticas e terapêuticas exigem que um diagnóstico seguro seja realizado por biópsia cirúrgica em casos indefinidos (1C).
- O uso de progesterona ou de análogos de hormônio liberador de gonadotrofina pode ser considerado em pacientes com doença rapidamente progressiva, devendo ser feito um ensaio terapêutico por 6-12 meses (1C).
- A indicação do sirolimo deve ser considerada em pacientes com doença mais avançada ou rapidamente progressiva (1A).

Referências

1. Ryu JH, Moss J, Beck GJ, Lee JC, Brown KK, Chapman JT, et al. The NHLBI lymphangioleiomyomatosis registry: characteristics of 230 patients at enrollment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(1):105-11.
2. Taveira-DaSilva AM, Pacheco-Rodriguez G, Moss J. The natural history of lymphangioleiomyomatosis: markers of severity, rate of progression and prognosis. *Lymphat Res Biol.* 2010;8(1):9-19.
3. Medeiros Jr P, Carvalho CR. Pulmonary Lymphangioleiomyomatosis. *J Bras Pneumol.* 2004;30(1):66-77.
4. Taylor JR, Ryu J, Colby TV, Raffin TA. Lymphangioleiomyomatosis. Clinical course in 32 patients. *N Engl J Med.* 1990;323(18):1254-60.
5. Johnson SR, Tattersfield AE. Clinical experience of lymphangioleiomyomatosis in the UK. *Thorax.* 2000;55(12):1052-7.
6. Baldi BG, Pimenta SP, Kawassaki Ade M, Bernardi Fdel C, Dolhnikoff M, Carvalho CR. Pulmonary arterial involvement leading to alveolar hemorrhage in lymphangioleiomyomatosis. *Clinics (Sao Paulo).* 2011;66(7):1301-3.
7. Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H, Izumi T. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(2 Pt 1):527-33.
8. Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, Cottin V, Costabel U, Harari S, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J.* 2010;35(1):14-26.
9. Young LR, Vandyke R, Gulleman PM, Inoue Y, Brown KK, Schmidt LS, et al. Serum vascular endothelial growth factor-D prospectively distinguishes lymphangioleiomyomatosis from other diseases. *Chest.* 2010;138(3):674-81.
10. Avila NA, Kelly JA, Chu SC, Dwyer AJ, Moss J. Lymphangioleiomyomatosis: abdominopelvic CT and US findings. *Radiology.* 2000;216(1):147-53.
11. Umeoka S, Koyama T, Miki Y, Akai M, Tsutsui K, Togashi K. Pictorial review of tuberous sclerosis in various organs. *Radiographics.* 2008;28(7):e32.
12. Moss J, DeCastro R, Patronas NJ, Taveira-DaSilva A. Meningiomas in lymphangioleiomyomatosis. *JAMA.* 2001;286(15):1879-81.
13. Müller NL, Chiles C, Kullnig P. Pulmonary lymphangiomyomatosis: correlation of CT with radiographic and functional findings. *Radiology.* 1990;175(2):335-9.
14. Avila NA, Chen CC, Chu SC, Wu M, Jones EC, Neumann RD, et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: correlation of ventilation-perfusion scintigraphy, chest radiography, and CT with pulmonary function tests. *Radiology.* 2000;214(2):441-6.
15. Avila NA, Kelly JA, Dwyer AJ, Johnson DL, Jones EC, Moss J. Lymphangioleiomyomatosis: correlation of qualitative and quantitative thin-section CT with pulmonary function tests and assessment of dependence on pleurodesis. *Radiology.* 2002;223(1):189-97.
16. Taveira-DaSilva AM, Steagall WK, Rabel A, Hathaway O, Harari S, Cassandro R, et al. Reversible airflow obstruction in lymphangioleiomyomatosis. *Chest.* 2009;136(6):1596-603.
17. Taveira-DaSilva AM, Hathaway OM, Sachdev V, Shizukuda Y, Birdsall CW, Moss J. Pulmonary artery pressure in lymphangioleiomyomatosis: an echocardiographic study. *Chest.* 2007;132(5):1573-8.
18. Taveira-DaSilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ, Kristof AS, Avila NA, Rabel A, et al. Maximal oxygen uptake and severity of disease in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(12):1427-31.

19. Medeiros P Jr, Lorenzi-Filho G, Pimenta SP, Kairalla RA, Carvalho CR. Sleep desaturation and its relationship to lung function, exercise and quality of life in LAM. *Respir Med*. 2012;106(3):420-8.
20. Brentani MM, Carvalho CR, Saldiva PH, Pacheco MM, Oshima CT. Steroid receptors in pulmonary lymphangiomyomatosis. *Chest*. 1984;85(1):96-9.
21. Johnson SR, Tattersfield AE. Decline in lung function in lymphangiomyomatosis: relation to menopause and progesterone treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(2):628-33.
22. Eliasson AH, Phillips YY, Tenholder MF. Treatment of lymphangiomyomatosis. A meta-analysis. *Chest*. 1989;96(6):1352-5.
23. Taveira-DaSilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ, Hathaway O, Moss J. Decline in lung function in patients with lymphangiomyomatosis treated with or without progesterone. *Chest*. 2004;126(6):1867-74.
24. Baldi BG, Medeiros Junior P, Pimenta SP, Lopes RI, Kairalla RA, Carvalho CR. Evolution of pulmonary function after treatment with goserelin in patients with lymphangiomyomatosis. *J Bras Pneumol*. 2011;37(3):375-9.
25. Harari S, Cassandro R, Chiodini I, Taveira-DaSilva AM, Moss J. Effect of a gonadotrophin-releasing hormone analogue on lung function in lymphangiomyomatosis. *Chest*. 2008;133(2):448-54.
26. Cohen MM, Freyer AM, Johnson SR. Pregnancy experiences among women with lymphangiomyomatosis. *Respir Med*. 2009;103(5):766-72.
27. Morales JP, Georganas M, Khan MS, Dasgupta P, Reidy JF. Embolization of a bleeding renal angiomyolipoma in pregnancy: case report and review. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2005;28(2):265-8.
28. Boehler A, Speich R, Russi EW, Weder W. Lung transplantation for lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med*. 1996;335(17):1275-80.
29. Almoosa KF, Ryu JH, Mendez J, Huggins JT, Young LR, Sullivan EJ, et al. Management of pneumothorax in lymphangiomyomatosis: effects on recurrence and lung transplantation complications. *Chest*. 2006;129(5):1274-81.
30. Pollock-BarZiv S, Cohen MM, Downey GP, Johnson SR, Sullivan E, McCormack FX. Air travel in women with lymphangiomyomatosis. *Thorax*. 2007;62(2):176-80.
31. Taveira-DaSilva AM, Hedin C, Stylianou MP, Travis WD, Matsui K, Ferrans VJ, et al. Reversible airflow obstruction, proliferation of abnormal smooth muscle cells, and impairment of gas exchange as predictors of outcome in lymphangiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(6):1072-6.
32. Hayashi T, Fleming MV, Stetler-Stevenson WG, Liotta LA, Moss J, Ferrans VJ, et al. Immunohistochemical study of matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors (TIMPs) in pulmonary lymphangiomyomatosis (LAM). *Hum Pathol*. 1997;28(9):1071-8.
33. Matsui K, Takeda K, Yu ZX, Travis WD, Moss J, Ferrans VJ. Role for activation of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of pulmonary lymphangiomyomatosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124(2):267-75.
34. Pimenta SP, Baldi BG, Acencio MM, Kairalla RA, Carvalho CR. Doxycycline use in patients with lymphangiomyomatosis: safety and efficacy in metalloproteinase blockade. *J Bras Pneumol*. 2011;37(4):424-30.
35. Moses MA, Harper J, Folkman J. Doxycycline treatment for lymphangiomyomatosis with urinary monitoring for MMPs. *N Engl J Med*. 2006;354(24):2621-2.
36. Glasgow CG, Steagall WK, Taveira-Dasilva A, Pacheco-Rodriguez G, Cai X, El-Chemaly S, et al. Lymphangiomyomatosis (LAM): molecular insights lead to targeted therapies. *Respir Med*. 2010;104 Suppl 1:S45-58.
37. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, Elwing JM, Chuck G, Leonard JM, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med*. 2008;358(2):140-51.
38. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med*. 2011;364(17):1595-606.

18. Proteinose alveolar pulmonar

Considerações iniciais

A proteinose alveolar pulmonar (PAP) é uma rara doença, caracterizada pelo acúmulo de surfactante nos alvéolos pulmonares, secundária à menor capacidade dos macrófagos pulmonares em degradá-lo. A PAP engloba um grupo heterogêneo de afecções, que diferem largamente na etiologia, patogenia, curso clínico, prognóstico e opções terapêuticas. Alguns autores acreditam que o termo fosfolipoproteinose ou lipoproteinose alveolar pulmonar seria mais apropriado, visto que as fosfolipoproteínas representam o componente mais abundante do surfactante.^(1,2)

O surfactante pulmonar é sintetizado, estocado e secretado para a superfície alveolar pelas células epiteliais alveolares do tipo II e removido por captação, reciclagem e catabolismo por essas mesmas células e pelos macrófagos alveolares. O *pool* de surfactante é finamente regulado pelo equilíbrio entre a produção e a remoção desse da superfície alveolar.^(1,2)

O GM-CSF é uma glicoproteína de 23 kDa, presente no soro e nos tecidos, que sinaliza através de receptores α e β na superfície celular, levando à ativação de diversas vias intracelulares. O GM-CSF é necessário para a diferenciação terminal dos macrófagos alveolares nos pulmões, via PU.1, e também para a regulação da capacidade funcional basal dos neutrófilos circulantes.^(1,2)

A PAP pode ser classificada em três formas: autoimune, secundária e genética. A PAP autoimune é a forma clínica mais comum, respondendo por 90% dos casos, e ocorre na maioria das vezes associada à presença de autoanticorpos (IgG) contra o GM-CSF acima de um nível suficiente para bloquear completamente sua bioatividade *in vivo*.^(2,3) Casos resultantes da deficiência dos receptores α e β também foram relatados.⁽⁴⁾ Os anticorpos contra o GM-CSF também podem contribuir para a disfunção dos neutrófilos em pacientes com PAP, o que, associada à alteração macrofágica, facilita a ocorrência de infecções, que afetam aproximadamente 13% de todos os pacientes.^(2,5,6)

A leucemia mieloide e a síndrome mielodisplásica são as doenças hematológicas mais frequentemente associadas à PAP, ocorrendo geralmente quando os pacientes estão neutropênicos.⁽⁶⁻⁸⁾ Na maioria dos casos, a PAP é

revertida com a recuperação da neutropenia, o que pode incluir a administração de GM-CSF.⁽⁹⁾ A PAP secundária tem sido relatada no contexto de doenças sistêmicas associadas com formas variadas de imunodeficiência, incluindo a deficiência de IgA, transplante de órgãos sólidos, incluindo o pulmão, e AIDS. O mecanismo da forma secundária poderia ser explicado pela redução do número e/ou da função dos macrófagos (com catabolismo reduzido do surfactante). Pode ocorrer ainda associada a doenças do tecido conjuntivo.^(2,10-12)

A PAP também tem sido descrita associada à exposição a inalantes ambientais, incluindo fumaça de cigarro, e uma larga variedade de poeiras orgânicas e inorgânicas. Alguns estudos sugerem que a PAP é mais comum em fumantes, mas outros não encontraram essa associação. Há a descrição de casos relacionados à exposição a agentes inalados, como sílica, resultando em uma forma aguda por exposição maciça (silicoproteinose), além da exposição a pó de madeira, alumínio, fibras de celulose, pó de cimento, dióxido de titânio e dióxido de nitrogênio.^(6,13,14) Embora a PAP secundária não se associe aos autoanticorpos, um caso relatado mostrou que anticorpos anti-GM-CSF estavam presentes em um paciente com doença causada por inalação de índio, usado na fabricação de telas de televisão.⁽¹⁵⁾

Infecções oportunistas, como por citomegalovírus, tuberculose, nocardiose e pneumocistose, têm sido associadas com PAP, provavelmente secundárias às alterações de defesa local e sistêmica.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ Pneumonias repetidas por pneumococo também podem ocorrer. Tem sido sugerido que algumas infecções, como pneumocistose e infecção por citomegalovírus, poderiam determinar PAP secundariamente à disfunção dos macrófagos.^(19,20) Drogas também podem causar PAP.⁽²¹⁻²³⁾

A classificação da PAP é mostrada no Quadro 1.

Diagnóstico

O principal sintoma é dispneia insidiosa e progressiva. A PAP pode ser descoberta após a realização de radiografia de tórax em indivíduos assintomáticos. A presença de febre geralmente sinaliza infecção associada. Sintomas sistêmicos e baqueteamento digital são incomuns.⁽⁶⁾ Os achados radiológicos são frequentemente extensos e desproporcionais aos sintomas, sendo fortemente

Quadro 1 – Classificação da proteinose alveolar pulmonar (PAP).

PAP autoimune (~90% dos casos)
PAP secundária (~10% dos casos)
Doenças hematológicas e transplante de medula óssea
Neoplasias não hematológicas
Síndromes de deficiência imunológica
Exposições a poeiras orgânicas e inorgânicas
Infecções crônicas (?)
Drogas (imatinibe, leflunomida e sirolimo)
Doenças autoimunes (doença de Behçet, dermatomiosite/polimiosite)
PAP genética (crianças)

sugeridos pela TCAR, evidenciando-se opacidades difusas em vidro fosco com espessamento septal sobreposto (padrão de pavimentação em mosaico ou *crazy paving*), que é característico, mas não específico de PAP. Raramente pode haver consolidações, com ou sem broncograma aéreo.⁽²⁴⁻²⁶⁾ Nas formas secundárias, a presença desse padrão é menos comum.^(14,26,27)

A alteração mais comum e precoce em relação à função pulmonar é a redução da DLCO. Os volumes pulmonares podem estar normais ou reduzidos e pode haver hipoxemia.^(2,4,6)

O diagnóstico geralmente é confirmado pela broncoscopia. O lavado broncoalveolar apresenta aspecto leitoso, turvo e que tem sedimento após repouso. A citologia revela um sedimento de aspecto “sujo”, com macrófagos xantomatosos que se coram positivamente por ácido periódico de Schiff. A biópsia transbrônquica é usualmente definitiva, com a avaliação histológica demonstrando alvéolos bem preservados, preenchidos com material eosinofílico e corados por ácido periódico de Schiff. Colorações especiais devem ser feitas para excluir infecções fúngicas, por micobactérias e outras. A biópsia cirúrgica raramente é necessária.^(2,24,28-31)

A mensuração sérica dos níveis de autoanticorpos contra o GM-CSF é um teste simples e rápido, com sensibilidade e especificidade próximas de 100%, mas não é largamente disponível e é específico para a forma autoimune.^(32,33) Baixos títulos, entretanto, podem ser encontrados em indivíduos normais.⁽³⁴⁾

Tratamento**Lavagem pulmonar total**

A lavagem pulmonar total permanece o tratamento padrão para a PAP autoimune.^(6,30)

O procedimento é realizado sob anestesia geral pelo uso de um tubo endotraqueal de dupla luz, mantendo-se um pulmão ventilado, enquanto se enche e se esvazia repetidamente o outro pulmão com soro fisiológico aquecido em alíquotas de 1 L (o volume total pode chegar a 20 L ou mais), até que o líquido de retorno seja claro. O líquido injetado é recuperado com o auxílio de drenagem postural. A técnica é descrita em detalhes em diversas revisões, e um vídeo demonstrando-a está disponível na internet.⁽³⁵⁻³⁷⁾ A lavagem pode ser realizada em dois tempos, lavando-se um pulmão por vez (o contralateral 24-48 h após o primeiro), ou pode ser feita bilateralmente.⁽³⁸⁾ A lavagem segmentar por broncoscopia é realizada comumente no Japão, sendo uma alternativa interessante em pacientes com hipoxemia grave.⁽³⁹⁾ Uma equipe multidisciplinar, com anestesista, broncoscopista, fisioterapeuta e pneumologista, deve se reunir e revisar todos os passos antes do procedimento. Os pacientes candidatos à lavagem pulmonar devem ser encaminhados para centros com experiência na realização do procedimento. Possíveis complicações relacionadas incluem hipoxemia, pneumonia, sepse, síndrome do desconforto respiratório agudo e pneumotórax.^(35,36)

Na revisão da literatura realizada por Seymour et al.,⁽⁶⁾ 231 pacientes submetidos à lavagem pulmonar foram identificados, resultando em um aumento na sobrevida em cinco anos de 85% para 94% ($p = 0,04$). A mediana de procedimentos por paciente foi igual a dois, e 70% dos casos necessitaram lavagem nos primeiros cinco anos após o diagnóstico. O intervalo mediano entre as lavagens foi de 15 meses, com apenas 20% dos casos livres de recorrência em três anos. Mais de 95% dos casos responderam à lavagem. As variações medianas para os pacientes respondedores à lavagem foram de aumento de 20 mmHg na PaO_2 , queda de 33 mmHg no gradiente alveoloarterial

de oxigênio [P(A-a)O₂], elevação de 0,21 L do VEF₁, de 0,52 L da CVF e de 4,5 mL/min/mmHg da DLCO.⁽⁶⁾

Apesar de não existirem evidências para definir os candidatos à lavagem pulmonar, pacientes com dispneia ao repouso ou aos esforços, PaO₂ < 60 mmHg em repouso ou SpO₂ < 90% em teste de esforço devem ser considerados para o procedimento.

GM-CSF

O GM-CSF tem sido usado no tratamento da PAP autoimune desde 1995, inicialmente por via subcutânea, em doses crescentes (5-20 µg/kg ao dia).⁽⁴⁰⁾ Nas duas maiores séries abertas e não controladas (total de 49 casos), 40-50% dos casos apresentaram uma redução de pelo menos 10 mmHg no P(A-a)O₂.^(41,42)

Relatos de casos e um estudo recente maior avaliaram o uso do GM-CSF por via inalatória na PAP autoimune, em doses de 125-500 µg/dia, gerando um menor custo comparado ao seu uso por via subcutânea. Em um estudo multicêntrico e prospectivo realizado no Japão, 50 pacientes com PaO₂ ≤ 75 mmHg foram tratados por 12 semanas com GM-CSF recombinante humano, por via inalatória, sendo que 24 (62%) dos 39 pacientes que completaram o estudo apresentaram melhora, definida por uma queda acima de 10 mmHg no P(A-a)O₂. Dos 39 pacientes, 29 permaneceram estáveis e sem tratamento por um período de um ano. Não houve efeitos adversos significativos.⁽⁴³⁾ Ainda são necessários novos estudos para se estabelecer a dose, a via e a duração ideal do tratamento com GM-CSF.

Casos de PAP inicialmente submetidos à lavagem pulmonar e posteriormente tratados com GM-CSF foram descritos.⁽⁴⁴⁾ Devido ao custo elevado do GM-CSF, a lavagem pulmonar permanece como o tratamento central da PAP autoimune em nosso meio.

PAP secundária

Na PAP secundária, a doença subjacente deve ser tratada ou o paciente removido da exposição ao agente suspeito.⁽⁴⁵⁾ Casos de doenças hematológicas com PAP e dosagem de anti-GM-CSF elevada têm sido descritos, podendo haver resposta ao tratamento com GM-CSF.^(9,46) O transplante pulmonar é a única opção terapêutica em casos de PAP congênita.

Outros tratamentos

A terapia imunossupressora, inclusive o uso de corticosteroides, não é efetiva no tratamento da PAP.⁽²⁾ Relatos de caso foram descritos utilizando-se plasmaferese para a redução da concentração de anti-GM-CSF.⁽⁴⁷⁾

O rituximabe, anticorpo monoclonal direcionado contra os antígenos CD20 dos linfócitos B, pode ser considerado uma alternativa na PAP autoimune ao determinar uma redução da concentração de anti-GM-CSF.^(48,49) Um estudo prospectivo envolvendo 9 pacientes com PAP autoimune que utilizaram rituximabe por via endovenosa (duas doses de 1.000 mg, com intervalo de 15 dias entre elas) demonstrou melhora da oxigenação e redução da extensão das alterações na TC de tórax. Houve redução dos níveis de anti-GM-CSF (IgG) no lavado broncoalveolar, mas não na dosagem sérica. Não houve efeitos adversos significativos.⁽⁴⁹⁾ Estudos randomizados devem ser realizados no futuro para a confirmação desses achados preliminares.

O transplante pulmonar foi relatado em um caso de PAP autoimune, com recorrência da doença após três anos.⁽⁵⁰⁾

Recomendações

- Na maioria dos casos, o diagnóstico de PAP é confirmado pela combinação de manifestações clínicas, tomográficas, funcionais e pela broncoscopia (1C).
- A lavagem pulmonar total permanece como o principal tratamento da PAP autoimune (1C).
- Se houver disponibilidade, GM-CSF por via subcutânea ou inalatória pode ser associado no tratamento da PAP autoimune (1C).
- Rituximabe e plasmaferese podem ser utilizados em casos selecionados (2C).

Referências

1. Carey B, Trapnell BC. The molecular basis of pulmonary alveolar proteinosis. *Clin Immunol.* 2010;135(2):223-35.
2. Borie R, Danel C, Debray MP, Taille C, Dombret MC, Aubier M, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir Rev.* 2011;20(120):98-107.
3. Kitamura T, Tanaka N, Watanabe J, Uchida, Kanegasaki S, Yamada Y, et al. Idiopathic pulmonary alveolar proteinosis as an autoimmune disease with neutralizing antibody against granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. *J Exp Med.* 1999;190(6):875-80.

4. Suzuki T, Sakagami T, Young LR, Carey BC, Wood RE, Luisetti M, et al. Hereditary pulmonary alveolar proteinosis: pathogenesis, presentation, diagnosis, and therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(10):1292-304.
5. Uchida K, Beck DC, Yamamoto T, Berclaz PY, Abe S, Staudt MK, et al. GM-CSF autoantibodies and neutrophil dysfunction in pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med.* 2007;356(6):567-79.
6. Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(2):215-35.
7. Carnovale R, Zornoza J, Goldman AM, Luna M. Pulmonary alveolar proteinosis: its association with hematologic malignancy and lymphoma. *Radiology.* 1977;122(2):303-6.
8. Cordonnier C, Fleury-Feith J, Escudier E, Atassi K, Bernaudin JF. Secondary alveolar proteinosis is a reversible cause of respiratory failure in leukemic patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(3 Pt 1):788-94.
9. Pamuk GE, Turgut B, Vural O, Demir M, Hatipoğlu O, Unlü E, et al. Pulmonary alveolar proteinosis in a patient with acute lymphoid leukemia regression after G-CSF therapy. *Leuk Lymphoma.* 2003;44(5):871-4.
10. Webster JR Jr, Battifora H, Furey C, Harrison RA, Shapiro B. Pulmonary alveolar proteinosis in two siblings with decreased immunoglobulin A. *Am J Med.* 1980;69(5):786-9.
11. Yousem SA. Alveolar lipoproteinosis in lung allograft recipients. *Hum Pathol.* 1997;28(12):1383-6.
12. Israel RH, Magnussen CR. Are AIDS patients at risk for pulmonary alveolar proteinosis? *Chest.* 1989;96(3):641-2.
13. Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, Arai T, Takada T, Hizawa N, et al. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(7):752-62.
14. Marchiori E, Souza CA, Barbassa TG, Escuissato DL, Gasparetto EL, Souza AS Jr. Silicoproteinosis: high-resolution CT findings in 13 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;189(6):1402-6.
15. Cummings KJ, Donat WE, Ettensohn DB, Roggli VL, Ingram P, Kreiss K. Pulmonary alveolar proteinosis in workers at an indium processing facility. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(5):458-64.
16. Calderazzo M, Pelaia G, Rocca F, Vero G, Gallelli A. A case of alveolar proteinosis associated with pulmonary nocardiosis. *Eur J Intern Med.* 2003;14(7):449.
17. Tran Van Nhieu J, Vojtek AM, Bernaudin JF, Escudier E, Fleury-Feith J. Pulmonary alveolar proteinosis associated with *Pneumocystis carinii*. Ultrastructural identification in bronchoalveolar lavage in AIDS and immunocompromised non-AIDS patients. *Chest.* 1990;98(4):801-5.
18. Akin MR, Nguyen GK. Pulmonary alveolar proteinosis. *Pathol Res Pract.* 2004;200(10):693-8; discussion 699-700.
19. Ioachimescu OC, Kavuru MS. Pulmonary alveolar proteinosis. *Chron Respir Dis.* 2006;3(3):149-59.
20. Pilavaki M, Smias C, Palladas P. Secondary pulmonary alveolar proteinosis in an immunosuppressed patient with cytomegalovirus infection [Article in Spanish]. *Arch Bronconeumol.* 2009;45(4):204-5.
21. Wagner U, Staats P, Moll R, Feek U, Vogelmeier C, Groneberg DA. Imatinib-associated pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Med.* 2003;115(8):674.
22. Wardwell NR Jr, Miller R, Ware LB. Pulmonary alveolar proteinosis associated with a disease-modifying antirheumatoid arthritis drug. *Respirology.* 2006;11(5):663-5.
23. Kadikoy H, Paolini M, Achkar K, Suki W, Gaber AO, Anwar N, et al. Pulmonary alveolar proteinosis in a kidney transplant: a rare complication of sirolimus. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(8):2795-8.
24. Frazier AA, Franks TJ, Cooke EO, Mohammed TL, Pugatch RD, Galvin JR. From the archives of the AFIP: pulmonary alveolar proteinosis. *Radiographics.* 2008;28(3):883-99; quiz 915.
25. Rossi SE, Erasmus JJ, Volpacchio M, Franquet T, Castiglioni T, McAdams HP. "Crazy-paving" pattern at thin-section CT of the lungs: radiologic-pathologic overview. *Radiographics.* 2003;23(6):1509-19.
26. Souza CA, Marchiori E, Gonçalves LP, Meirelles Gde S, Zanetti G, Escuissato DL, et al. Comparative study of clinical, pathological and HRCT findings of primary alveolar proteinosis and silicoproteinosis. *Eur J Radiol.* 2012;81(2):371-8.
27. Ishii H, Trapnell BC, Tazawa R, Inoue Y, Akira M, Kogure Y, et al. Comparative study of high-resolution CT findings between autoimmune and secondary pulmonary alveolar proteinosis. *Chest.* 2009;136(5):1348-55.
28. Huizar I, Kavuru MS. Alveolar proteinosis syndrome: pathogenesis, diagnosis, and management. *Curr Opin Pulm Med.* 2009;15(5):491-8.
29. Martin RJ, Coalson JJ, Rogers RM, Horton FO, Manous LE. Pulmonary alveolar proteinosis: the diagnosis by segmental lavage. *Am Rev Respir Dis.* 1980;121(5):819-25.
30. Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med.* 2003;349(26):2527-39.
31. Costabel U, Guzman J, Bonella F, Oshimo S. Bronchoalveolar lavage in other interstitial lung diseases. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28(5):514-24.
32. Kitamura T, Uchida K, Tanaka N, Tsuchiya T, Watanabe J, Yamada Y, et al. Serological diagnosis of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(2 Pt 1):658-62.
33. Bonfield TL, Russell D, Burgess S, Malur A, Kavuru MS, Thomassen MJ. Autoantibodies against granulocyte macrophage colony-stimulating factor are diagnostic for pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2002;27(4):481-6.
34. Uchida K, Nakata K, Suzuki T, Luisetti M, Watanabe M, Koch DE, et al. Granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor autoantibodies and myeloid cell immune functions in healthy subjects. *Blood.* 2009;113(11):2547-56.
35. Ben-Abraham R, Greenfeld A, Rozenman J, Ben-Dov I. Pulmonary alveolar proteinosis: step-by-step perioperative care of whole lung lavage procedure. *Heart Lung.* 2002;31(1):43-9.
36. Michaud G, Reddy C, Ernst A. Whole-lung lavage for pulmonary alveolar proteinosis. *Chest.* 2009;136(6):1678-81.
37. Ernst A, Michaud G. A video says more than a thousand words. *Chest.* 2009;136(6):1447-8.

38. Fernández del Campo R, Lozares Sánchez A, Francisco Corral G, Prieto del Portillo I, Pérez Rodríguez E, Maudes Rodríguez A. Bilateral bronchoalveolar lavage: a clinical case, method and discussion [Article in Spanish]. *Med Intensiva*. 2007;31(7):407-10.
39. Cheng SL, Chang HT, Lau HP, Lee LN, Yang PC. Pulmonary alveolar proteinosis: treatment by bronchofiberscopic lobar lavage. *Chest*. 2002;122(4):1480-5.
40. Seymour JF, Dunn AR, Vincent JM, Presneill JJ, Pain MC. Efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in acquired alveolar proteinosis. *N Engl J Med*. 1996;335(25):1924-5.
41. Seymour JF, Presneill JJ, Schoch OD, Downie GH, Moore PE, Doyle IR, et al. Therapeutic efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with idiopathic acquired alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(2):524-31.
42. Venkateshiah SB, Yan TD, Bonfield TL, Thomassen MJ, Meziane M, Czich C, et al. An open-label trial of granulocyte macrophage colony stimulating factor therapy for moderate symptomatic pulmonary alveolar proteinosis. *Chest*. 2006;130(1):227-37.
43. Tazawa R, Trapnell BC, Inoue Y, Arai T, Takada T, Nasuhara Y, et al. Inhaled granulocyte/macrophage-colony stimulating factor as therapy for pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(12):1345-54.
44. Yamamoto H, Yamaguchi E, Agata H, Kandatsu N, Komatsu T, Kawai S, et al. A combination therapy of whole lung lavage and GM-CSF inhalation in pulmonary alveolar proteinosis. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43(8):828-30.
45. Ladeb S, Fleury-Feith J, Escudier E, Tran Van Nhieu J, Bernaudin JF, Cordonnier C. Secondary alveolar proteinosis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 1996;4(6):420-6.
46. Sergeeva A, Ono Y, Rios R, Molldrem JJ. High titer autoantibodies to GM-CSF in patients with AML, CML and MDS are associated with active disease. *Leukemia*. 2008;22(4):783-90.
47. Luisetti M, Rodi G, Perotti C, Campo I, Mariani F, Pozzi E, et al. Plasmapheresis for treatment of pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J*. 2009;33(5):1220-2.
48. Borie R, Debray MP, Laine C, Aubier M, Crestani B. Rituximab therapy in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J*. 2009;33(6):1503-6.
49. Kavuru MS, Malur A, Marshall I, Barna BP, Meziane M, Huizar I, et al. An open-label trial of rituximab therapy in pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J*. 2011;38(6):1361-7.
50. Parker LA, Novotny DB. Recurrent alveolar proteinosis following double lung transplantation. *Chest*. 1997;111(5):1457-8.

19. Doenças difusas agudas

O diagnóstico diferencial de infiltrado pulmonar difuso agudo é amplo. Deve-se inicialmente considerar se o paciente é um hospedeiro imunocomprometido ou imunocompetente, se a doença resulta de uma agudização de uma moléstia crônica, se há a sobreposição de uma doença aguda em uma moléstia difusa já existente ou se esse é um processo novo de rápida evolução. Exames para descartar imunodeficiência (sorologia para HIV e dosagem de imunoglobulinas, entre outros) devem ser feitos em todos os pacientes com infiltrado difuso recente. Infiltrados difusos em hospedeiros imunocomprometidos não serão aqui revistos.

Diversas condições resultam em lesão pulmonar aguda e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA).⁽¹⁾ A insuficiência cardíaca congestiva é o diagnóstico alternativo mais comum da SDRA. A separação de edema pulmonar cardiogênico de não cardiogênico pode ser difícil.

Infecções são a causa mais comum de lesão pulmonar difusa aguda. Qualquer tipo de infecção bacteriana, viral ou fúngica, incluindo pneumocistose, pode precipitar insuficiência respiratória aguda (IRA). Em imunocomprometidos, como os portadores de AIDS, de neoplasias hematológicas ou de neutropenia, assim como em transplantados, a procura por infecções oportunistas tem alta prioridade.

Além disso, vários tipos de lesão pulmonar podem decorrer do uso de drogas. As doenças pulmonares intersticiais (DPIs) induzidas por drogas podem se manifestar logo após sua administração, como no edema pulmonar induzido pela hidroclorotiazida; horas ou dias mais tarde, como, por exemplo, no dano alveolar difuso (DAD) induzido por quimioterapia, na lesão associada à nitrofurantoína e na pneumonia eosinofílica induzida pela minociclina; ou ainda, inexplicavelmente, após meses ou anos de tratamento, como na pneumonite por metotrexato e por toxicidade da amiodarona. O DAD é principalmente observado como uma complicação do tratamento com agentes quimioterápicos, terapias alvo (gefitinibe, erlotinibe e imatinibe), biológicos (anti-TNF- α), radiação e alguns agentes não citotóxicos (amiodarona).⁽²⁾

Pneumonia intersticial aguda

A pneumonia intersticial aguda (PIA) é uma DPI caracterizada do ponto de vista histológico por DAD, proliferação fibroblástica e fibrose intersticial, de causa inaparente.⁽³⁾ Em um estudo de 58 casos com biópsia cirúrgica e DAD à histologia, as causas mais encontradas foram infecção (22%) e PIA (21%). Outras causas foram associação com doenças do tecido conjuntivo (DTC), exacerbação aguda (EA) da fibrose pulmonar idiopática (FPI) e secundária ao uso de drogas.⁽⁴⁾

A doença é rapidamente progressiva (< 2 meses de evolução), levando frequentemente à IRA. A febre é observada na metade dos casos. A amostra obtida por biópsia transbrônquica pode mostrar DAD, mas a biópsia cirúrgica é usualmente necessária para a confirmação. O tratamento da PIA é basicamente de suporte.⁽⁵⁻⁷⁾ O diagnóstico e o tratamento precoces resultam em melhor prognóstico. A maioria dos clínicos usa corticosteroides, em dose diária de 2-4 mg/kg de metilprednisolona, embora ainda não haja evidências conclusivas.^(5,6) Outra opção é a administração de pulsos diários de metilprednisolona por 3 dias seguidos por 1 mg/kg/dia i.v. ou prednisolona oral.⁽⁷⁾ Alguns autores sugerem associar ciclofosfamida⁽³⁾. Em oito séries, a mortalidade foi de 54%.⁽⁸⁾

Pneumonia intersticial aguda em doenças do tecido conjuntivo

O DAD e a pneumonia em organização (PO) de evolução grave podem ser observados em diversas DTC, como dermatomiosite, polimiosite, esclerose sistêmica progressiva (ESP) e artrite reumatoide.⁽⁹⁾ A pneumonite lúpica aguda também é uma forma de PIA.⁽¹⁰⁾ Na polimiosite e no lúpus, a PIA pode ser a manifestação inicial, de modo que uma investigação de rotina deve ser feita em casos de DAD de etiologia obscura, incluindo a avaliação de FAN e a dosagem de enzimas musculares (creatinofosfoquinase e aldolase). A síndrome do anticorpo antissintetase frequentemente causa lesão pulmonar exuberante (com DAD ou PO), com lesões musculares discretas ou mesmo ausentes, o que frequentemente dificulta o diagnóstico. O início agudo com febre e IRA é frequente.

Além do anti-Jo-1, a forma mais comum, outros anticorpos antissintetase podem ser identificados, mas nem todos estão disponíveis amplamente.⁽¹¹⁻¹³⁾ Sinais da síndrome (especialmente “mãos de mecânico”) devem ser buscados, além da dosagem das enzimas musculares. A doença de Still do adulto pode se apresentar com IRA e febre alta.⁽¹⁴⁾

Pneumonia eosinofílica aguda

A pneumonia eosinofílica aguda (PEA) é uma condição rara, acometendo geralmente pacientes jovens, previamente saudáveis. Na maioria das vezes, a doença parece ser idiopática, mas, em alguns casos, há história de início de tabagismo recente, uso de medicações ou exposição ambiental. A febre ocorre em quase 100% dos casos. A PEA idiopática se caracteriza por um início agudo de doença respiratória febril (< 30 dias de evolução), infiltrado bilateral na radiografia de tórax, hipoxemia, eosinófilos > 25% no lavado broncoalveolar e exclusão de outras causas de eosinofilia. Apenas um terço dos pacientes tem eosinofilia periférica, e pode haver derrame pleural eosinofílico.^(15,16)

O principal achado patológico é o de DAD em organização com infiltração marcada de eosinófilos no interstício e, em menor grau, nos espaços alveolares. Uma resposta rápida e completa a terapia com corticosteroide é a regra. O diagnóstico diferencial é extenso, e causas secundárias, especialmente o uso de drogas, devem ser excluídas antes de se concluir o diagnóstico.⁽¹⁷⁾

Pneumonia em organização criptogênica

Tipicamente, a PO criptogênica segue um curso subagudo em meses, mas, em alguns pacientes, pode evoluir em dias para IRA. O diagnóstico exige biópsia pulmonar, que pode ser transbrônquica, transtorácica guiada por TC ou cirúrgica. O patologista deve excluir DAD em organização e infecções.⁽¹⁸⁾

Pneumonite de hipersensibilidade

Embora a pneumonite de hipersensibilidade (PH) seja tipicamente de evolução subaguda ou recorrente, ocasionalmente pode haver casos com IRA. O quadro clínico é semelhante ao das pneumonias comuns, mas a história revela exposição a antígenos orgânicos nas 4-6 h prévias. O paciente pode referir episódios

anteriores de supostas pneumonias, por repetidas exposições.⁽¹⁹⁾ A presença de linfocitose no lavado broncoalveolar, associada a exposição definida e achados tomográficos compatíveis podem ser suficientes para o diagnóstico. A biópsia transbrônquica ou cirúrgica pode revelar achados característicos associados com áreas de DAD.

Hemorragia alveolar difusa

A hemorragia alveolar difusa (HAD) resulta da destruição inflamatória das arteríolas, vênulas ou capilares alveolares.⁽²⁰⁾ A causa deve ser estabelecida, desde que muitas são tratáveis.⁽²¹⁾ A broncoscopia deve ser realizada precocemente para confirmar a hemorragia e excluir outras causas. Na suspeita de vasculite, a biópsia cirúrgica está indicada. Hemoptise pode ser observada, mas está ausente em até um terço dos casos de HAD. Na maioria das vezes, identifica-se capilarite na histologia, sendo mais comum em doenças imunomediadas, como vasculites sistêmicas e DTC.⁽²²⁾ A terapia imunossupressora agressiva deve ser realizada nessas situações. A HAD sem capilarite ocorre menos frequentemente, com várias causas. Pode também representar um erro de amostragem em pacientes com capilarite, de modo que o tratamento com corticosteroides deve ser considerado.⁽²³⁻²⁵⁾

Exames complementares

TC de tórax

A TC de tórax pode permitir a distinção entre causas infecciosas e não infecciosas em vários casos de infiltrado pulmonar difuso em pacientes imunocompetentes e pode sugerir o diagnóstico em algumas condições não infecciosas. Nódulos centrolobulares em distribuição irregular são sugestivos de doença infecciosa. Nódulos centrolobulares simétricos e distribuídos difusamente sugerem PH, podendo haver ainda opacidades esparsas em vidro fosco e consolidações. A PIA exibe extensas áreas de consolidações bilaterais e em vidro fosco, podendo haver bronquiectasias de tração. Na PEA, além das consolidações e áreas em vidro fosco, espessamento septal e derrame pleural podem estar presentes. A HAD se apresenta geralmente com consolidações alveolares e áreas em vidro despolido difusas, podendo haver espessamento septal.⁽²⁶⁾

Broncoscopia

A broncoscopia tem papel importante na avaliação de pacientes com infiltrado pulmonar difuso de etiologia incerta. Em pacientes intubados, a LBA pode ser realizada sob visão direta ou feita de maneira cega.⁽²⁷⁾ Na SDRA, o lavado broncoalveolar revela citologia com mais de 60% de neutrófilos. A LBA é um teste diagnóstico excelente para excluir etiologia infecciosa antes da indicação de corticosteroides em pacientes com SDRA. Em condições não infecciosas, tais como PH, PEA e HAD, os achados da LBA são de grande auxílio diagnóstico. Poucos estudos na literatura incluem o uso de biópsia transbrônquica na SDRA, pelos possíveis riscos, como pneumotórax, e pelo baixo rendimento.⁽²⁸⁾

Biópsia cirúrgica

Existem duas razões essenciais para o clínico obter uma amostra de tecido pulmonar: diagnosticar uma etiologia que é potencialmente curável quando exames menos invasivos, como a LBA, não foram esclarecedores e/ou identificar alguma DPI que possa ser responsiva à administração de corticosteroides.^(29,30) A biópsia cirúrgica pode levar ao diagnóstico de doenças infecciosas e de outras condições potencialmente curáveis. O uso de corticosteroides é eficaz em diversas condições, como PO, reação a drogas, HAD, PH e PEA.

Em um estudo que avaliou 100 biópsias cirúrgicas precoces, houve modificação do tratamento em 78% dos casos após a biópsia.⁽³¹⁾ Naquele estudo, infecções por citomegalovírus, bactérias e micobactérias foram as causas mais frequentes. Outras causas foram PIA, toxicidade por drogas, capilarite, carcinoma, DTC e PEA.

A biópsia pode ser realizada no centro cirúrgico ou à beira do leito.⁽³²⁾ A taxa de complicações fica em torno de 25%, considerando-se séries recentes, sendo a mais comum o escape de ar prolongado. A mortalidade relatada naquelas séries foi de 0-1%.^(5,31) A mortalidade em estudos mais antigos chegava a 10%.⁽³³⁾ A presença de choque, altas pressões para ventilação, hipoxemia refratária, uso de imunossuppressores e falência de múltiplos órgãos são fatores associados à maior mortalidade.⁽³⁴⁾ O tecido colhido deve ser enviado para o serviço de patologia e para o laboratório de microbiologia, com solicitação de culturas para bactérias aeróbias e anaeróbicas, fungos, micobactérias, *Legionella* sp., *Nocardia* sp., *Chlamydia* sp. e vírus.⁽³⁵⁾

Exacerbação aguda das doenças pulmonares intersticiais

A DPI de apresentação aguda pode representar uma doença de início recente, uma EA de uma doença conhecida ou previamente não suspeitada, ou ainda uma complicação, como uma infecção sobreposta. A comparação de radiografias prévias com atuais pode revelar uma doença pré-existente.

As EAs foram inicialmente reconhecidas na FPI, mas podem ocorrer em diversos tipos de DPIs. A marca histopatológica da EA é o DAD. A definição de EA é baseada em critérios diagnósticos listados no Quadro 1.⁽³⁶⁾

Infecções devem ser excluídas, preferencialmente por LBA. Quando os demais critérios são preenchidos, mas o risco de infecção não foi afastado em definitivo, o diagnóstico deve ser de possível EA.⁽³⁷⁾ Embora tenha sido sugerido que o prazo para piora seja de 30 dias, se reconhece que pacientes com EA podem piorar em períodos mais longos de tempo.^(38,39)

Quadro 1 – Critérios diagnósticos da exacerbação aguda/fibrose pulmonar idiopática (FPI).

<p>Diagnóstico prévio ou concorrente de FPI (radiológico ou histopatológico) Piora inexplicada ou desenvolvimento de dispneia dentro de 30 dias TC com padrão pneumonia intersticial usual e áreas novas de vidro fosco e/ou consolidação Queda da PaO₂ em comparação à gasometria anterior Nenhuma evidência de infecção por aspiração endobrônquica ou LBA Exclusão de causas alternativas, incluindo: Insuficiência cardíaca esquerda Embolia pulmonar Causa identificável de lesão pulmonar aguda</p>
--

Fibrose pulmonar idiopática

A EA pode ser a primeira manifestação da doença. Estima-se que aproximadamente metade das mortes em portadores de FPI decorra devido à EA.⁽⁴⁰⁾ A frequência de exacerbações na FPI nos dois maiores estudos realizados foi de, respectivamente, 8,5% e 14,2% no primeiro ano, e de 9,6% e 20,7% no terceiro ano.^(37,41)

A causa da EA na FPI permanece desconhecida.^(37,38,42) A infecção é uma possível etiologia, mas é um erro presumir que toda piora da FPI com infiltrados pulmonares novos, ou apenas a piora em bases clínicas, decorre de infecção, com a prescrição isolada de antibióticos. Outros fatores que podem precipitar a EA são biópsia pulmonar cirúrgica, outras cirurgias, quimioterapia e radioterapia concomitantes para câncer de pulmão.^(43,44) Em pacientes portadores de FPI e câncer de pulmão submetidos à cirurgia para ressecção tumoral, a EA ocorreu em 7% dos casos, com 100% de mortalidade.⁽⁴⁵⁾

Na TCAR, pode haver três diferentes padrões de vidro fosco/consolidação sobreposto aos achados de fibrose: padrão difuso, com pior prognóstico, periférico ou multifocal.⁽⁴⁶⁾ Na EA, a biópsia transbrônquica, se viável, pode mostrar áreas com membrana hialina, e o lavado broncoalveolar pode revelar um aumento de neutrófilos. A biópsia cirúrgica usualmente demonstra padrão de DAD sobreposto ao de PIU, mas um padrão de PO pode ser observado.^(47,48) Na avaliação, deve-se excluir edema pulmonar cardiogênico, tromboembolismo pulmonar e infecção pulmonar (no LBA).⁽⁴⁹⁾ São marcadores prognósticos da EA DHL e KL-6, de modo que valores mais elevados desses se relacionam com maior mortalidade.^(46,50)

O tratamento é de suporte. Antibióticos (inclusive sulfametoxazol/trimetoprima se houver uso de imunossupressores, pela possibilidade de pneumocistose) e corticosteroides sistêmicos são comumente prescritos. Alguns autores sugerem o uso de heparina em dose plena na exacerbação, com base no papel interativo entre coagulação e fibrose na patogênese da fibrose pulmonar.^(38,51)

A indicação de corticosteroides na EA da FPI se baseia em estudos de SDRA, na qual o DAD é o padrão patológico característico. O uso de baixas doses de corticosteroides mostrou menor risco relativo (RR) de morte nos pacientes com SDRA tratados (RR = 0,6; IC95%: 0,43-0,91; p = 0,01) em uma meta-análise recente.⁽⁵²⁾ O tratamento ainda é controverso, podendo ser

utilizada uma dose moderada (2 mg/kg ao dia por 14 dias, com posterior redução) ou pulsos diários de metilprednisolona (até 1 g/dia) por 3 dias.⁽³⁶⁾ O uso de agentes citotóxicos tem sido sugerido, embora não existam estudos controlados. Um estudo não randomizado demonstrou que a utilização de pulsoterapia mensal de ciclofosfamida i.v. após o tratamento inicial com pulsoterapia de metilprednisolona pode determinar um aumento de sobrevida em alguns pacientes.⁽⁵³⁾

Um grande estudo retrospectivo realizado na Coreia do Sul avaliou 163 episódios de rápida deterioração (piora da dispneia em menos de 30 dias) em 461 pacientes com FPI. As causas mais comuns foram a EA (55%) e infecções (33%). As infecções ocorreram em pacientes tratados com corticosteroides, com ou sem uso de imunossupressores. Comparativamente à EA, os pacientes com infecção tinham maior tempo de história de FPI (30 meses vs. 16 meses; p = 0,01), menor duração dos sintomas no episódio agudo (6 dias vs. 12 dias; p = 0,03), maior frequência de febre (51% vs. 20%; p = 0,001), dosagem sérica mais elevada de proteína C reativa (15 mg/dL vs. 8 mg/dL; p < 0,001) e maior número de neutrófilos no lavado broncoalveolar (55% vs. 23%; p = 0,001). O tratamento instituído (corticosteroide em dose alta ou baixa, com ou sem imunossupressor, ou mesmo não usar nenhuma medicação) não interferiu na sobrevida. Os pacientes que sobreviveram ao episódio de EA tiveram menor sobrevida em comparação aos que não apresentaram doença de rápida progressão (15 meses vs. 61 meses; p < 0,001). A mediana de sobrevida após a EA foi de 2,2 meses, e a mortalidade intra-hospitalar da EA foi de 50%, elevando-se para 90% quando houve necessidade de ventilação mecânica, fato semelhante ao observado em outros estudos.^(37,54,55)

Em outro estudo sobre a EA, os fatores associados com uma melhor resposta ao tratamento foram história longa da FPI, tratamento antes da EA, maiores valores de CVF e de DLCO, menores níveis de DHL, tempo menor entre a admissão e o início da terapia e uso de ciclofosfamida no tratamento da EA.⁽⁵⁶⁾

Pneumonia intersticial não específica e doenças do tecido conjuntivo

Em geral, exacerbações da pneumonia intersticial não específica (PINE) são observadas nas DTC, mas podem ocorrer na PINE idiopática.

Essa complicação é menos comum nas DTC em comparação à FPI, sendo mais frequente em pacientes com artrite reumatoide e em indivíduos de idade mais avançada. A exacerbação pode ocorrer tanto em PIU quanto em casos com PINE.^(39,57) O manuseio de episódios de EA associados à PINE e às DTC é semelhante ao descrito para a FPI.

Pneumonite de hipersensibilidade

Pacientes com PH crônica podem apresentar EA e não ter um fator precipitante evidente.⁽⁵⁸⁾ A biópsia transbrônquica, a biópsia cirúrgica ou a necropsia revelam DAD associado, mas também podem revelar PO. Os casos são mais frequentes em pacientes com PH crônica avançada, caracterizada por fibrose, e em fumantes. O lavado broncoalveolar mostra um maior número de neutrófilos nos pacientes com exacerbação em comparação aos sem exacerbação. Níveis de DHL > 300 U/L se associam com maior mortalidade.⁽⁵⁹⁾ O manuseio de episódios de EA associados à PH é semelhante ao descrito para a FPI.

Recomendações

- A TCAR pode contribuir para o diagnóstico diferencial das DPIs difusas de instalação aguda (1C).
- Broncoscopias com análise citológica do lavado broncoalveolar e estudos microbiológicos devem ser feitos sempre que possível em pacientes com DPI de instalação aguda (1C).
- Em pacientes com quadro clínico de SDRA selecionados, a biópsia a céu aberto frequentemente revela diagnóstico não suspeitado, determinando alterações na conduta terapêutica (2C).
- O tratamento de EA das DPIs envolve o uso de corticosteroides e, eventualmente, de imunossuppressores (2C).

Referências

1. Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, Maunder RJ. Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(2 Pt 1):293-301.
2. Bonniaud P, Camus C, Jibbaoui A, Kazambu K, Baudoin N, Foucher P, et al. Drug-induced respiratory emergencies. In: Fein A, Kamholz SL, Ost D, editors. *Respiratory Emergencies.* London: Hodder Arnold; 2006. p 269-90.
3. Olson J, Colby TV, Elliott CG. Hamman-Rich syndrome revisited. *Mayo Clin Proc.* 1990;65(12):1538-48.
4. Parambil JG, Myers JL, Aubry MC, Ryu JH. Causes and prognosis of diffuse alveolar damage diagnosed on surgical lung biopsy. *Chest.* 2007;132(1):50-7.
5. Vourlekis JS, Brown KK, Cool CD, Young DA, Cherniack RM, King TE, et al. Acute interstitial pneumonitis. Case series and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2000;79(6):369-78.
6. Quefatieh A, Stone CH, DiGiovine B, Toews GB, Hyzy RC. Low hospital mortality in patients with acute interstitial pneumonia. *Chest.* 2003;124(2):554-9.
7. Suh GY, Kang EH, Chung MP, Lee KS, Han J, Kitaichi M, et al. Early intervention can improve clinical outcome of acute interstitial pneumonia. *Chest.* 2006;129(3):753-61.
8. Avnon LS, Pikovsky O, Sion-Vardy N, Almog Y. Acute interstitial pneumonia-Hamman-Rich syndrome: clinical characteristics and diagnostic and therapeutic considerations. *Anesth Analg.* 2009;108(1):232-7.
9. Leslie KO, Trahan S, Gruden J. Pulmonary pathology of the rheumatic diseases. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28(4):369-78.
10. 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.
11. Tillie-Leblond I, Wislez M, Valeyre D, Crestani B, Rabbat A, Israel-Biet D, et al. Interstitial lung disease and anti-Jo-1 antibodies: difference between acute and gradual onset. *Thorax.* 2008;63(1):53-9.
12. Yousem SA, Gibson K, Kaminski N, Oddis CV, Ascherman DP. The pulmonary histopathologic manifestations of the anti-Jo-1 tRNA synthetase syndrome. *Mod Pathol.* 2010;23(6):874-80.
13. Solomon J, Swigris JJ, Brown KK. Myositis-related interstitial lung disease and antisynthetase syndrome. *J Bras Pneumol.* 2011;37(1):100-9.
14. Biron C, Chambellan A, Agard C, Denis M, Germaud P, Hamidou MA. Acute respiratory failure revealing adult-onset Still's disease: diagnostic value of low glycosylated ferritin level. *Clin Rheumatol.* 2006;25(5):766-8.
15. Philit F, Etienne-Mastroianni B, Parrot A, Guérin C, Robert D, Cordier JF. Idiopathic acute eosinophilic pneumonia: a study of 22 patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(9):1235-9.
16. Janz DR, O'Neal HR Jr, Ely EW. Acute eosinophilic pneumonia: A case report and review of the literature. *Crit Care Med.* 2009;37(4):1470-4.
17. Vahid B, Marik PE. An 18-year-old woman with fever, diffuse pulmonary opacities, and rapid onset of respiratory failure: idiopathic acute eosinophilic pneumonia. *Chest.* 2006;130(6):1938-41.
18. Nizami IY, Kissner DG, Visscher DW, Dubaybo BA. Idiopathic bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. An acute and life-threatening syndrome. *Chest.* 1995;108(1):271-7.
19. Da Broi U, Orefice U, Cahalin C, Bonfreschi V, Cason L. ARDS after double extrinsic exposure hypersensitivity pneumonitis. *Intensive Care Med.* 1999;25(7):755-7.
20. Schwarz MI, Brown KK. Small vessel vasculitis of the lung. *Thorax.* 2000;55(6):502-10.
21. Lara AR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. *Chest.* 2010;137(5):1164-71.

22. Travis WD. Pathology of pulmonary vasculitis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2004;25(5):475-82.
23. Crawford SW. Noninfectious lung disease in the immunocompromised host. *Respiration.* 1999;66(5):385-95.
24. De Lasseuse A, Fleury-Feith J, Escudier E, Beaune J, Bernaudin JF, Cordonnier C. Alveolar hemorrhage. Diagnostic criteria and results in 194 immunocompromised hosts. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(1):157-63.
25. Vincent B, Flahault A, Antoine M, Wislez M, Parrot A, Mayaud C, et al. AIDS-related alveolar hemorrhage: a prospective study of 273 BAL procedures. *Chest.* 2001;120(4):1078-84.
26. Tomiyama N, Müller NL, Johkoh T, Honda O, Mihara N, Kozuka T, et al. Acute parenchymal lung disease in immunocompetent patients: diagnostic accuracy of high-resolution CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;174(6):1745-50.
27. Perkins GD, Chatterjee S, Giles S, McAuley DF, Quinton S, Thickett DR, et al. Safety and tolerability of nonbronchoscopic lavage in ARDS. *Chest.* 2005;127(4):1358-63.
28. Bulpa PA, Dive AM, Mertens L, Delos MA, Jamart J, Evrard PA, et al. Combined bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy: safety and yield in ventilated patients. *Eur Respir J.* 2003;21(3):489-94.
29. Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, Kelso T, et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1998;280(2):159-65.
30. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lanken PN, Hyzy R, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2006;354(16):1671-84.
31. Papazian L, Doddoli C, Chetaille B, Gernez Y, Thirion X, Roch A, et al. A contributive result of open-lung biopsy improves survival in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med.* 2007;35(3):755-62.
32. Malhotra A, Patel S. Lung biopsy in ARDS: is it worth the risk? *Crit Care.* 2006;10(4):160.
33. Donati SY, Papazian L. Role of open-lung biopsy in acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care.* 2008;14(1):75-9.
34. Flabouris A, Myburgh J. The utility of open lung biopsy in patients requiring mechanical ventilation. *Chest.* 1999;115(3):811-7.
35. Canzian M, Soeiro Ade M, Taga MF, Barbas CS, Capelozzi VL. Correlation between surgical lung biopsy and autopsy findings and clinical data in patients with diffuse pulmonary infiltrates and acute respiratory failure. *Clinics (Sao Paulo).* 2006;61(5):425-32.
36. Hyzy R, Huang S, Myers J, Flaherty K, Martinez F. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2007;132(5):1652-8.
37. Song JW, Hong SB, Lim CM, Koh Y, Kim DS. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J.* 2011;37(2):356-63.
38. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, Brown KK, Kaner RJ, King TE Jr, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Oct;176(7):636-43.
39. Park IN, Kim DS, Shim TS, Lim CM, Lee SD, Koh Y, et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia other than idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2007;132(1):214-20.
40. Martinez FJ, Safrin S, Weycker D, Starko KM, Bradford WZ, King TE Jr, et al. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med.* 2005;142(12 Pt 1):963-7.
41. Kim DS, Park JH, Park BK, Lee JS, Nicholson AG, Colby T. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur Respir J.* 2006;27(1):143-50.
42. Agarwal R, Jindal SK. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur J Intern Med.* 2008;19(4):227-35.
43. Papanikolaou IC, Drakopanagiotakis F, Polychronopoulos VS. Acute exacerbations of interstitial lung diseases. *Curr Opin Pulm Med.* 2010;16(5):480-6.
44. Hiwatari N, Shimura S, Takishima T, Shirato K. Bronchoalveolar lavage as a possible cause of acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Tohoku J Exp Med.* 1994;174(4):379-86.
45. Watanabe A, Higami T, Ohori S, Koyanagi T, Nakashima S, Mawatari T. Is lung cancer resection indicated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;136(5):1357-63, 1363.e1-2.
46. Akira M, Kozuka T, Yamamoto S, Sakatani M. Computed tomography findings in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(4):372-8.
47. Churg A, Müller NL, Silva CI, Wright JL. Acute exacerbation (acute lung injury of unknown cause) in UIP and other forms of fibrotic interstitial pneumonias. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(2):277-84.
48. Silva CI, Müller NL, Fujimoto K, Kato S, Ichikado K, Taniguchi H, et al. Acute exacerbation of chronic interstitial pneumonia: high-resolution computed tomography and pathologic findings. *J Thorac Imaging.* 2007;22(3):221-9.
49. Wuyts WA, Thomeer M, Dupont LJ, Verleden GM. An algorithm to tackle acute exacerbations in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(12):1397; author reply 1398.
50. Yokoyama A, Kohno N, Hamada H, Sakatani M, Ueda E, Kondo K, et al. Circulating KL-6 predicts the outcome of rapidly progressive idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(5 Pt 1):1680-4.
51. Scotton CJ, Krupiczkoj MA, Königshoff M, Mercer PF, Lee YC, Kaminski N, et al. Increased local expression of coagulation factor X contributes to the fibrotic response in human and murine lung injury. *J Clin Invest.* 2009;119(9):2550-63.
52. Tang BM, Craig JC, Eslick GD, Seppelt I, McLean AS. Use of corticosteroids in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2009;37(5):1594-603.
53. Morawiec E, Tillie-Leblond I, Pansini V, Salleron J, Remy-Jardin M, Wallaert B. Exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis treated with corticosteroids and cyclophosphamide pulses. *Eur Respir J.* 2011;38(6):1487-9.
54. Rangappa P, Moran JL. Outcomes of patients admitted to the intensive care unit with idiopathic pulmonary fibrosis. *Crit Care Resusc.* 2009;11(2):102-9.

55. Al-Hameed FM, Sharma S. Outcome of patients admitted to the intensive care unit for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Can Respir J*. 2004;11(2):117-22.
56. Blancal V, Nunes H, Freynet D, Bouvry D, Cohen Y, Vincent F, et al. Acute Exacerbation Of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Analysis Of Clinical Features And Prognosis Factors. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181: A1125.
57. Suda T, Kaida Y, Nakamura Y, Enomoto N, Fujisawa T, Imokawa S, et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia associated with collagen vascular diseases. *Respir Med*. 2009;103(6):846-53.
58. 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;134(4):844-50.
59. 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.

20. Hipertensão pulmonar

Considerações iniciais

A prevalência de hipertensão pulmonar (HP) nas diferentes doenças pulmonares intersticiais (DPIs) é variável na literatura, dependendo da definição utilizada, do método diagnóstico empregado e do estágio da doença. A prevalência varia de 8,1% a 84% na fibrose pulmonar idiopática (FPI); de 5,7% a 73,8% na sarcoidose; de 8% a 12% na esclerose sistêmica progressiva (ESP); na ordem de 38,5% quando o padrão de comprometimento é a pneumonia intersticial não específica; de 92% a 100% na histiocitose pulmonar de células de Langerhans; e em menos de 10% na linfangioleiomiomatose.^(1,2)

Avaliação

A investigação da HP na DPI é bastante complexa. Os dados clínicos têm papel limitado, uma vez que os sintomas das duas entidades sobrepõem-se. Na presença de HP na FPI, funcionalmente observa-se uma redução acentuada da DLCO, com desproporção em relação à CVF, acarretando em uma relação $CVF\%/DLCO\%$ elevada. A CVF aparentemente não apresenta correlação com a pressão média de artéria pulmonar (PAPm), enquanto que a presença de $DLCO < 40\%$ mostra-se como um forte preditor de HP na FPI.^(3,4) Outro dado relevante é a presença de hipoxemia e limitação ao exercício, caracterizada pela redução da distância caminhada no teste de seis minutos.^(3,5) Na presença de desproporção clínico-funcional e/ou síncope, HP deve ser investigada.

Uma maneira indireta, não invasiva e já validada para a estimativa da PAPm na FPI avançada é realizada pela fórmula matemática de predição que utiliza a SpO_2 em ar ambiente e a relação $CVF\%/DLCO\%$ como principais variáveis:

$$PAPm = -11,9 + 0,272 \times SpO_2 + 0,0659 \times (100 - SpO_2)^2 + 3,06 \times (CVF\%/DLCO\%)$$

Utilizando-se um valor de corte de 21 mmHg para a PAPm estimada, obtém-se uma sensibilidade de 95%, valor preditivo negativo de 96%, especificidade de 58% e valor preditivo positivo de 51%. Assim, um valor estimado acima de 21 mmHg obtido pela fórmula matemática em indivíduos com FPI avançada mostrou-se um

bom método não invasivo de rastreamento para a HP, porém com a necessidade de confirmação diagnóstica adicional.^(6,7)

Assim como na FPI, a HP na sarcoidose é mais comum na presença de doença parenquimatosa avançada, sendo, portanto, mais frequente nos estádios III e IV.⁽⁸⁻¹¹⁾ Entretanto, a HP também pode estar presente nos estádios iniciais, quando poucas alterações radiológico-funcionais são identificadas.^(8,12)

A HP pode complicar diversas doenças reumáticas autoimunes, sendo mais comum na ESP, no lúpus eritematoso sistêmico e na doença mista do tecido conjuntivo. Na ESP, aproximadamente metade dos casos ocorre na presença de fibrose pulmonar e, assim como nas demais DPIs, essa associação apresenta importante implicação prognóstica.⁽¹³⁻¹⁶⁾

Com relação aos métodos de imagem, a TC de tórax pode evidenciar a dilatação do tronco da artéria pulmonar nas DPIs fibrosantes independentemente da presença de HP, não sendo, portanto, um dado útil para o diagnóstico.⁽¹⁷⁾

O dado laboratorial que pode ser útil na investigação da presença de HP nas DPIs é a dosagem do *brain natriuretic peptide* (BNP).⁽¹⁸⁾ Vale ressaltar que o BNP pode estar alterado em diversas patologias e condições clínicas que cursam com distensão das fibras miocárdicas, sendo seu maior papel atuar como marcador prognóstico.

O ecodopplercardiograma é o exame mais utilizado para estimar a pressão sistólica de artéria pulmonar (PSAP). Porém, em pacientes com doença pulmonar avançada, observam-se grandes limitações, resultando em um elevado número de testes falso-positivos e falso-negativos.^(19,20) Em pacientes com FPI avançada, a medida da PSAP ao ecodopplercardiograma apresenta uma sensibilidade de 72% e especificidade de 66%, com valor preditivo positivo de 62% e valor preditivo negativo de 76%.⁽²¹⁾ Apesar das limitações técnicas evidenciadas, $PSAP > 50$ mmHg em repouso associa-se a menor sobrevida tanto na sarcoidose como na FPI.⁽²²⁻²⁴⁾ Outros dados relevantes fornecidos pelo ecodopplercardiograma são relativos à função ventricular direita e esquerda, de grande utilidade no diagnóstico diferencial.

A combinação de dados ecocardiográficos e funcionais melhora a especificidade para a

detecção de HP nas DPIs, porém com perda de sensibilidade.^(20,21) Assim, o cateterismo cardíaco direito permanece como o padrão ouro para o diagnóstico de HP, sendo indicado apenas quando existe implicação terapêutica, como na avaliação para transplante pulmonar.

A presença de outras doenças que podem resultar em HP deve sempre ser considerada. Destacam-se a apneia obstrutiva do sono, o tromboembolismo pulmonar crônico e a disfunção sistólica e/ou diastólica de ventrículo esquerdo.

Tratamento

Do ponto de vista terapêutico, o tratamento da patologia de base e o manejo das comorbidades e da insuficiência cardíaca direita podem melhorar a hemodinâmica pulmonar nesse grupo de pacientes. O tratamento com drogas com ação antiproliferativa e vasodilatadora do leito arterial pulmonar não está indicado, e muitas vezes a terapia vasodilatadora pode resultar em piora da hipoxemia por aumento do efeito *shunt* ou causar edema pulmonar caso lesões do tipo veno-oclusivas estejam presentes. Pequenas séries evidenciaram um possível efeito benéfico da terapia vasodilatadora específica na FPI, porém ainda sem dados que permitam sua aplicação na prática clínica.⁽²⁵⁻²⁹⁾ Na sarcoidose, pequenos estudos demonstraram efeito hemodinâmico e de classe funcional em pacientes com HP tratados com antiproliferativos e vasodilatadores pulmonares, principalmente nos pacientes com desproporção clínico-funcional e terapia anti-inflamatória otimizada.⁽³⁰⁻³³⁾

A presença de HP em todas as formas de DPI, independentemente do estágio da doença, associa-se a uma maior morbidade/mortalidade e pior prognóstico.^(3,5,8,34,35) O tratamento vasodilatador específico nesse contexto ainda é controverso, devendo-se avaliar a possibilidade de encaminhamento precoce para transplante pulmonar, respeitadas as devidas contra-indicações. Estudos prospectivos em andamento irão responder sobre o impacto da terapia vasodilatadora específica para a HP na sobrevida desses pacientes.

Recomendações

- No momento, não existem evidências para o tratamento com medicações que atuem na circulação pulmonar com efeito vasodilatador

e antiproliferativo em pacientes com FPI e HP (1C).

- Na sarcoidose pulmonar com HP desproporcional à gravidade da doença e terapia anti-inflamatória otimizada, o tratamento da HP pode resultar em melhora funcional (2C).
- O cateterismo cardíaco direito em pacientes com DPI e suspeita de HP está indicado na avaliação de candidatos a transplante pulmonar (1C).

Referências

1. Nathan SD. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Int J Clin Pract Suppl.* 2008;(160):21-8.
2. Nations JA, Nathan SD. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Diagnosis and management.* *Clin Pulm Med.* 2009;16(5):252-7.
3. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2006;129(3):746-52.
4. Hamada K, Nagai S, Tanaka S, Handa T, Shigematsu M, Nagao T, et al. Significance of pulmonary arterial pressure and diffusion capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2007;131(3):650-6.
5. Gläser S, Noga O, Koch B, Opitz CF, Schmidt B, Temmesfeld B, et al. Impact of pulmonary hypertension on gas exchange and exercise capacity in patients with pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2009;103(2):317-24.
6. Zisman DA, Ross DJ, Belperio JA, Sagggar R, Lynch JP 3rd, Ardehali A, et al. Prediction of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2007;101(10):2153-9.
7. Zisman DA, Karlamangla AS, Kawut SM, Shlobin OA, Sagggar R, Ross DJ, et al. Validation of a method to screen for pulmonary hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2008;133(3):640-5.
8. Nunes H, Humbert M, Capron F, Brauner M, Sitbon O, Battesti JP, et al. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: mechanisms, haemodynamics and prognosis. *Thorax.* 2006;61(1):68-74.
9. Sulica R, Teirstein AS, Kakarla S, Nemani N, Behnegar A, Padilla ML. Distinctive clinical, radiographic, and functional characteristics of patients with sarcoidosis-related pulmonary hypertension. *Chest.* 2005;128(3):1483-9.
10. Handa T, Nagai S, Miki S, Fushimi Y, Ohta K, Mishima M, et al. Incidence of pulmonary hypertension and its clinical relevance in patients with sarcoidosis. *Chest.* 2006;129(5):1246-52.
11. Shorr AF, Helman DL, Davies DB, Nathan SD. Pulmonary hypertension in advanced sarcoidosis: epidemiology and clinical characteristics. *Eur Respir J.* 2005;25(5):783-8.
12. Corte TJ, Wells AU, Nicholson AG, Hansell DM, Wort SJ. Pulmonary hypertension in sarcoidosis: a review. *Respirology.* 2011;16(1):69-77.
13. Chang B, Wigley FM, White B, Wise RA. Scleroderma patients with combined pulmonary hypertension

- and interstitial lung disease. *J Rheumatol.* 2003;30(11):2398-405.
14. Trad S, Amoura Z, Beigelman C, Haroche J, Costedoat N, Boutin le TH, et al. Pulmonary arterial hypertension is a major mortality factor in diffuse systemic sclerosis, independent of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum.* 2006;54(1):184-91.
 15. Mathai SC, Hummers LK, Champion HC, Wigley FM, Zaiman A, Hassoun PM, et al. Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: impact of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum.* 2009;60(2):569-77.
 16. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(11):1088-93.
 17. Zisman DA, Karlamangla AS, Ross DJ, Keane MP, Belperio JA, Sagggar R, et al. High-resolution chest CT findings do not predict the presence of pulmonary hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2007;132(3):773-9.
 18. Leuchte HH, Neurohr C, Baumgartner R, Holzapfel M, Giehl W, Vogeser M, et al. Brain natriuretic peptide and exercise capacity in lung fibrosis and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(4):360-5.
 19. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, Sutton MS, Zisman DA, Blumenthal NP, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(5):735-40.
 20. Nathan SD, Shlobin OA, Barnett SD, Sagggar R, Belperio JA, Ross DJ, et al. Right ventricular systolic pressure by echocardiography as a predictor of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2008;102(9):1305-10.
 21. Modrykamien AM, Gudavalli R, McCarthy K, Parambil J. Echocardiography, 6-minute walk distance, and distance-saturation product as predictors of pulmonary arterial hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Care.* 2010;55(5):584-8.
 22. Baughman RP, Engel PJ, Taylor L, Lower EE. Survival in sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: the importance of hemodynamic evaluation. *Chest.* 2010;138(5):1078-85.
 23. Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, Swanson KL, Chaowalit N, Decker PA, et al. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2005;128(4):2393-9.
 24. Song JW, Song JK, Kim DS. Echocardiography and brain natriuretic peptide as prognostic indicators in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2009;103(2):180-6.
 25. Collard HR, Anstrom KJ, Schwarz MI, Zisman DA. Sildenafil improves walk distance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2007;131(3):897-9.
 26. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Weissmann N, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360(9337):895-900.
 27. Minai OA, Sahoo D, Chapman JT, Mehta AC. Vaso-active therapy can improve 6-min walk distance in patients with pulmonary hypertension and fibrotic interstitial lung disease. *Respir Med.* 2008;102(7):1015-20.
 28. Olschewski H, Ghofrani HA, Walmrath D, Schermuly R, Temmesfeld-Wollbrück B, Grimminger F, et al. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to pulmonary fibrosis [Article in German]. *Pneumologie.* 2000;54(3):133-42.
 29. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, Collard HR, Flaherty KR, et al. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2010;363(7):620-8.
 30. Rodman DM, Lindenfeld J. Successful treatment of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension with corticosteroids. *Chest.* 1990;97(2):500-2.
 31. Milman N, Svendsen CB, Iversen M, Videbaek R, Carlsen J. Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: acute vasoresponsiveness to inhaled nitric oxide and the relation to long-term effect of sildenafil. *Clin Respir J.* 2009;3(4):207-13.
 32. Fisher KA, Serlin DM, Wilson KC, Walter RE, Berman JS, Farber HW. Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: outcome with long-term epoprostenol treatment. *Chest.* 2006;130(5):1481-8.
 33. Barnett CF, Bonura EJ, Nathan SD, Ahmad S, Shlobin OA, Osei K, et al. Treatment of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. A two-center experience. *Chest.* 2009;135(6):1455-61.
 34. Shorr AF, Davies DB, Nathan SD. Predicting mortality in patients with sarcoidosis awaiting lung transplantation. *Chest.* 2003;124(3):922-8.
 35. Arcasoy SM, Christie JD, Pochettino A, Rosengard BR, Blumenthal NP, Bavaria JE, et al. Characteristics and outcomes of patients with sarcoidosis listed for lung transplantation. *Chest.* 2001;120(3):873-80.

21. Transplante pulmonar

Pneumonias intersticiais idiopáticas

Pacientes com fibrose pulmonar idiopática (FPI) têm uma sobrevida de 2,5-5,0 anos.⁽¹⁾ O transplante pulmonar confere uma maior sobrevida a esse grupo e representa a melhor opção de tratamento disponível na atualidade.⁽²⁾ A mortalidade em lista de espera após 1 ano é de aproximadamente 40%, evidenciando que muitos pacientes são encaminhados tardiamente, perdendo-se o momento adequado para a indicação do transplante. Nos últimos anos, fatores prognósticos foram estabelecidos. O foco atual centraliza-se na busca de biomarcadores prognósticos.⁽³⁾

As diretrizes atuais para a seleção de candidatos para o transplante pulmonar recomendam encaminhar todos os pacientes no momento do diagnóstico de FPI, independentemente do grau de disfunção, para a avaliação de transplante, observadas as contraindicações. A intenção não é listar imediatamente todos os pacientes, mas iniciar o processo de educação e propiciar um tempo suficiente para a resolução de barreiras potenciais ao transplante, como obesidade, descondicionamento e uso de corticosteroides em doses elevadas. Adicionalmente, os testes e consultas necessários para a listagem podem ser completados para facilitar o transplante quando houver declínio funcional.⁽⁴⁾ Além disso, um número considerável de pacientes pode não ser candidato ao transplante pelas comorbidades associadas e também pela idade avançada, característica de uma porção considerável de pacientes com FPI.

As seguintes condições são consideradas contraindicações absolutas: neoplasia nos últimos 2 anos; disfunção avançada em outro órgão (insuficiência renal com *clearance* de creatinina < 50 mg/mL/min); doença inflamatória sistêmica, tais como sarcoidose, amiloidose ou esclerose sistêmica progressiva com envolvimento pulmonar primário e com envolvimento extratorácico extenso; infecção intrapulmonar crônica que não possa ser tratada e resolvida; infecção por HIV; deformidade significativa da coluna ou da parede torácica; não adesão às recomendações; condição psiquiátrica não controlada; falta de suporte social; e abuso de drogas nos últimos seis meses, incluindo tabagismo e alcoolismo.⁽⁴⁻⁶⁾

São ainda contraindicações relativas: idade acima de 65 anos para transplante pulmonar único, 60 anos de idade para transplante pulmonar bilateral e 55 anos para transplante de coração/pulmão; condição crítica aguda, incluindo ventilação mecânica para insuficiência respiratória; estado funcional ruim, sem potencial para reabilitação; colonização ou infecção ativa por microorganismos resistentes ou altamente virulentos, incluindo *Burkholderia cepacia*, fungos e micobactérias atípicas; obesidade, com índice de massa corpórea (IMC) > 30 kg/m²; má nutrição avançada, com IMC < 20 kg/m²; osteoporose grave ou sintomática; comorbidades com disfunção orgânica avançada; e uso crônico de corticosteroides em doses elevadas, definida usualmente pela utilização de 20 mg ou mais de prednisona ou equivalente ao dia.⁽⁴⁻⁶⁾

Seleção de pacientes

Pneumonia intersticial idiopática

A FPI é a doença pulmonar intersticial de pior prognóstico; porém, um subgrupo de pacientes com pneumonia intersticial não específica (PINE) fibrótica, com disfunção grave na ocasião do diagnóstico ou com rápido declínio da função pulmonar em um período de 6-12 meses de acompanhamento, tem um prognóstico ruim também, com baixa sobrevida após 2 anos, independente do tratamento.⁽⁷⁻⁹⁾

Quando encaminhar

- Evidência histológica ou radiológica de pneumonia intersticial usual
- Evidência histológica de PINE fibrótica
- Outras formas de doença intersticial fibrosante, tais como pneumonia intersticial descamativa e pneumonite de hipersensibilidade crônica, progressivas e refratárias ao tratamento

Quando transplantar

O transplante é indicado quando há evidência histológica e/ou radiológica de pneumonia intersticial usual ou PINE fibrótica associado a qualquer dos seguintes^(4,6,10-14):

- DLCO < 40% do previsto
- Declínio na CVF de 10% ou mais num período de 6 meses de seguimento
- Declínio na SpO₂ pela oximetria de pulso < 88% durante o teste de caminhada de seis minutos
- Declínio na DLCO de 15% ou mais num período de 6 meses de seguimento
- Faveolamento na TCAR
- Desenvolvimento de hipertensão pulmonar (HP) secundária
- Desenvolvimento de hipercapnia

Nas diretrizes para a indicação de transplante pulmonar em FPI, a CVF não é considerada. Em um grande estudo recente envolvendo 1.099 pacientes com FPI, a CVF teve valor preditivo significativo para a mortalidade, com maior risco principalmente quando abaixo de 50%. A história de hospitalização por causa respiratória também foi outro fator associado a maior mortalidade.⁽¹⁵⁾

Uma série recente de sobrevida englobando 3.327 pacientes com FPI transplantados em 88 centros nos EUA mostrou uma mediana de sobrevida de 4 anos (IC95%: 3,8-4,3 anos).⁽¹⁶⁾

Sarcoidose

A sarcoidose tem um curso altamente variável e uma história natural longa e pontuada por remissões espontâneas. Apenas uma minoria progride para doença fibrótica irreversível, com possível indicação para transplante. Os testes usuais de função pulmonar não separam os sobreviventes dos não sobreviventes em fila de espera.⁽¹⁷⁾ Com base em dois estudos, a *International Society for Heart and Lung Transplantation* recomenda que pacientes com sarcoidose que preenchem as seguintes características sejam considerados para a listagem de transplante pulmonar^(17,18): classe funcional III ou IV da *New York Heart Association* (NYHA); hipoxemia com indicação de oxigenoterapia suplementar; e presença de HP.⁽¹⁹⁾

Nessas situações, a maioria dos pacientes situa-se no estágio radiográfico IV, caracterizado por alterações fibróticas avançadas, faveolamento, retração hilar, bolhas, cistos e enfisema.⁽⁵⁾ O transplante não deve ser indicado na presença de doença extratorácica grave. Pacientes com pressão sistólica de artéria pulmonar acima de 50 mmHg estimada pelo ecocardiograma têm alta mortalidade, mas a presença de HP deve ser confirmada por cateterismo cardíaco direito antes da contra-indicação ao transplante.

A recorrência no pulmão transplantado é comum, sendo descrita em até 50% dos casos, mas sem interferência na sobrevida ou no risco de complicações.⁽²⁰⁾ Na sarcoidose, a média de sobrevida em três anos e em cinco anos após o transplante pulmonar variou, em diferentes séries, em 50-70% e em 49-56%, respectivamente.⁽²¹⁾

Histiocitose pulmonar de células de Langerhans

Na histiocitose pulmonar de células de Langerhans, a história natural é variável, com mortalidade de 10-15% secundária à doença pulmonar progressiva e insuficiência respiratória.⁽²²⁾ A mediana de sobrevida é de 13 anos.⁽²³⁾ A HP é comum, grave e frequentemente desproporcional ao grau de função pulmonar e hipoxemia, com grande probabilidade de morte.^(24,25) Apesar de o grau de HP ser elevado, esse grupo de pacientes tem melhor sobrevida em lista de espera, quando comparado aqueles com FPI.

Deve-se considerar o transplante pulmonar na presença de disfunção respiratória progressiva a despeito da cessação do tabagismo, com VEF₁ < 40%, CVF < 55% e DLCO < 40% do previsto; HP grave; classe funcional III ou IV da NYHA; e necessidade de uso de suplementação de oxigênio em repouso.

A sobrevida em cinco anos após o transplante foi de 57% em um estudo prévio.⁽²⁶⁾ A recorrência pode ocorrer após o transplante se o paciente voltar a fumar.

Linfangioleiomiomatose

Na linfangioleiomiomatose (LAM), devido ao pequeno número de pacientes e taxas variáveis de redução da função pulmonar, recomendações firmes são difíceis de fazer, sendo o transplante normalmente indicado para as pacientes com doença pulmonar avançada. Em um levantamento recente de pacientes com LAM transplantados, a maioria apresentava distúrbio obstrutivo grave, com média de VEF₁ de 25% e de DLCO de 27% do previsto.⁽²⁷⁾ O transplante deve ser considerado nas seguintes situações^(4-6,27-29): disfunção respiratória progressiva, com VEF₁ < 30%, relação VEF₁/CVF < 50% e CPT > 130% do previsto; doença cística extensa; classe funcional III ou IV da NYHA; capacidade de exercício muito comprometida

(consumo máximo de oxigênio < 50% do previsto); e uso de oxigenoterapia domiciliar.

Somente 1% dos transplantes é realizado em pacientes com LAM. Os resultados de duas séries recentes mostraram uma sobrevida em cinco anos de 65% e 73%.^(30,31) Complicações cirúrgicas relacionadas à presença de aderências pleurais extensas são raras.

Recomendações

- O transplante pulmonar é um tratamento bem definido e que melhora a sobrevida dos pacientes com doença pulmonar avançada e mínimas comorbidades, incluindo as doenças pulmonares intersticiais que sejam refratárias aos tratamentos disponíveis (1C).
- Pacientes com FPI têm a maior taxa de mortalidade em lista de espera. O encaminhamento do paciente com FPI a um programa de transplante pulmonar deve ser feito precocemente, geralmente logo após o diagnóstico, para garantir um tempo apropriado em lista de espera, com possibilidade de tratamento das comorbidades (2B).
- O transplante pulmonar em pacientes com doenças pulmonares intersticiais está associado a uma melhora na função pulmonar, capacidade de exercício, qualidade de vida e sobrevida (1C).

Referências

1. Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK, Myers JL, Tazelaar HD, Schroeder DR, et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(1):199-203.
2. Thabut G, Mal H, Castier Y, Groussard O, Brugière O, Marrash-Chahla R, et al. Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126(2):469-75.
3. O'Beirne S, Counihan IP, Keane MP. Interstitial lung disease and lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med.* 2010;31(2):139-46.
4. 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.
5. Lynch JP 3rd, Sagar R, Weigt SS, Ross DJ, Belperio JA. Overview of lung transplantation and criteria for selection of candidates. *Semin Respir Crit Care Med.* 2006;27(5):441-69.
6. Kreider M, Kotloff RM. Selection of candidates for lung transplantation. *Proc Am Thorac Soc.* 2009;6(1):20-7.
7. Jegal Y, Kim DS, Shim TS, Lim CM, Do Lee S, Koh Y, et al. Physiology is a stronger predictor of survival than pathology in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(6):639-44.
8. Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, Colby TV, Bisirtzoglou D, Nikolakopoulou A, et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(5):531-7.
9. Park IN, Jegal Y, Kim DS, Do KH, Yoo B, Shim TS, et al. Clinical course and lung function change of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Eur Respir J.* 2009;33(1):68-76.
10. Collard HR, King TE Jr, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KK. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(5):538-42.
11. Flaherty KR, Mumford JA, Murray S, Kazerooni EA, Gross BH, Colby TV, et al. Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(5):543-8.
12. Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, Colby TV, Travis WD, 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(9):1084-90.
13. Mogulkoc N, Brutsche MH, Bishop PW, Greaves SM, Horrocks AW, Egan JJ, et al. Pulmonary function in idiopathic pulmonary fibrosis and referral for lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(1):103-8.
14. Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, Swanson KL, Chaowalit N, Decker PA, et al. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2005;128(4):2393-9.
15. Du Bois RM, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, Noble PW, et al. Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:A2499.
16. Thabut G, Christie JD, Ravaud P, Castier Y, Dauriat G, Jebrak G, et al. Survival after bilateral versus single-lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med.* 2009;151(11):767-74.
17. Arcasoy SM, Christie JD, Pochettino A, Rosengard BR, Blumenthal NP, Bavaria JE, et al. Characteristics and outcomes of patients with sarcoidosis listed for lung transplantation. *Chest.* 2001;120(3):873-80.
18. Shorr AF, Davies DB, Nathan SD. Predicting mortality in patients with sarcoidosis awaiting lung transplantation. *Chest.* 2003;124(3):922-8.
19. Shorr AF, Helman DL, Davies DB, Nathan SD. Pulmonary hypertension in advanced sarcoidosis: epidemiology and clinical characteristics. *Eur Respir J.* 2005;25(5):783-8.
20. Padilla ML, Schilero GJ, Teirstein AS. Sarcoidosis and transplantation. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 1997;14(1):16-22.
21. Shah L. Lung transplantation in sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28(1):134-40.
22. Delobbe A, Durieu J, Duhamel A, Wallaert B. Determinants of survival in pulmonary Langerhans' cell granulomatosis (histiocytosis X). *Groupe d'Etude*

- en Pathologie Interstitielle de la Société de Pathologie Thoracique du Nord. *Eur Respir J*. 1996;9(10):2002-6.
23. Vassallo R, Ryu JH, Schroeder DR, Decker PA, Limper AH. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis in adults. *N Engl J Med*. 2002;346(7):484-90.
 24. Fartoukh M, Humbert M, Capron F, Maître S, Parent F, Le Gall C, et al. Severe pulmonary hypertension in histiocytosis X. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(1):216-23.
 25. Chaowalit N, Pellikka PA, Decker PA, Aubry MC, Krowka MJ, Ryu JH, et al. Echocardiographic and clinical characteristics of pulmonary hypertension complicating pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(10):1269-75.
 26. Dauriat G, Mal H, Thabut G, Mornex JF, Bertocchi M, Tronc F, et al. Lung transplantation for pulmonary langerhans' cell histiocytosis: a multicenter analysis. *Transplantation*. 2006;81(5):746-50.
 27. Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, Cottin V, Costabel U, Harari S, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J*. 2010;35(1):14-26.
 28. Oprescu NC, McCormack FX, Byrnes S, Kinder BW. Clinical predictors of survival in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:A2099.
 29. NHLBI Workshop Summary. Report of workshop on lymphangioleiomyomatosis. National Heart, Lung, and Blood Institute. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(2):679-83.
 30. Reynaud-Gaubert M, Mornex JF, Mal H, Treilhaud M, Dromer C, Quéétant S, et al. Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis: the French experience. *Transplantation*. 2008;86(4):515-20.
 31. Benden C, Rea F, Behr J, Corris PA, Reynaud-Gaubert M, Stern M, et al. Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis: the European experience. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28(1):1-7.

Instruções aos Autores

O Jornal Brasileiro de Pneumologia (J Bras Pneumol) ISSN-1806-3713, publicado bimestralmente, é órgão oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia destinado à publicação de trabalhos científicos referentes à Pneumologia e áreas correlatas.

Todos os manuscritos, após análise inicial pelo Conselho Editorial, serão avaliados por revisores qualificados, sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento. Os artigos podem ser submetidos em português, espanhol ou inglês. Na versão eletrônica do Jornal (www.jornaldepneumologia.com.br, ISSN-1806-3756) todos os artigos serão disponibilizados tanto em língua latina como em inglês. A impressão de figuras coloridas é opcional e os custos relativos a esse processo serão transferidos aos autores. Favor entrar em contato com a secretaria do Jornal para esclarecimentos adicionais.

O Jornal Brasileiro de Pneumologia apóia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)*, reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e divulgação internacional de informações sobre estudos clínicos em acesso aberto. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação ensaios clínicos que tenham recebido um número de identificação em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE. O número de identificação deverá ser registrado ao final do resumo.

Apresentação e submissão dos manuscritos

Os manuscritos deverão ser obrigatoriamente encaminhados via eletrônica a partir da própria *home-page* do Jornal. As instruções estão disponíveis no endereço www.jornaldepneumologia.com.br/sgp. 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. Com exceção de trabalhos de excepcional complexidade, a revista considera 6 o número máximo aceitável de autores. No caso de maior número de autores, enviar carta a Secretaria do Jornal descrevendo a participação de cada um no trabalho. 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, disponível no site da revista. Quanto a outras abreviaturas, sempre defini-las na primeira vez em que forem citadas, por exemplo: proteína C reativa (PCR). Com exceção das abreviaturas aceitas sem definição, elas não devem ser utilizadas nos títulos e evitadas no resumo dos manuscritos. Ao longo do texto evitar a menção ao nome de autores, dando-se sempre preferência às citações numéricas apenas. Quando os autores mencionarem qualquer substância ou equipamento incomum, deverão incluir o modelo/número do catálogo, o nome do fabricante, a cidade e o país, por exemplo: "... esteira ergométrica (modelo ESD-01; FUNBEC, São Paulo, Brasil) ...". No caso de produtos provenientes dos EUA e Canadá,

o nome do estado ou província também deverá ser citado; por exemplo: "... tTG de fígado de porco da Guiné (T5398; Sigma, St. Louis, MO, EUA) ...". A não observância das instruções redatoriais implicará na devolução do manuscrito pela Secretaria da revista para que os autores façam as correções pertinentes antes de submetê-lo aos revisores. Os conceitos contidos nos manuscritos são de responsabilidade exclusiva dos autores. Instruções especiais se aplicam para confecção de Suplementos Especiais e Diretrizes, e devem ser consultadas pelos autores antes da confecção desses documentos na *homepage* do jornal. A revista reserva o direito de efetuar nos artigos aceitos adaptações de estilo, gramaticais e outras.

A página de identificação do manuscrito 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 conter informações facilmente compreendidas, sem necessidade de recorrer-se ao texto, não excedendo 250 palavras. Deve ser feito na forma estruturada com: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusões. Quando tratar-se de artigos de Revisão e Relatos de Casos o Resumo não deve ser estruturado. Para Comunicações Breves não deve ser estruturado nem exceder 100 palavras.

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

Descritores e Keywords: Devem ser fornecidos de três a seis termos em português e inglês, que definam o assunto do trabalho. Devem ser 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 <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>.

Artigos originais: O texto deve ter entre 2000 e 3000 palavras, excluindo referências e tabelas. Deve conter no máximo 5 tabelas e/ou figuras. O número de referências bibliográficas não deve exceder 30. A sua estrutura deve conter as seguintes partes: Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Agradecimentos e Referências. A seção Métodos deverá conter menção a aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, ou pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Animais, ligados a Instituição onde o projeto foi desenvolvido. Ainda que a inclusão de subtítulos no manuscrito seja aceitável, o seu uso não deve ser excessivo e deve ficar limitado às sessões Métodos e Resultados somente.

Revisões e Atualizações: Serão realizadas a convite do Conselho Editorial que, excepcionalmente, também poderá aceitar trabalhos que considerar de interesse. O texto não deve ultrapassar 5000 palavras, excluindo referências e tabelas. O número total de ilustrações e tabelas não deve ser superior a 8. O número de referências bibliográficas deve se limitar a 60.

Ensaio pictórico: Serão igualmente realizados a convite, ou após consulta dos autores ao Conselho Editorial. O texto não deve ultrapassar 3000 palavras, excluídas referências e tabelas. O número total de ilustrações e tabelas não deve ser superior a 12 e as referências bibliográficas não devem exceder 30.

Relatos de Casos: O texto não deve ultrapassar 1500 palavras, excluídas as referências e figuras. Deve ser composto por Introdução, Relato do Caso, Discussão e Referências. Recomenda-se não citar as iniciais do paciente e datas, sendo mostrados apenas os exames laboratoriais relevantes para o diagnóstico e discussão. O número total de ilustrações e/ou tabelas não deve ser superior a 3 e o limite de referências bibliográficas é 20. Quando o número de casos exceder 3, o manuscrito será classificado como **Série de Casos**, e serão aplicadas as regras de um artigo original.

Comunicações Breves: O texto não deve ultrapassar 1500 palavras, excluindo as referências e tabelas. O número total de tabelas e/ou figuras não deve exceder 2 e o de referências bibliográficas 20. O texto deverá ser confeccionado de forma corrida.

Cartas ao Editor: Devem ser redigidas de forma sucinta, não ultrapassando 800 palavras e não relacionando mais do que 6 referências bibliográficas. Serão consideradas para publicação contribuições originais, comentários e sugestões relacionadas a matéria anteriormente publicada, ou a algum tema médico relevante.

Tabelas e Figuras: Tabelas e gráficos devem ser apresentados em preto e branco, com legendas e respectivas 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 e as figuras em arquivos Microsoft Excel, Tiff ou JPG.

Legendas: 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 de entrada. A apresentação deve seguir o formato "*Vancouver Style*", atualizado em outubro de 2004, conforme os exemplos abaixo. Os títulos dos periódicos devem ser abreviados de acordo com a *List of Journal Indexed in Index Medicus*, da *National Library of Medicine* disponibilizada 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.

Exemplos:

Artigos regulares

1. Neder JA, Nery LE, Castelo A, Andreoni S, Lerario MC, Sachs AC et al. Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomized study. *Eur Respir J.* 1999;14(6):304-13.
2. Capelozzi VL, Parras ER, Ab'Saber AM. Apresentação anatomopatológica das vasculites pulmonares. *J Bras Pneumol.* 2005;31 Supl 1:S9-15.

Resumos

3. Rubin AS, Hertzfel JL, Souza FJFB, Moreira JS. Eficácia imediata do formoterol em DPOC com pobre reversibilidade [resumo]. *J Bras Pneumol.* 2006;32 Supl 5:S219.

Capítulos de livros

4. Queluz T, Andres G. Goodpasture's syndrome. In: Roitt IM, Delves PJ, editors. *Encyclopedia of immunology.* London: Academic Press; 1992. p. 621-3.

Teses

5. Martinez TY. Impacto da dispnéia e parâmetros funcionais respiratórios em medidas de qualidade de vida relacionada a saúde de pacientes com fibrose pulmonar idiopática [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1998.

Artigos publicados na internet

6. Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet]. 2002 [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

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

Situações não contempladas pelas Instruções aos Autores deverão seguir as recomendações contidas em *International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. Updated February 2006.* Disponível em <http://www.icmje.org/>.

Toda correspondência deve ser enviada para:

Prof. Dr. Carlos Roberto Ribeiro Carvalho
Editor-Chefe do Jornal Brasileiro de Pneumologia
SCS - Quadra 01 - Bloco K - salas 203/204 -
Ed. Denasa. Asa Sul - Brasília/DF - 70398-900.
Telefones/Fax: 0xx61-3245-1030,
0xx61-3245-6218, 0800 61 62 18

Email do Jornal Brasileiro de Pneumologia:

jpneumo@jornaldepneumologia.com.br
(Secretária Luana Campos)

