

Artigo de Revisão

Eosinofilia pulmonar*

Pulmonary eosinophilia

Luiz Eduardo Mendes Campos, Luiz Fernando Ferreira Pereira

Resumo

As formas de eosinofilia pulmonar constituem um grupo heterogêneo definido pela presença de um ou dois critérios: infiltrado pulmonar com eosinofilia sanguínea e/ou eosinofilia tissular caracterizada por eosinófilos demonstrados na biópsia pulmonar ou no lavado broncoalveolar. Embora o infiltrado inflamatório seja composto de macrófagos, linfócitos, neutrófilos e eosinófilos, a presença de eosinofilia é um marcador importante para o diagnóstico e tratamento. A apresentação clínica e radiológica pode revelar eosinofilia pulmonar simples, pneumonia eosinofílica crônica, pneumonia eosinofílica aguda, aspergilose broncopulmonar alérgica e eosinofilia pulmonar associada à doença sistêmica, como na síndrome de Churg-Strauss e na síndrome hipereosinofílica. A asma está frequentemente associada, podendo ser um pré-requisito, como na aspergilose broncopulmonar alérgica e na síndrome de Churg-Strauss. Nas doenças com acometimento sistêmico, a pele, o coração e o sistema nervoso são os órgãos mais comprometidos. A apresentação radiológica pode ser considerada como típica, ou pelo menos sugestiva, para três formas de eosinofilia pulmonar: pneumonia eosinofílica crônica, aspergilose broncopulmonar alérgica e pneumonia eosinofílica aguda. A etiologia da eosinofilia pulmonar pode ser de causa primária (idiopática) ou secundária, compreendendo causas conhecidas, como drogas, parasitas, infecções por fungos e micobactérias, irradiação e toxinas. A eosinofilia pulmonar pode também estar associada a doenças pulmonares difusas, doenças do tecido conectivo e neoplasias.

Descritores: Eosinofilia pulmonar; Síndrome hipereosinofílica; Aspergilose broncopulmonar alérgica; Síndrome de Churg-Strauss.

Abstract

Pulmonary eosinophilia comprises a heterogeneous group of diseases defined by eosinophilia in pulmonary infiltrates (bronchoalveolar lavage fluid) or in tissue (lung biopsy specimens). Although the inflammatory infiltrate is composed of macrophages, lymphocytes, neutrophils and eosinophils, eosinophilia is an important marker for the diagnosis and treatment. Clinical and radiological presentations can include simple pulmonary eosinophilia, chronic eosinophilic pneumonia, acute eosinophilic pneumonia, allergic bronchopulmonary aspergillosis and pulmonary eosinophilia associated with a systemic disease, such as in Churg-Strauss syndrome and hypereosinophilic syndrome. Asthma is frequently concomitant and can be a prerequisite, as in allergic bronchopulmonary aspergillosis and Churg-Strauss syndrome. In diseases with systemic involvement, the skin, the heart and the nervous system are the most affected organs. The radiological presentation can be typical, or at least suggestive, of one of three types of pulmonary eosinophilia: chronic eosinophilic pneumonia, acute eosinophilic pneumonia and allergic bronchopulmonary aspergillosis. The etiology of pulmonary eosinophilia can be either primary (idiopathic) or secondary, due to known causes, such as drugs, parasites, fungal infection, mycobacterial infection, irradiation and toxins. Pulmonary eosinophilia can be also associated with diffuse lung diseases, connective tissue diseases and neoplasia.

Keywords: Pulmonary eosinophilia; Hypereosinophilic syndrome; Aspergillosis, allergic bronchopulmonary; Churg-Strauss syndrome.

* Trabalho realizado no Hospital Júlia Kubitschek, Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais – FHEMIG – Belo Horizonte (MG) Brasil.

Endereço para correspondência: Luiz Eduardo Mendes Campos. Rua dos Otoni, 705, sala 601, Santa Efigênia, CEP 30150-270, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Tel 55 31 3222-4641. Fax 55 31 3226-2886. E-mail: lemedescampos@yahoo.com.br

Suporte Financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 16/9/2008. Aprovado, após revisão, em 6/3/2009.

Considerações gerais

Conceito

As formas de eosinofilia pulmonar constituem um grupo heterogêneo que, à exceção da eosinofilia, nada têm em comum. Essas doenças são definidas pela presença de um ou dois critérios: infiltrado pulmonar com eosinofilia sanguínea e/ou eosinofilia tissular representada por eosinófilos demonstrados na biópsia pulmonar (a céu aberto ou transbrônquica) ou no lavado broncoalveolar (LBA).⁽¹⁾ O termo é de certa maneira errôneo, pois o infiltrado é geralmente composto de macrófagos, linfócitos, neutrófilos e eosinófilos. A lesão pulmonar é, na maioria das vezes, resultante de todas essas células e não só dos eosinófilos. Mas, de todo modo, a presença de eosinofilia é um marcador importante para o diagnóstico e o tratamento.

Inicialmente, as formas de eosinofilia pulmonar eram diagnosticadas com base em achados clínicos e radiológicos (radiografia de tórax) e na presença de eosinofilia no sangue periférico. O LBA veio demonstrar que muitos casos ocorrem com eosinofilia no tecido sem o aumento concomitante de eosinófilos no sangue, o que fez a lista de doenças aumentar.⁽¹⁾ No sangue periférico, a contagem absoluta dos eosinófilos é mais importante que o seu percentual para se caracterizar eosinofilia. Considera-se eosinofilia periférica quando a contagem de eosinófilos está acima de 500 células/mm³ e eosinofilia intensa quando acima de 1.000 células/mm³. Ao contrário, no LBA, a eosinofilia é definida pela contagem percentual. Indivíduos normais têm menos de 1% de eosinófilos no LBA, e considera-se eosinofilia quando os eosinófilos são superiores a 5% e eosinofilia intensa quando acima de 25%.

Epidemiologia

Os fatores epidemiológicos a serem considerados incluem a exposição a certos parasitas em regiões endêmicas, produtos tóxicos inalados, medicamentos e drogas ilícitas, assim como história de asma e atopia.

Vários parasitas podem causar eosinofilia pulmonar. A eosinofilia tropical acomete usualmente pessoas que vivem nos trópicos, especialmente no Sudeste Asiático, Ásia, Índia e

certas partes da China e da África. A América do Sul também está incluída. Como a infecção pela filária não é tão eficiente, a exposição geralmente requer um tempo de residência na área por meses ou anos, e não apenas uma visita de poucos dias ou semanas.⁽²⁾

Certas contaminações e exposições são importantes, como ao se ingerir crustáceos mal cozidos (paragonimíase) ou carne crua (echinococose), assim como o contato com águas contaminadas (esquistossomose) e com animais domésticos, como cães e gatos (toxocaríase).^(3,4)

A história de tabagismo e a inalação de produtos tóxicos são importantes. A pneumonia eosinofílica aguda (PEA) pode estar relacionada com a inalação de algum fator novo, como o início do hábito tabágico, com a limpeza de tanques de gasolina ou de chaminés ou com a exposição maciça a poeiras ou à fumaça, como no caso dos ataques ao *World Trade Center*. Recentemente, a PEA foi descrita em 18 soldados americanos no Iraque, todos fumantes, 14 recém-iniciados e 17 que haviam sido expostos a tempestades de areia do deserto.⁽⁵⁾

A exposição a drogas é hoje uma causa importante de eosinofilia pulmonar.⁽⁶⁻⁸⁾ Uma grande lista de fármacos que causam infiltrado pulmonar eosinofílico encontra-se disponível no sítio eletrônico "*The Drug-Induced Lung Diseases*" (www.pneumotox.com).⁽⁹⁾ Os mais citados, até o mês de agosto de 2008, foram os seguintes: ácido acetilsalicílico, amiodarona, bleomicina, carbamazepina, captopril, fenitoína, hidroclorotiazida, mesalazina, minociclina, nitrofurantoína, penicilamina, sulfasalazina e sulfonamidas. Entre os mais importantes, estão também o contraste iodado e as transfusões de sangue.

Certas síndromes eosinofílicas têm a asma como pré-requisito, tais como a aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) e a síndrome de Churg-Strauss (SCS). A asma ainda é encontrada em 50-60% dos pacientes com pneumonia eosinofílica crônica (PEC) e pode surgir em pacientes infectados com nematódeos e que nunca haviam tido asma anteriormente.

Uma epidemia de eosinofilia pulmonar ocorreu em 1981 com a síndrome do óleo tóxico espanhol, contaminado com derivados de anilina, e que afetou cerca de 20.000 pessoas na Espanha.⁽⁶⁾ A fase aguda era caracterizada por eosinofilia, infiltrado pulmonar e mialgia. A

segunda epidemia foi relatada no Novo México (EUA) em 1989 envolvendo o L-triptofano, com mais de 1.400 casos.^(6,10)

Manifestações radiológicas

Os infiltrados pulmonares, caracterizados como focos de consolidação do espaço aéreo e opacidades focais em vidro fosco, podem ser vistos em todas as causas de eosinofilia pulmonar.⁽¹¹⁾ No entanto, existem certas apresentações consideradas típicas, ou pelo menos sugestivas, de três grupos: PEC, ABPA e PEA.⁽¹¹⁾

Ao contrário das inflamações neutrofílicas, a cavitação é rara. Pode ocorrer, no entanto, em certos casos de ABPA, de SCS e de certas parasitoses, como na filariose e na hidatidose.

Achados laboratoriais

A eosinofilia periférica acontece em praticamente todos os casos, na apresentação inicial ou durante o curso da doença. Nem sempre a eosinofilia sanguínea é intensa, com valores de eosinófilos de 500-1.000 células/mm³, ou até mesmo pode estar ausente na apresentação clínica inicial, o que dificulta o diagnóstico.

O aumento de eosinófilos nos espaços aéreos, comuns a várias causas de eosinofilia pulmonar, ocasiona eosinofilia intensa no LBA e é o principal método de confirmação diagnóstica da PEA e da PEC. Nesses casos, a taxa de eosinófilos no LBA é superior a 25%.

A pneumonia eosinofílica por parasitas ocorre quase sempre durante a migração da fase larvária aos pulmões.^(3,4) O exame parasitológico de fezes é inicialmente negativo, justamente na fase de infiltrado pulmonar, porque nessa fase larvária os vermes ainda não são adultos e não produzem ovos. O exame de fezes é negativo até 8 semanas após o início de sintomas pulmonares.

Achados histopatológicos

A biópsia pulmonar transbrônquica ou por toracotomia não é um pré-requisito para o diagnóstico. As biópsias são realizadas quando se quer afastar a hipótese de infecção ou neoplasia, assim como para realizar o diagnóstico diferencial com outras doenças intersticiais e pneumonia organizante criptogênica ou ainda para confirmar a SCS. Os achados histopatológicos comuns a praticamente todas as causas

Quadro 1 – Classificação das formas de eosinofilia pulmonar de acordo com a apresentação clínico-radiológica e a etiologia.

Principais formas de eosinofilia pulmonar (segundo a apresentação clínico-radiológica)

- 1) Eosinofilia pulmonar simples
- 2) Pneumonia eosinofílica crônica
- 3) Pneumonia eosinofílica aguda
- 4) Aspergilose broncopulmonar alérgica
- 5) Eosinofilia pulmonar associada à doença sistêmica:
 - Síndrome de Churg-Strauss
 - Síndrome hipereosinofílica

Etiologia das formas de eosinofilia pulmonar

- 1) Primária ou idiopática
- 2) Secundária
 - a) Causa conhecida
 - Drogas
 - Parasitas
 - Tóxicos/irradiação
 - Infecciosas: fungos e micobactérias
 - b) Doenças que podem levar à eosinofilia pulmonar
 - Doenças pulmonares difusas: pneumonia organizante criptogênica; pneumonia de hipersensibilidade; fibrose pulmonar idiopática; histiocitose de células de Langerhans; sarcoidose
 - Doenças malignas: leucemia; linfoma; câncer de pulmão; adenocarcinoma de vários órgãos; carcinoma escamoso de vários órgãos
 - Doenças do tecido conectivo: artrite reumatoide; síndrome de Sjögren

são exsudato intra-alveolar de histiócitos e eosinófilos, também presentes no interstício, podendo também ocorrer microabscessos eosinofílicos, macrófagos contendo cristais de Charcot-Leyden e achados de bronquiolite obliterante ou de pneumonia organizante.⁽¹⁾ Podem ocorrer pequenas áreas focais de fibrose intersticial, necrose intra-alveolar e até um certo grau de vasculite, mas sem granulomas. A presença de granuloma chama a atenção para parasitoses, SCS e ainda pode estar presente na ABPA.

Classificação das formas de eosinofilia pulmonar

O Quadro 1 classifica as formas de eosinofilia pulmonar quanto à apresentação clínica ou radiológica e à etiologia.^(1,12-14) As principais formas de apresentação clínica e radiológica são: eosinofilia pulmonar simples, PEC, PEA, ABPA e eosinofilia pulmonar associada à doença sistêmica, como SCS e síndrome hipereosinofílica (SHE). Quanto à etiologia, as formas de eosinofilia pulmonar podem ser de causa primária idiopática ou secundária, compreendendo causas conhecidas, como drogas, parasitas, infecções por fungos ou por micobactérias,⁽¹⁵⁾ irradiação ou tóxicos. A eosinofilia pulmonar pode também estar associada a doenças pulmonares difusas, doenças do tecido conectivo e neoplasias.

Formas de eosinofilia pulmonar

Eosinofilia pulmonar simples

Em 1932, Löffler descreveu o quadro de infiltrado pulmonar migratório com eosinofilia sanguínea, com pouco ou nenhum sintoma pulmonar.⁽¹⁾ Os infiltrados pulmonares são

periféricos, com uma base pleural. Drogas e ascariíase são os mais frequentes causadores dessa síndrome. Em um terço dos casos, a eosinofilia pulmonar simples é idiopática. O prognóstico é excelente, raramente sendo necessário o uso de corticosteroides, e a resolução espontânea ocorre em até 30 dias. Deve-se pesquisar parasitoses e o uso de drogas mesmo que haja resolução espontânea. A presença de infiltrado pulmonar transitório, no entanto, pode ocorrer em outras formas de eosinofilia pulmonar, inclusive em doenças graves como ABPA, SCS e SHE.

Pneumonia eosinofílica crônica

A PEC é uma doença grave de início insidioso, com sintomas respiratórios e sistêmicos inespecíficos, mas com um quadro radiológico bem sugestivo de consolidação periférica que responde prontamente ao uso de corticosteroides; porém, tem um alto índice de recaída.^(1,16-19) A PEC pode ser secundária a causas conhecidas, como drogas, parasitas, pós-irradiação para câncer de mama⁽²⁰⁾ ou associada à artrite reumatoide e já foi descrita após diversos tipos de agressões, como partos⁽²¹⁾ e dessensibilização com vacinas antialérgicas.⁽²²⁾ Na maioria das vezes, a PEC é idiopática, e esta é a forma mais bem estudada.

O pico de incidência da PEC ocorre na meia-idade e predomina no sexo feminino, em uma relação de 2:1, mas essa diferença se reduz após os 60 anos. Em um estudo, 82% dos pacientes tinham idade acima de 30 anos.⁽¹⁹⁾ A PEC é uma doença muito rara na infância. Aproximadamente 90% dos pacientes não são fumantes. O início é insidioso, com sintomas presentes entre 2 e 4 semanas. Em um estudo retrospectivo realizado na França, em 62 casos, tosse seca (93,4%), dispneia (91,9%) e mani-

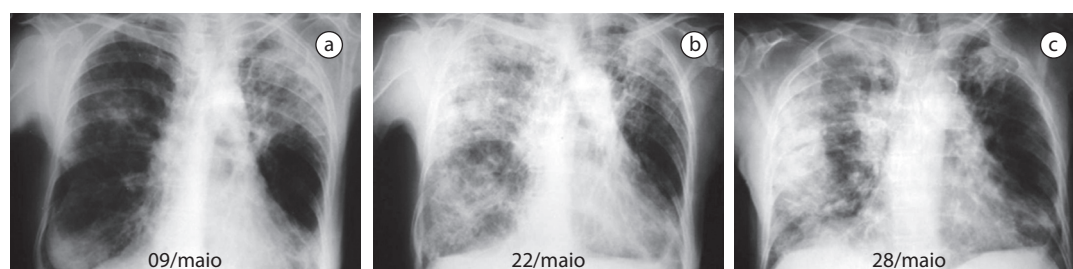


Figura 1 – Pneumonia eosinofílica crônica idiopática. Paciente de 71 anos, feminina, asmática, com sinais de comprometimento sistêmico. Eosinófilos no sangue de 29% (4.234 células/mm³). Radiografias de tórax (a-c) mostram infiltrado pulmonar migratório, caracterizado por consolidação do espaço aéreo com distribuição periférica ao longo da pleura.

feições sistêmicas, como febre (77,4%), astenia (88,3%) e perda de peso (75%) foram os sintomas mais frequentes.⁽²²⁾ Ao contrário das formas de eosinofilia pulmonar associadas com o comprometimento sistêmico, como SCS e SHE, manifestações extrapulmonares foram raras, em apenas 6 pacientes, caracterizadas por artralgia, pericardite, púrpura e aumento de enzimas hepáticas; a biópsia mostrou eosinofilia no fígado.

Asma e rinite alérgica estão presentes em 50-60% dos casos e podem preceder por vários anos. Entretanto, o comprometimento grave de vias aéreas superiores é bem menos frequente que na SCS e na granulomatose de Wegener. Sintomas raros incluem hemoptise, dor torácica, produção de escarro e mialgias. São descritos casos com evolução para insuficiência respiratória aguda.

A função pulmonar não apresenta resultados específicos, podendo ser normal ou indicar distúrbio restritivo leve ou obstrutivo. No estudo retrospectivo na França, metade dos pacientes, durante o curso da doença ou no seguimento, apresentou ou desenvolveram distúrbio ventilatório obstrutivo, alguns deles sem asma.⁽²²⁾ Hipoxemia ou aumento do gradiente alvéolo-arterial ocorre em praticamente todos os pacientes.

O quadro radiológico é bastante sugestivo em 63% dos casos e mostra infiltrado pulmonar periférico com base pleural. O quadro típico de infiltrado difuso periférico, bilateral, é encontrado em 25% dos casos (Figura 1). O principal diagnóstico diferencial deve ser feito com a pneumonia organizante criptogênica ou a pneumonia

associada a drogas.⁽²³⁾ A sarcoidose também pode levar a um quadro radiológico semelhante. Consolidações de distribuição não-periférica podem ser vistas em um terço dos casos. A PEC raramente leva à cavitação, atelectasia, derrame pleural⁽²⁴⁾ ou a infiltrado nodular. A TC mostra áreas de consolidação do espaço aéreo e opacidades em vidro fosco, periféricas e bilaterais, em praticamente todos os casos, mesmo em áreas consideradas normais pela radiografia simples de tórax (Figura 2). Opacidades fibróticas foram vistas em apenas 1 paciente dos 62 incluídos no estudo na França.⁽²²⁾ Normalmente, a fibrose intersticial é mínima. Entretanto, existem relatos de casos com evolução para fibrose importante, com desenvolvimento de faveolamento e hipocratismos digitais.⁽²⁵⁾

O diagnóstico se baseia em critérios clínicos, quadro radiológico sugestivo e presença de eosinofilia periférica ou no LBA. A resposta rápida aos corticosteroides ajuda na confirmação diagnóstica.

Entre os 62 casos do estudo na França, eosinofilia intensa (superior a 1.000 células/mm³) foi encontrada em 59 pacientes (95,2%), e a média percentual foi de 30%.⁽²²⁾ Nos poucos casos sem achados de eosinofilia no sangue, os achados no LBA mostraram eosinofilia acima de 25% em 100% desses casos, sendo maior que 40% em 80% dos casos. Um dado importante no exame do LBA é que, nos casos de PEC, o número de eosinófilos é sempre maior que o de linfócitos, ao contrário do que ocorre na pneumonia organizante criptogênica, sendo esse o principal diagnóstico diferencial.⁽²²⁾ Outro achado

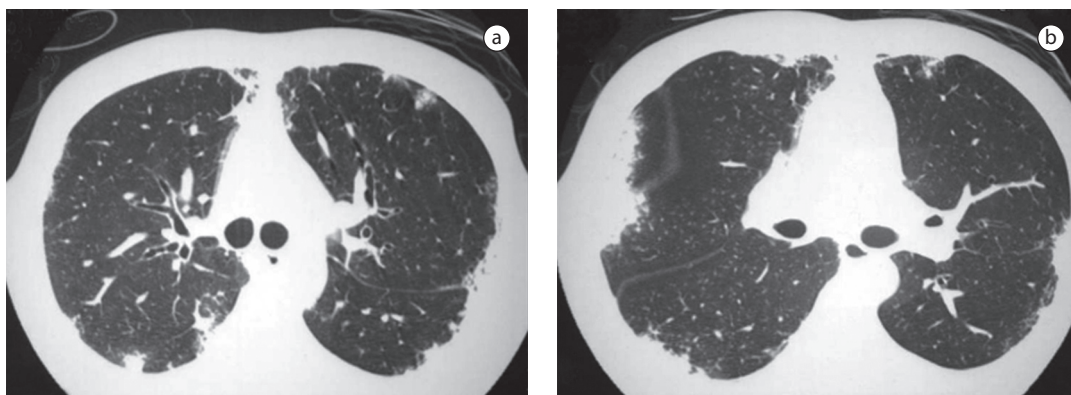


Figura 2 – Pneumonia eosinofílica crônica por droga. Paciente com diagnóstico de hanseníase há 4 meses, em uso de dapsona. Eosinófilos no sangue de 8% (992 células/mm³). Biópsia transbrônquica com infiltrado inflamatório de linfócitos, neutrófilos e eosinófilos. As imagens de TC mostram focos de consolidação do espaço aéreo, bilaterais e periféricos.

importante no LBA foi a presença de mastócitos acima de 0,5% em 8 casos (22%), sendo apenas 3 asmáticos.

O uso de corticosteroides costuma levar a uma melhora dramática dos sintomas, em 24-48 h, com sensação de bem-estar, volta do apetite, melhora da dispneia, da sibilância e da tosse. A melhora radiológica geralmente acontece em até 10 dias. Um estudo com 19 casos e uma revisão da literatura com 100 casos adicionais mostraram uma resposta completa em menos de 2 semanas em 85% dos casos.⁽¹⁹⁾ O restante dos pacientes tem uma melhora mais lenta, mas quase todos em até 30 dias. A resolução espontânea é rara (inferior a 10%) e aconteceu em 3 casos apenas. É recomendado o uso de prednisona na dose de 0,5 mg/kg/dia ou de 30-40 mg/dia. O tempo de tratamento é controverso devido ao alto índice de recaídas após a suspensão (58%) ou a redução da dose (21%). Apenas 1 paciente no estudo na França, que usou corticosteroides por menos de 6 meses, não apresentou recaída.⁽²²⁾ Isso sugere que esse é o tempo mínimo de tratamento, mas não significa que estender o tratamento acima de 6 meses venha a proteger contra recaídas. Daí, não há justificativa para que o tratamento seja sistematicamente acima de 6 meses. Todos os episódios de recaídas respondem bem aos corticosteroides, como da primeira vez.^(16-19,22,26) Recomendou-se o uso de prednisona na dose de 0,5 mg/kg/dia por 6-8 semanas apenas, devido ao fato de que um terço dos pacientes é curado sem recaídas, independentemente do tempo de tratamento, e há uma ótima resposta ao reatamento, que é mantida nos episódios após recaída.⁽¹⁷⁾ O uso de corticosteroides inalatórios pode apressar a cura e ser usado em PEC associada à asma.⁽¹⁷⁾ Nos casos sem asma, o papel dos

corticosteroides inalatórios não está definido. Os pacientes com asma associada são os que mais necessitam de tratamento prolongado devido à gravidade da asma ou a recaídas.

Durante um seguimento de 7 a 156 meses, média de 49 meses, 10-20% dos pacientes desenvolveram asma e 7 pacientes faleceram, mas apenas 1 caso foi relacionado à PEC.⁽¹⁹⁾ Alguns autores argumentam que há uma continuidade entre a PEC e outras formas de eosinofilia pulmonar, como a SCS.⁽²²⁾ Menos de 10% dos pacientes acabam desenvolvendo manifestações extrarrespiratórias, como mononeurite, pericardite, alterações do segmento ST observadas no eletrocardiograma, colite ulcerativa, diarreia, artralgia, hepatite, púrpura e urticária.

Pneumonia eosinofílica aguda

A PEA é caracterizada por uma insuficiência respiratória aguda, febre, infiltrado pulmonar difuso e eosinofilia intensa demonstrada no LBA e/ou no tecido pulmonar.^(27,28) A histologia mostra uma infiltração de eosinófilos e edema nos espaços alveolares e no interstício, incluindo os septos interlobulares. Há uma liberação de citocinas quimiotáticas de eosinófilos nos tecidos pulmonares, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF), IL-3, IL-5 e IL-1B, que se acumulam e são demonstradas no LBA, sem aumento no sangue. Isso explica a eosinofilia tissular sem eosinofilia periférica. A eosinofilia pulmonar apresenta o maior número de eosinófilos no tecido pulmonar. Daí, através dos grânulos contendo proteínas tóxicas, o dano tissular ser tão intenso. Como o potencial proteolítico dos eosinófilos é menor que o dos neutrófilos, a lesão pulmonar aguda é rever-

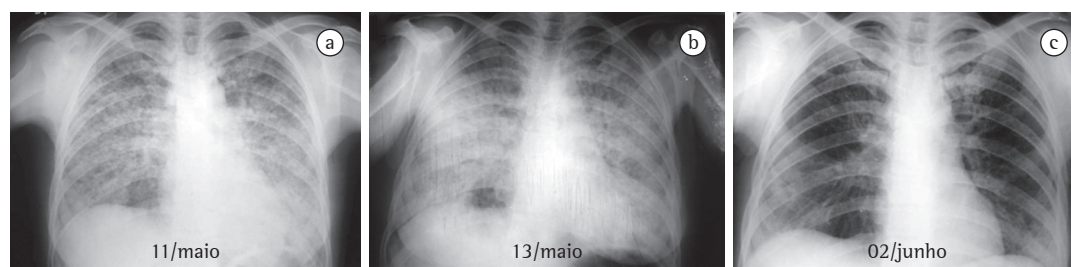


Figura 3 – Pneumonia eosinofílica aguda por parasitose. Paciente admitida em unidade de terapia intensiva com febre de 39°C, dispneia intensa e cianose. Contagem global de leucócitos de 18.100 células/mm³; eosinófilos, 9% (1.629 células/mm³). Dois exames de escarro com larvas de *Necator* sp. Radiografias de tórax mostrando consolidação do espaço aéreo bilateral e difusa (em a e b), com melhora radiológica e alta após duas semanas (em c).

sível sem deixar sequelas.^(29,30) A PEA pode ser causada por drogas, parasitas, fungos, inalação de produtos tóxicos ou pode ser idiopática (Figura 3).

Chama a atenção o quadro de uma pneumonia grave de instalação abrupta, em menos de 7 dias e, como critério diagnóstico, nunca superior a 4 semanas. Em uma análise retrospectiva de 22 casos, não se mostraram diferenças quando a história clínica era inferior a 7 dias ($n = 15$) ou quando a duração dos sintomas era de 7-30 dias ($n = 7$).⁽²⁸⁾ Trata-se de uma doença febril, com insuficiência respiratória aguda, cujo diagnóstico inicial é de uma pneumonia grave adquirida na comunidade. Existem diferenças clínicas importantes com a PEC. A PEA pode acometer pessoas de qualquer idade, sem predomínio no sexo feminino e não está associada à asma. Dos 22 casos, 13 eram homens e 9 eram mulheres. A PEA tem uma relação forte com o cigarro, especialmente em indivíduos que iniciaram o tabagismo em um período recente.^(5,31) A inalação maciça de palha com mofo de *Aspergillus* spp. é outro fator de risco. Drogas como sertralina, BCG, minociclina, progesterona injetável e cocaína (inalada), assim como a passagem de parasitas pelo pulmão, são causas conhecidas de PEA.⁽²⁷⁾

O infiltrado pulmonar é difuso e não tem distribuição periférica. A TC mostra infiltrado de espaços aéreos bilateral em 93% e derrame pleural e demonstrado em 71%, geralmente bilateral. Em uma série de 12 pacientes, nenhum tinha consolidação do espaço aéreo com distribuição periférica.⁽³²⁾ Esses dados contrastam com a PEC, em que o derrame pleural é raro. O edema intersticial pode ser reconhecido na TC através da presença de espessamento de septos interlobulares.

O diagnóstico é feito através do LBA. Ao contrário da PEC, em que o número de linfócitos e neutrófilos é normal, na PEA, além da eosinofilia intensa (superior a 25%), os linfócitos (~20%) e neutrófilos (~15%) também se encontram elevados. O exame do LBA realizado em todos os 22 pacientes mostrou eosinofilia de $54,4 \pm 19,2\%$, e nenhum paciente foi submetido à biópsia pulmonar.⁽²⁸⁾ Na PEA, o LBA mostra intensa eosinofilia, enquanto o predomínio é de neutrófilos na síndrome da angústia respiratória aguda (SARA).

A biópsia pulmonar é realizada quando se quer afastar a hipótese de infecção, especialmente por fungos (*Aspergillus* spp.). A eosinofilia periférica, superior a 500 células/mm³, foi detectada durante o curso da doença em 15/22 (68%) dos casos, mas, na maioria das vezes, não é encontrada na apresentação inicial e não chama a atenção para o diagnóstico. O derrame pleural é eosinofílico e pode ajudar no diagnóstico.

O tratamento pode ser feito com a metilprednisolona na dose de 60-125 mg a cada 6 h. A melhora ocorre rapidamente em 1-3 dias. Na série de 12 pacientes, as opacidades de espaços aéreos melhoraram em 3 dias em todos os pacientes.⁽³²⁾ A dose pode ser reduzida para 40-60 mg/dia de prednisona e a retirada progressiva em 2-4 semanas.

Entre os 22 casos do estudo na França⁽²⁸⁾ e na série de 12 pacientes,⁽³²⁾ 14 e 7 pacientes, respectivamente, necessitaram de ventilação mecânica. Todos os pacientes, nas duas séries, se recuperaram, sendo que 6/22 sem usar corticosteroides. Não houve recaídas. A PEA contrasta com a SARA por ser uma doença do pulmão e não é acompanhada por falência de múltiplos órgãos. Daí, tem melhor prognóstico.

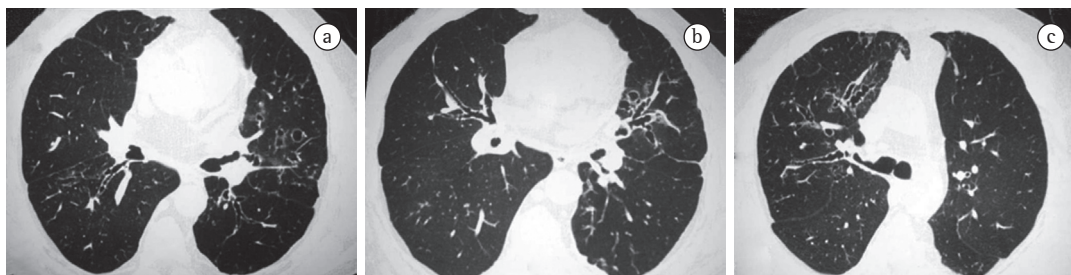


Figura 4 – Aspergilose broncopulmonar alérgica. Paciente de 37 anos, masculino, com asma grave cortico-dependente. Contagem de eosinófilos no sangue, 12% (1.438 células/mm³) e IgE, 1.038 UI/mL. Imagens de TC do tórax em diferentes cortes mostrando bronquiectasias cilíndricas, varicosas e císticas centrais (a-c). O calibre brônquico torna-se normal na periferia.

Aspergilose broncopulmonar alérgica

Aspergillus sp. é um tipo de fungo residente do solo, cujos esporos, de 2-3 µm, quando inalados, são transformados no muco das vias aéreas em hifas de 7-10 µm, septadas, com ramificações em 45°. Aproximadamente 25% dos asmáticos reagem positivamente ao teste cutâneo imediato contra *Aspergillus* sp., indicando sensibilização, mas não ABPA. Dentre os indivíduos positivos na reação cutânea, apenas 5% preenchem os critérios para ABPA, ou seja, menos de 2% do número total de asmáticos.⁽³³⁻³⁹⁾

Muitos dos alérgenos que compõem as hifas são proteínas com atividade enzimática capazes de lesar o epitélio e permitir o contato de hifas com os folículos linfóides, favorecendo o estímulo de células Th2, o que resulta em maior concentração de IgE e IgG e que promovem a maturação e a ativação de eosinófilos. O dano epitelial pelas proteases irá estimular a imunidade inata, com produção de IL-8, IL-6 e metaloproteinase-9, bem como o recrutamento de neutrófilos. As reações dos tecidos são muitas e variadas, podendo ocorrer em um mesmo indivíduo, e incluem bronquiectasia, pneumonia eosinofílica, bronquiólite obliterante, granulomatose broncocêntrica, vasculite e microabscessos eosinofílicos.⁽³⁶⁾ Como cerca de 25% dos asmáticos já foram sensibilizados por *Aspergillus* sp., a predisposição a desenvolver ABPA parece estar relacionada com fatores genéticos, como certas mutações nos antígenos DR2 de leucócitos, que tornam os indivíduos mais suscetíveis.⁽³⁹⁾

Há suspeita clínica de ABPA quando a asma é acompanhada de eosinofilia e de alterações radiológicas sugestivas, como bronquiectasias

centrais ou infiltrados pulmonares. O pico de incidência ocorre aos 30 anos, e a asma geralmente tem pelo menos 10 anos de duração. A história de eliminar rolhas de escarro amarelado, em moldes brônquicos, é sugestiva.

As bronquiectasias centrais são quase patognômicas para a ABPA, desde que fibrose cística e deficiência de alfa-1 antitripsina tenham sido afastadas. Em um estudo que avaliou a TC de 17 pacientes com ABPA e de 11 pacientes asmáticos com teste cutâneo positivo para *Aspergillus* sp., mas sem evidências de ABPA, bronquiectasias foram encontradas em 14/17 pacientes e em apenas 2/11, respectivamente.⁽⁴⁰⁾ Quase a totalidade das bronquiectasias encontradas na ABPA era de distribuição central. O estudo confirma a bronquiectasia central como um critério diagnóstico importante, pois esse não é um achado frequente em pacientes com asma sem ABPA. Pacientes com asma, quando apropriadamente investigados, podem apresentar algum grau de bronquiectasia cilíndrica focal e localizada, restrita a um ou no máximo dois lobos.⁽³⁶⁾ Em outro estudo, que incluiu 126 pacientes com ABPA, bronquiectasia central foi encontrada em 73% dos pacientes, e os 27% restantes tinham a doença classificada como ABPA soropositiva, ou seja, asma com teste cutâneo e sorologia contra o *Aspergillus* sp. positivos, mas sem bronquiectasias centrais.⁽⁴¹⁾ A bronquiectasia central é definida quando é demonstrada nos 2/3 mediais, e o calibre brônquico normaliza-se na periferia.⁽³⁶⁾ Elas podem ser cilíndricas, varicosas ou císticas (Figura 4). Uma extensão à periferia pode ocorrer em algumas áreas ou segmentos em até 30% dos pacientes. Opacidades em V ou em Y podem significar impação de muco e sugerir ABPA em pacientes asmáticos.^(42,43) Impactação

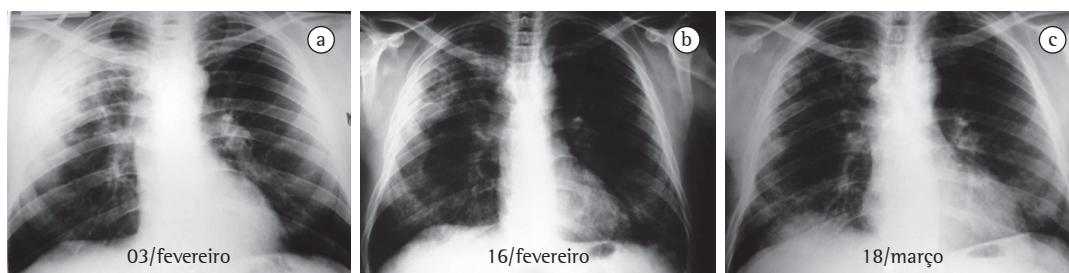


Figura 5 – Síndrome de Churg-Strauss. Paciente de 38 anos, masculino, asmático, admitido com história de dispneia, hemoptise, febre, emagrecimento de 10 kg, parestesias e perda de força do pé esquerdo. Apresentava ainda pansinusite e desenvolveu proteinúria e creatinina de 1,5 mg/dL. Contagem de eosinófilos no sangue, 46% (6.394 células/mm³). A radiografia de tórax mostra inicialmente consolidação do espaço aéreo no lobo superior direito (em a), com posterior área de cavitação (em b). Melhora radiológica após o uso de prednisona (em c).

mucoide de alta atenuação é definida quando a densidade do muco for maior que a do músculo esquelético.^(41,44) Essa é também patognomônica da ABPA e foi notada em 29/155 pacientes (18,7%).⁽⁴⁴⁾ É atribuída à presença de sais de cálcio, metais (ferro e manganês) e/ou produtos de hemorragia no muco impactado. É a mesma base do achado de sinusite fúngica. Infiltrados pulmonares, com focos de consolidação, em pacientes asmáticos levantam a possibilidade de ABPA.

Os critérios diagnósticos considerados como essenciais são os seguintes: asma com bronquiectasia central ou infiltrados pulmonares, teste cutâneo positivo para *Aspergillus* sp., dosagem de IgE total superior a 1.000 U/L e IgE ou IgG contra *Aspergillus* sp. no sangue.

Os critérios não essenciais, mas que reforçam o diagnóstico, são a presença de eosinofilia e de anticorpos (precipitinas) no sangue contra *Aspergillus* sp. O encontro do *Aspergillus* sp. no escarro só tem valor quando associado aos critérios essenciais. O fungo, sendo extremamente comum, pode ser inalado e eliminado no escarro sem ter provocado doença. Alguns testes são usados como forma de rastreamento para ABPA. Esses testes, quando positivos, não definem a doença, mas um teste negativo a afasta. O teste cutâneo é o mais importante deles, e o outro teste é a dosagem da IgE total. Um teste cutâneo negativo ou níveis baixos de IgE em paciente sintomático excluem o diagnóstico.⁽¹⁾ São aceitos como critérios mínimos a associação de asma com bronquiectasia central e teste cutâneo positivo para *Aspergillus* sp.⁽⁴²⁾

A ABPA pode passar por quatro etapas diferentes segundo a atividade da doença. A doença pode estar em remissão, caracterizada por asma controlada, ausência de novo infiltrado e nível de IgE normal ou pouco elevado em paciente sem uso de corticosteroide oral por pelo menos 6 meses. Uma exacerbação pode ser definida quando houver elevações de IgE total em duas vezes o valor basal, mesmo na ausência de piora clínica ou radiológica. A fase córtico-dependente é caracterizada por infiltrados e elevações do nível de IgE devido a exacerbações recorrentes ou asma só controlada com corticosteroides orais. A fase fibrótica é irreversível, com dispneia constante, bronquiectasia extensa com fibrose e obstrução crônica ao fluxo aéreo, predominantemente fixa. Nessa fase, existe pouca resposta aos corticosteroides orais.

O tratamento é guiado e monitorado através do diagnóstico clínico de asma, infiltrados radiológicos, função pulmonar e níveis de IgE. A quantificação de IgE deve ser repetida a cada 6-8 semanas, tempo necessário para que haja uma redução nos níveis anteriores. A exacerbação é tratada com corticosteroides orais, embora exista o relato de um caso isolado com resposta favorável após o uso de corticosteroide inalatório.⁽⁴⁵⁾

Em um estudo na Índia, com 126 pacientes com ABPA, utilizou-se um esquema de tratamento com 0,75 mg/kg/dia de prednisona, com redução gradual da dose a cada 6 semanas.⁽⁴¹⁾ O tempo total de tratamento foi de 6-12 meses. Todos os pacientes entraram em remissão após 6 semanas e foram seguidos por 13 meses em

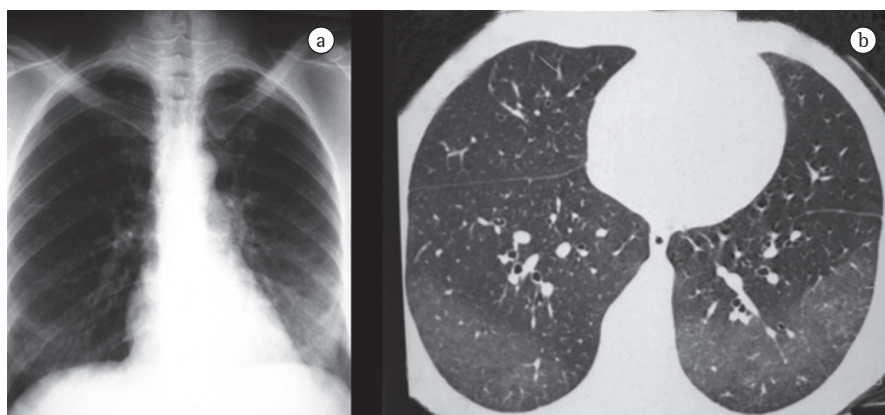


Figura 6 – Síndrome hipereosinofílica. Paciente de 39 anos, feminina, com eosinofilia persistente de 33-61% (15.000-64.400 células/mm³). Desenvolveu leucemia durante o seguimento. A radiografia de tórax (a) e a TC (b) mostram opacidade difusa em vidro fosco predominando nos lobos inferiores.

média (9-38 meses). Do total, 25 pacientes sofreram recaídas e 109 tiveram remissão completa.

Uma revisão sistemática sobre o uso de antifúngicos na ABPA encontrou apenas dois estudos randomizados com a utilização de itraconazol.⁽⁴⁶⁾ Os dois estudos agrupados mostraram uma queda de pelo menos 25% na IgE, melhora clínica, redução das exacerbações, mas sem repercussões na função pulmonar.^(47,48) Um dos riscos do uso de itraconazol é a sua interferência no metabolismo dos corticosteroides, potencializando seus efeitos sistêmicos sobre a adrenal.⁽⁴⁹⁾ Permanecem dúvidas quanto ao grupo de pacientes com ABPA que se beneficiaria com o uso de itraconazol, assim como em relação à dose a ser utilizada e por quanto tempo.

Síndrome de Churg-Strauss

A SCS foi descrita pela primeira vez em 1951, através de três critérios anatomopatológicos: vasculite necrosante, infiltração tissular por eosinófilos e granulomas extravasculares.^(50,51) O problema desses critérios é que eles nem sempre coexistem no mesmo tempo e espaço e são achados simultaneamente em uma minoria de casos.⁽⁵²⁾ Além do mais, não são exclusivos. Mais tarde, foi verificado que vários casos não apresentavam granulomas nas biópsias. Os critérios anatomopatológicos contribuíram para tornar a doença mais rara ainda, com poucos casos descritos, até os critérios terem sido revistos. O padrão da doença tem um quadro tão distinto que às vezes permite fazer o diagnóstico somente em bases clínicas.⁽⁵³⁾ A SCS é uma síndrome caracterizada por três fases:

- 1) Fase alérgica: presença de asma e/ou rinite
- 2) Fase eosinofílica: presença de eosinofilia periférica intensa e persistente (acima de 1.500 células/mm³ e superior a 6 meses)
- 3) Fase vasculítica: presença de manifestações sistêmicas e vasculite de pequenos vasos, representada pelo acometimento de dois ou mais órgãos extrapulmonares.

É preciso lembrar, no entanto, que as três fases podem estar dissociadas. A asma está sempre presente, em 100% dos casos.

A SCS incide tanto no homem quanto na mulher. A fase prodromica, que pode persistir por vários anos (8-10 anos), consiste em asma de início tardio que é precedida de rinite alé-

gica, e quase sempre é grave. A sinusite pode ser alérgica e com polipose, mas raramente é granulomatosa e nem tão grave como na granulomatose de Wegener.⁽⁵⁴⁾ Surge então eosinofilia persistente e intensa, com mais de 6 meses de duração, com eosinófilos acima de 1.500 células/mm³. A fase eosinofílica é caracterizada por infiltrados pulmonares, que podem ser transitórios, do tipo eosinofilia pulmonar simples ou PEC. A gastroenterite eosinofílica é mais comum nessa fase e pode levar a dor abdominal, diarreia e sangramento. A vasculite surge meses ou anos após o quadro de asma ou rinite. A média de idade em que a vasculite incide é de 38 anos, e, quando a vasculite começa, a asma tende a diminuir. A vasculite sistêmica pode ser presumida através de manifestações clínicas no sistema nervoso periférico, no sistema cardíaco e na pele. Há forte suspeita diagnóstica quando surge uma mononeurite periférica caracterizada clinicamente por uma parestesia dolorosa. A pele é frequentemente acometida através de púrpura palpável, nódulos e urticária. A maioria dos pacientes apresenta manifestações sistêmicas, como febre, emagrecimento, mialgia e artralgia. No coração, é mais comum a miocardite eosinofílica. A endomiocardiofibrose e a formação de trombos na cavidade cardíaca podem ocorrer como na SHE. Pode haver destruição das válvulas intracardíacas, pericardite ou surgir hipertensão arterial de difícil controle. As manifestações cardíacas traduzem um comprometimento grave e contribuem com metade dos óbitos. O comprometimento renal, devido à glomerulonefrite e caracterizado por hematúria e proteinúria, é frequente, mas a insuficiência renal é rara. O acometimento ocular, como proptose, e capilarite com hemorragia pulmonar também são raros. Esses dados contrastam com os da granulomatose de Wegener, na qual a insuficiência renal e o acometimento ocular são muito frequentes.⁽⁵⁴⁾

Muitas vezes, o corticosteroide sistêmico utilizado no combate à asma mascara a vasculite, que só aparece quando o mesmo é suspenso ou reduzido. Essas formas de SCS são chamadas de formas frustras ou limitadas.⁽⁵⁵⁾ Foram descritos casos após o uso de antileucotrienos para a asma e ainda de outras drogas, como fluticasona, salmeterol, antibióticos macrolídeos, estrógenos, cocaína, paroxetina e carbamazepina. É importante ressaltar que essas drogas não têm uma estrutura química comum.

Em 1990, o Colégio Americano de Reumatologia estabeleceu os seguintes critérios para o diagnóstico da SCS, sendo necessária a confirmação de pelo menos quatro: asma; eosinofilia superior a 1.500 células/mm³; acometimento de seios paranasais; infiltrados pulmonares transitórios; mononeuropatia ou polineuropatia; e biópsia demonstrando vasculite.

Desse modo, o critério histopatológico de eosinófilos extravasculares das biópsias de pequenos vasos pode ser prescindido se os outros critérios clínicos estiverem presentes (Figura 5).

Com esses novos critérios, o diagnóstico de SCS passou a ser bem mais frequente. As biópsias de pele, de músculo e de nervo sural podem mostrar inflamação eosinofílica perivascular e confirmar o diagnóstico. A biópsia pulmonar é considerada o padrão ouro, mas a biópsia transbrônquica é geralmente insuficiente, e a biópsia renal é inespecífica. Entre os achados, destaca-se a vasculite de pequenos vasos associada à positividade a *antineutrophil cytoplasmic antibody* (ANCA, anticorpo anticitoplasma de neutrófilos), sendo o ANCA perinuclear positivo em 50-70% dos casos.⁽⁵⁶⁾ A SCS com ANCA positivo indica uma forma de vasculite mais importante e tem implicações terapêuticas.⁽⁵¹⁾ Um estudo no qual se avaliou os exames radiológicos de 9 pacientes mostrou focos de consolidação não-segmentares bilaterais na maior parte dos casos.⁽⁵⁷⁾

A sobrevida média, hoje, é de 9 anos. Doses de prednisona de 40-60 mg/dia por várias semanas são geralmente necessárias para controlar a vasculite, seguidas de um esquema de manutenção por 1 ano. Se não houver manifestações clínicas ou laboratoriais de atividade, o corticosteroide pode ser suspenso após 1 ano, pois não são comuns as recaídas após esse período. Os pacientes que não respondem ao corticosteroide necessitam de pulsos de metilprednisolona, azatioprina ou ciclofosfamida.

Síndrome hipereosinofílica

É uma síndrome rara, geralmente fatal, que cursa com eosinofilia persistente, por mais de 6 meses, com taxas de eosinófilos acima de 1.500 células/mm³, geralmente variando entre 30-70% do total de leucócitos.^(58,59) É uma causa de exclusão, ou seja, é preciso excluir causas secundárias como drogas, parasitas, doenças do tecido conectivo, neoplasias e outras formas de eosinofilia pulmonar, como SCS e PEC. O

comprometimento de órgãos inclui principalmente a pele, o coração o sistema nervoso e o sistema hematológico. A citotoxicidade da proteína básica principal e catiônica dos eosinófilos explica vários acometimentos dos órgãos na SHE. A proteína catiônica promove um estado de hipercoagulabilidade, com formação de trombos intramurais no coração, e fenômenos microtrombóticos devido à lesão endotelial. No coração, o comprometimento inicial do endocárdio é mais intenso.

Em uma série retrospectiva com 50 pacientes,⁽⁵⁸⁾ o comprometimento do sistema nervoso, central e periférico, ocorreu em 64%, compreendendo ataxia, alterações cognitivas e de comportamento, espasticidade, polineuropatia periférica e infartos cerebrais devido a fenômenos tromboembólicos. A pele foi acometida em 56% e pode mostrar dermatografismo, angioedema e *rash*. Em mais de 50% dos casos, ocorreu o comprometimento de algum desses órgãos (pele, coração e/ou sistema nervoso). O pulmão foi acometido em 40%. Os infiltrados pulmonares podem ser do tipo eosinofilia pulmonar simples, PEC ou PEA (Figura 6). Pode haver intensa eosinofilia no LBA.

O diagnóstico se baseia em três critérios estabelecidos por Chusid et al.:⁽⁶⁰⁾ eosinofilia persistente > 1.500 células/mm³ por pelo menos 6 meses, ou morte antes dos 6 meses, associada aos sinais e sintomas relacionados à eosinofilia; comprometimento de pelo menos um órgão decorrente da eosinofilia; e ausência de causa conhecida para a eosinofilia, como drogas, parasitas, malignidade, vasculite, PEC e SCS.

Existem duas variantes da SHE.⁽⁵⁹⁾ A variante mieloproliferativa é uma desordem hematológica, do grupo das leucemias, com displasia no mielograma, hepatoesplenomegalia e níveis elevados de vitamina B₁₂. Esses pacientes costumam apresentar endomiocardiofibrose como complicação. Os mastócitos parecem estar envolvidos, especialmente nessas reações fibróticas, e são demonstrados no mielograma. Níveis elevados de triptase acompanham as complicações cardíacas e são fatores de prognóstico.

A variante linfocítica decorre de uma proliferação de células Th2 com hiperprodução de citocinas IL-3, GM-CSF e, particularmente, de IL-5. Na variante linfocítica, os três órgãos mais envolvidos são justamente os órgãos em que os eosinófilos são normalmente direcionados, ou

seja, nas superfícies mucosas do trato respiratório e do trato gastrointestinal e na pele, como acontece nas desordens alérgicas. Nessa variante, os níveis de IgE costumam estar elevados. O não-comprometimento cardíaco melhora o prognóstico a curto prazo; porém, a longo prazo, pode ocorrer transformação maligna em linfoma. O tratamento é realizado com corticosteroides, e outros agentes, como anti-IL-5, têm sido aventados.

Considerações finais

Um grupo heterogêneo de doenças pode levar a infiltrados pulmonares com eosinofilia sanguínea e/ou eosinofilia no tecido pulmonar. Na ausência de eosinofilia periférica, o principal método de investigação é o estudo do LBA, e a pronta resposta aos corticosteroides ajuda a confirmar o diagnóstico. Deve-se pesquisar sempre uma causa secundária, como drogas, irradiação, produtos tóxicos, parasitas e infecções por fungos. Muitas vezes, no entanto, a eosinofilia pulmonar é primária idiopática. A eosinofilia no tecido pulmonar pode ainda estar associada a doenças pulmonares difusas, doenças do tecido conectivo e neoplasias.

O quadro clínico e radiológico geralmente permite classificar a eosinofilia pulmonar em seis doenças diferentes: eosinofilia pulmonar simples, PEC, PEA, ABPA, SCS e SHE.

Referências

- Allen JN, Davis WB. Eosinophilic lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(5 Pt 1):1423-38.
- Ong RK, Doyle RL. Tropical pulmonary eosinophilia. *Chest*. 1998;113(6):1673-9.
- Chitkara RK, Krishna G. Parasitic pulmonary eosinophilia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2006;27(2):171-84.
- Kuzucu A. Parasitic diseases of the respiratory tract. *Curr Opin Pulm Med*. 2006;12(3):212-21.
- 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.
- Solomon J, Schwarz M. Drug-, toxin-, and radiation therapy-induced eosinophilic pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2006;27(2):192-7.
- Franco J, Artés MJ. Pulmonary eosinophilia associated with montelukast. *Thorax*. 1999;54(6):558-60.
- Oh PI, Balter MS. Cocaine induced eosinophilic lung disease. *Thorax*. 1992;47(6):478-9.
- Pneumotox On Line [homepage on the Internet]. Dijon: Pneumotox On Line. [updated 2008 April 1; cited 2008 April 19]. Available from: <http://www.pneumotox.com>
- Grangeia TA, Schwelller M, Paschoal IA, Zambon L, Pereira MC. Acute respiratory failure as a manifestation of eosinophilia-myalgia syndrome associated with L-tryptophan intake. *J Bras Pneumol*. 2007;33(6):747-51.
- Johkoh T, Müller NL, Akira M, Ichikado K, Suga M, Ando M, et al. Eosinophilic lung diseases: diagnostic accuracy of thin-section CT in 111 patients. *Radiology*. 2000;216(3):773-80.
- Durieux P, Solal-Celigny P. Pulmonary eosinophilia: current concepts, diagnostic and therapeutic advances [Article in French]. *Rev Fr Mal Respir*. 1981;9(1):5-26.
- Martinet Y, Lamy P. The eosinophilic pneumonias [Article in French]. *Presse Med*. 1984;30(13):1833-7.
- Wechsler ME. Pulmonary eosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2007;27(3):477-92.
- Vijayan VK, Reetha AM, Jawahar MS, Sankaran K, Prabhakar R. Pulmonary eosinophilia in pulmonary tuberculosis. *Chest*. 1992;101(6):1708-9.
- Carrington CB, Addington WW, Goff AM, Madoff IM, Marks A, Schwaber JR, et al. Chronic eosinophilic pneumonia. *N Engl J Med*. 1969;280(15):787-98.
- Marchand E, Cordier JF. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2006;27(2):134-41.
- Fox B, Seed WA. Chronic eosinophilic pneumonia. *Thorax*. 1980;35(8):570-80.
- Jederlinic PJ, Sicilian L, Gaensler EA. Chronic eosinophilic pneumonia. A report of 19 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1988;67(3):154-62.
- Cottin V, Frognier R, Monnot H, Levy A, DeVuyt P, Cordier JF, et al. Chronic eosinophilic pneumonia after radiation therapy for breast cancer. *Eur Respir J*. 2004;23(1):9-13.
- Davies CW, Mackinlay CI, Wathen CG. Recurrent post-partum pulmonary eosinophilia. *Thorax*. 1997;52(12):1095-6.
- Marchand E, Reynaud-Gaubert M, Lauque D, Durieu J, Tonnel AB, Cordier JF. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia. A clinical and follow-up study of 62 cases. The Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P). *Medicine (Baltimore)*. 1998;77(5):299-312.
- Zille AI, Perin C, Geyer GR, Hetzel JL, Rubin AS. Pneumonia eosinofilica crônica. *J Pneumol*. 2002;28(5):281-4.
- Samman YS, Wali SO, Abdelaal MA, Gangi MT, Krayem AB. Chronic eosinophilic pneumonia presenting with recurrent massive bilateral pleural effusion: case report. *Chest*. 2001;119(3):968-70.
- Yoshida K, Shijubo N, Koba H, Mori Y, Satoh M, Morikawa T, et al. Chronic eosinophilic pneumonia progressing to lung fibrosis. *Eur Respir J*. 1994;7(8):1541-4.
- Naughton M, Fahy J, FitzGerald MX. Chronic eosinophilic pneumonia. A long-term follow-up of 12 patients. *Chest*. 1993;103(1):162-5.
- Allen J. Acute eosinophilic pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2006;27(2):142-7.
- 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.
- Kariyawasam HH, Robinson DS. The eosinophil: the cell and its weapons, the cytokines, its locations. *Semin Respir Crit Care Med*. 2006;27(2):117-27.
- Weller PF. The immunobiology of eosinophils. *N Engl J Med*. 1991;324(16):1110-8.
- Uchiyama H, Suda T, Nakamura Y, Shirai M, Gemma H, Shirai T, et al. Alterations in smoking habits are

- associated with acute eosinophilic pneumonia. *Chest*. 2008;133(5):1174-80.
32. King MA, Pope-Harman AL, Allen JN, Christoforidis GA, Christoforidis AJ. Acute eosinophilic pneumonia: radiologic and clinical features. *Radiology*. 1997;203(3):715-9.
 33. Kauffman HF, Tomee JF, van der Werf TS, de Monchy JG, Koëter GK. Review of fungus-induced asthmatic reactions. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(6):2109-15; discussion 2116.
 34. Wardlaw A, Geddes DM. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: a review. *J R Soc Med*. 1992;85(12):747-51.
 35. Bateman ED. A new look at the natural history of Aspergillus hypersensitivity in asthmatics. *Respir Med*. 1994;88(5):325-7.
 36. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(5):685-92.
 37. Tillie-Leblond I, Tonnel AB. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy*. 2005;60(8):1004-13.
 38. Gibson PG. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2006;27(2):185-91.
 39. Slavin RG, Hutcheson PS, Chauhan B, Bellone CJ. An overview of allergic bronchopulmonary aspergillosis with some new insights. *Allergy Asthma Proc*. 2004;25(6):395-9.
 40. Angus RM, Davies ML, Cowan MD, McSharry C, Thomson NC. Computed tomographic scanning of the lung in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis and in asthmatic patients with a positive skin test to Aspergillus fumigatus. *Thorax*. 1994;49(6):586-9.
 41. Agarwal R, Gupta D, Aggarwal AN, Behera D, Jindal SK. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: lessons from 126 patients attending a chest clinic in north India. *Chest*. 2006;130(2):442-8.
 42. Eaton T, Garrett J, Milne D, Frankel A, Wells AU. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in the asthma clinic. A prospective evaluation of CT in the diagnostic algorithm. *Chest*. 2000;118(1):66-72.
 43. Shah A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: an Indian perspective. *Curr Opin Pulm Med*. 2007;13(1):72-80.
 44. Agarwal R, Gupta D, Aggarwal AN, Saxena AK, Chakrabarti A, Jindal SK. Clinical significance of hyperattenuating mucoid impaction in allergic bronchopulmonary aspergillosis: an analysis of 155 patients. *Chest*. 2007;132(4):1183-90.
 45. Balter MS, Rebuck AS. Treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis with inhaled corticosteroids. *Respir Med*. 1992;86(5):441-2.
 46. Wark P. Pathogenesis of allergic bronchopulmonary aspergillosis and an evidence-based review of azoles in treatment. *Respir Med*. 2004;98(10):915-23.
 47. Wark PA, Hensley MJ, Saltos N, Boyle MJ, Toneguzzi RC, Epid GD, et al. Anti-inflammatory effect of itraconazole in stable allergic bronchopulmonary aspergillosis: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(5):952-7.
 48. Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY, Moskovitz BL, Jerome DC, Catanzaro A, et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N Engl J Med*. 2000;342(11):756-62.
 49. Skov M, Main KM, Sillesen IB, Müller J, Koch C, Lanng S. Iatrogenic adrenal insufficiency as a side-effect of combined treatment of itraconazole and budesonide. *Eur Respir J*. 2002;20(1):127-33.
 50. Barros JM, Antunes T, Barbas CS. Churg-Strauss syndrome. *J Bras Pneumol*. 2005;31(Suppl 1):S27-S31.
 51. Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome. *Semin Respir Crit Care Med*. 2006;27(2):148-57.
 52. Capelozzi VL, Parras ER, Ab'Saber AM. Pathological manifestations of pulmonary vasculitis. *J Bras Pneumol*. 2005;31(Suppl 1):S9-S15.
 53. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 1984;63(2):65-81.
 54. Antunes T, Barbas CS. Wegener's granulomatosis. *J Bras Pneumol*. 2005;31(Suppl 1):S21-S6.
 55. Churg A, Brallas M, Cronin SR, Churg J. Formes frustes of Churg-Strauss syndrome. *Chest*. 1995;108(2):320-3.
 56. Radu AS, Levi M. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *J Bras Pneumol*. 2005;31(Suppl 1):S16-S20.
 57. Choi YH, Im JG, Han BK, Kim JH, Lee KY, Myoung NH. Thoracic manifestation of Churg-Strauss syndrome: radiologic and clinical findings. *Chest*. 2000;117(1):117-24.
 58. Fauci AS, Harley JB, Roberts WC, Ferrans VJ, Gralnick HR, Bjornson BH. NIH conference. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Clinical, pathophysiologic, and therapeutic considerations. *Ann Intern Med*. 1982;97(1):78-92.
 59. Roufosse F, Goldman M, Cogan E. Hypereosinophilic syndrome: lymphoproliferative and myeloproliferative variants. *Semin Respir Crit Care Med*. 2006;27(2):158-70.
 60. Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolff SM. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1975;54(1):1-27.

Sobre os autores

Luiz Eduardo Mendes Campos

Coordenador da Residência e do Ambulatório de Pneumologia. Hospital Júlia Kubitschek, Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais – FHEMIG – Belo Horizonte (MG) Brasil.

Luiz Fernando Ferreira Pereira

Coordenador do Ambulatório de Asma e de Tabagismo da Residência de Pneumologia. Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.