



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA

FILIPA ANDREIA VIDES VILAS BOAS

DOENÇAS INTERSTICIAIS RELACIONADAS COM
O TABACO

ARTIGO DE REVISAO

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

DRA. SARA FREITAS

MARÇO/2012

ÍNDICE

Lista de Siglas/Abreviaturas	4
Resumo	5
Abstract	7
1.Introdução	9
2.Pneumonia Intersticial Descamativa	10
2.1 Introdução	10
2.2 Epidemiologia	10
2.3 Clínica	11
2.4 Exames Complementares de Diagnóstico	
2.4.1 Estudo da função ventilatória	12
2.4.2 Imagiologia	12
2.4.3 Histopatologia	15
2.5 Tratamento	17
2.6 Prognóstico	18
3. Histiocitose Pulmonar de células de Langerhans	19
3.1 Introdução	19
3.2 Epidemiologia	19
3.3 Clínica	20

3.4 Exames Complementares de Diagnóstico	
3.4.1 Estudo da função ventilatória	20
3.4.2 Imagiologia	21
3.4.3 Histopatologia	23
3.5 Tratamento	25
3.6 Prognóstico	26
4. Bronquiolite Respiratória associada a Doença Intersticial Pulmonar	27
4.1 Introdução	27
4.2 Epidemiologia	28
4.3 Clínica	28
4.4 Exames Complementares de Diagnóstico	
4.4.1 Estudo da função ventilatória	29
4.4.2 Imagiologia	29
4.4.3 Histopatologia	32
4.5 Tratamento	33
4.6 Prognóstico	34
5. Fibrose Pulmonar Idiopática	35
5.1 Introdução	35
5.2 Epidemiologia	36

5.3 Clínica	37
5.4 Exames Complementares de Diagnóstico	
5.4.1 Estudo da função ventilatória	38
5.4.2 Imagiologia	38
5.4.3 Histopatologia	40
5.5 Tratamento	41
5.6 Prognóstico	41
6. Conclusão	43
Bibliografia	46

Lista de Siglas/Abreviaturas

RB-ILD: respiratory bronchiolitis associated interstitial lung disease.

DIP: desquamative interstitial pneumonia.

HPCL: histiocitose pulmonar das células de Langerhans.

FPI: fibrose pulmonar idiopática.

TCAR: tomografia computadorizada de alta resolução.

LBA: lavado bronco alveolar.

PII: pneumonia intersticial idiopática.

UIP: usual interstitial pneumonia

VEMS: volume expiratório máximo no primeiro segundo.

CVF: capacidade vital forçada.

D_LCO: capacidade de difusão do monóxido de carbono.

6MWD: prova da marcha dos 6 minutos.

Resumo

Introdução: O tabagismo é a principal causa de carcinoma pulmonar e de doença pulmonar obstrutiva crónica. Atualmente, tem sido associado a um aumento do risco do desenvolvimento de um grupo específico de doenças intersticiais pulmonares, como: pneumonia intersticial descamativa, histiocitose pulmonar de células de Langerhans, bronquiolite respiratória associada a doença intersticial pulmonar e fibrose pulmonar idiopática.

Objectivos: A presente revisão pretende actualizar o conhecimento sobre as doenças intersticiais pulmonares relacionadas com o tabagismo, abordando as suas características epidemiológicas, clínicas, funcionais, imagiológicas e histopatológicas. De igual forma, procurar-se-á elencar as diferentes modalidades terapêuticas e o seu impacto prognóstico nestas patologias.

Desenvolvimento: As doenças pulmonares intersticiais são um grupo heterogéneo de alterações do parênquima pulmonar cuja causa na sua maioria é desconhecida. Estas alterações pulmonares estão associadas a dispneia, infiltrados pulmonares difusos e a um comprometimento das trocas gasosas. Algumas destas doenças estão relacionadas com o tabagismo. Fortes evidências suportam uma importante associação do tabagismo no desenvolvimento de bronquiolite respiratória com doença intersticial associada, pneumonia intersticial descamativa e histiocitose de células de Langerhans, com 90-100% dos portadores destas doenças a apresentarem associação a hábitos tabágicos actuais ou passados. O tabagismo pode ainda aumentar o risco de fibrose pulmonar idiopática, não estando esta ligação esclarecida de uma forma clara.

Conclusões: Apesar de não serem exclusivas dos doentes fumadores a bronquiolite respiratória com doença intersticial associada, a pneumonia intersticial descamativa e a histiocitose de células de Langerhans são bastante mais frequentes em fumadores; as suas alterações histopatológicas podem ser encontradas na biopsia pulmonar do mesmo doente fumador o que sugere que o tabagismo tem um papel etiológico que lhes é comum; a cessação tabágica conduz, frequentemente, a uma melhoria do quadro clínico e radiológico. Por outro lado, a reexposição ao fumo do cigarro de doentes transplantados devido a estas patologias leva à sua recidiva. Deste modo, a cessação tabágica deverá ser um componente crucial na abordagem terapêutica inicial em fumadores com doenças pulmonares intersticiais, podendo verificar-se uma melhoria clínica e radiológica em certos casos, mas havendo uma heterogeneidade de respostas significativa, dependendo da patologia de base e da gravidade da mesma. Terapêuticas adicionais poderão passar pelo recurso a corticoterapia ou imunossuppressores.

Palavras chave:

Tabagismo; doenças intersticiais pulmonares; pneumonia intersticial descamativa; bronquiolite respiratória associada a doença intersticial pulmonar; histiocitose pulmonar de Langerhans; fibrose pulmonar idiopática.

Abstract

Introduction: Cigarette smoking is considered the main etiological agent of lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease. Presently it has been associated to the increasing risk of developing a particular group of interstitial lung diseases, such as: desquamative interstitial pneumonia, pulmonary Langerhans cell histiocytosis, respiratory bronchiolitis associated to interstitial lung disease and idiopathic pulmonary fibrosis.

Objectives: This review aims to update the knowledge on interstitial lung diseases related to smoking by addressing their epidemiological, clinical, functional, radiological and histopathological characteristics. It will equally aim to list the different treatment methods and their impact on prognosis concerning these diseases.

Development: Interstitial lung diseases are a heterogeneous group of parenchymal alterations whose cause is mostly unknown. These alterations are associated to pulmonary dyspnea, diffuse pulmonary infiltrates and the compromising of gas exchange. Some of these diseases are related to smoking. Strong evidences support a significant association between smoking and the development of respiratory bronchiolitis associated to interstitial lung disease, desquamative interstitial pneumonia and Langerhans cell histiocytosis, with 90-100% of patients with these diseases having past or current smoking habits as a reference. Smoking can also increase the risk of idiopathic pulmonary fibrosis, although this connection is not clearly established.

Conclusions: Although they aren't restricted to smoking patients DIP, RB-ILD and PLCH are much more common in smokers, their histopathological features can be found in lung biopsy from the same patient suggesting that smoking tobacco has a common etiologic role; smoking cessation often leads to an improvement of the clinical

and radiological setting. On the other hand, transplanted patients for these diseases will relapse on re-exposure to cigarette smoke. Thus, smoking cessation should be a crucial component in the initial therapeutic approach to smokers with interstitial lung diseases, being the clinical and radiological improvement verifiable in certain cases, although there is a significant heterogeneity of responses, depending on the underlying pathology and its severity. Additional therapies may require the use of steroids and immunosuppressive drugs.

Key words:

Smoking; interstitial lung diseases; desquamative interstitial pneumonia; respiratory bronchiolitis associated to interstitial lung disease; pulmonary Langerhans cell histiocytosis; idiopathic pulmonary fibrosis.

1. Introdução

O fumo do cigarro é uma mistura complexa constituída por mais de 4000 componentes [1]. As doenças que tradicionalmente estão associadas ao tabagismo constituem um grupo variado de distúrbios que vão desde a Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) até ao Cancro do Pulmão [2]. No entanto, a relação entre o tabaco e outras doenças pulmonares ainda é pouco conhecida. O tabagismo pode ter um efeito protector ou deletério no desenvolvimento de várias doenças pulmonares. A Sarcoidose e a Pneumonite de Hipersensibilidade são menos observadas em fumadores; por outro lado, o tabagismo tem sido relacionado com o desenvolvimento de várias doenças pulmonares intersticiais [3]. Estas constituem um grupo heterogéneo de distúrbios cuja causa pode ser conhecida ou não; sendo caracterizadas por dispneia, alterações difusas do parênquima pulmonar, alterações restritivas da função pulmonar e por prejuízo das trocas gasosas [4]. Nos últimos anos, o tabagismo tem sido relacionado com o desenvolvimento de várias doenças intersticiais, entre as quais a bronquiolite respiratória associada doenças intersticiais pulmonares (RB-ILD – *respiratory bronchiolitis associated interstitial lung disease*), a pneumonia intersticial descamativa (DIP – *desquamative interstitial pneumonia*) e a histiocitose pulmonar das células de Langerhans (HPCL). Também se acredita que o tabagismo poderá ser um factor de risco para o desenvolvimento de fibrose pulmonar idiopática (FPI) [5]. As doenças intersticiais associadas aos hábitos tabágicos apresentam sobreposição de características clínico-patológicas que frequentemente coexistem no mesmo doente [6].

2. Pneumonia Intersticial Descamativa

2.1 Introdução

A pneumonia intersticial descamativa (DIP) é, actualmente, incluída pela *American Thoracic Society/European Respiratory Society* nas Pneumonias Intersticiais Idiopáticas, sendo caracterizada sob o ponto de vista histopatológico como uma exsudação difusa de macrófagos pigmentados no interior dos espaços alveolares [4]. O termo Pneumonia Intersticial Descamativa é utilizado de forma inapropriada, em virtude de, no passado, se considerar que as células encontradas no interior dos espaços alveolares eram pneumócitos granulares descamativos do tipo 2, em vez de macrófagos [3,7]. A DIP foi inicialmente descrita pelo Liebow e colaboradores como uma fase celular precursora de fibrose pulmonar idiopática [4,8]. No entanto, Carrington e colegas, em 1978, constataram que os doentes com DIP apresentavam um prognóstico francamente melhor do que os doentes com fibrose pulmonar idiopática (FPI), pelo que a DIP deveria ser considerada como uma forma de pneumonia intersticial distinta da FPI tanto a nível da sua histologia como da sua patogénese [4].

2.2 Epidemiologia

A incidência e a prevalência da DIP permanecem desconhecidas [9]. A DIP é uma forma incomum das doenças intersticiais pulmonares associadas ao tabaco [10]. Apesar de rara, é uma das formas mais comuns de doença intersticial pulmonar presentes em crianças [8]. Todavia, nas crianças esta patologia está associada a uma mutação num gene que codifica a proteína C do surfactante pulmonar, não estando associada a hábitos

tabágicos [11]. A DIP corresponde a menos de 3% das doenças intersticiais pulmonares, afectando sobretudo fumadores durante a sua quarta ou quintas décadas de vida [6,10]. Os homens são afectados cerca de duas vezes mais do que as mulheres [3,6,10]. Aproximadamente 60 a 90% dos doentes com DIP são ou foram fumadores activos; porém, esta patologia também pode ocorrer em doentes sem história tabágica que são expostos a algumas substâncias inaláveis, drogas ou que sofrem de patologias virais e auto-imunes como as doenças do tecido conjuntivo [2,9,12]. A DIP partilha importantes semelhanças sob o ponto de vista clínico, histopatológico e radiológico com a RB-ILD [2,13].

Nos últimos anos tem-se verificado uma diminuição na incidência da DIP, podendo este facto ser explicado pelo aumento do número de casos classificados pelos médicos patologistas como RB-ILD [4].

2.3 Clínica

A apresentação clínica da DIP é inespecífica [2,7]. A queixa mais frequente dos doentes é a dispneia, em repouso ou de esforço, estando presente em 85 a 100%. A tosse, seca ou produtiva, afecta 75 a 80% dos doentes com DIP [9]. Febre, fadiga e perda de peso também podem ocorrer embora os sintomas sistémicos estejam, geralmente, ausentes [3,9]. O início dos sintomas é maioritariamente insidioso [6,10]. Fervores inspiratórios são audíveis em aproximadamente 50 a 60% dos casos [2,3,6]. Em cerca de 25-50% dos doentes está presente o baqueteamento digital [7,12]. Pneumotórax, derrame pleural e *cor pulmonale* são raros [3].

2.4 Exames Complementares de Diagnóstico

2.4.1 Estudo da função ventilatória

A anomalia mais comumente observada nas provas de função ventilatória dos doentes com DIP é a redução da capacidade de difusão do monóxido de carbono (D_LCO), podendo essa redução ser de 50% ou mais [6,7].

Funcionalmente, estes doentes podem mostrar um padrão normal (10 a 20% dos casos), um padrão obstrutivo (em cerca de um terço dos casos), um padrão restritivo (em aproximadamente um terço dos casos) e ainda um padrão misto, embora estas sejam menos comuns [2]. Os doentes com patologia avançada podem apresentar hipoxémia em repouso ou durante o esforço [6,9]. O grau de perturbação ventilatória observada é geralmente mais grave de que na RB-ILD [2,7].

2.4.2 Imagiologia

Radiografia do tórax

A radiografia do tórax raramente é normal. [9] Na DIP, o padrão radiográfico não é específico, podendo ocorrer zonas de atenuação irregulares em vidro despolido bilaterais com uma predominância para áreas pulmonares inferiores e para a periferia, ou um padrão linear não específico ou, ainda, um padrão intersticial reticulo-nodular. [2,4,7] A maioria dos doentes apresenta alterações radiográficas mesmo quando aparentam ter um quadro clínico estável. [11]



FIG. 1. Radiografia do tórax de um doente com DIP. Mostra infiltrados intersticiais bilaterais, envolvendo principalmente as zonas inferiores do pulmão. Áreas de ligeira fibrose localizada causam um padrão reticular. (Adaptado de 9)



FIG. 2. Reconstrução coronal de um caso de DIP. Mostra áreas de vidro despolido bilateralmente e opacidades reticulares. O diagnóstico de DIP foi comprovado por biópsia pulmonar. (Adaptado de 9)

Tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR)

As alterações mais observadas na TCAR são áreas de atenuação bilaterais e simétricas em vidro despolido, preferencialmente nas bases do pulmão [2,3,9]. Estas opacidades podem ter uma distribuição periférica, irregular ou difusa; no entanto, a distribuição mais observada é a periférica [6,9]. Também se podem observar opacidades irregulares lineares e um padrão reticular; contudo, o padrão em “favo-de-mel” é raro [6,7]. Em alguns casos pode coexistir enfisema pulmonar centrolobular e pequenos quistos no parênquima pulmonar, sobretudo em doentes fumadores [2,6,7].

Em aproximadamente 20% dos casos, as áreas de atenuação em vidro despolido progridem para um padrão reticular, reflectindo a presença de fibrose [9]. A fibrose está, geralmente, limitada à região subpleural das zonas inferiores do pulmão [9].

Na maioria dos casos o tratamento melhora ou resolve as áreas de atenuação em vidro despolido [6].

O diagnóstico diferencial da DIP, de acordo com os resultados da TCAR, inclui RB-ILD, pneumonite de hipersensibilidade, pneumonia intersticial não específica (NSIP) e infecções atípicas como pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* [3].

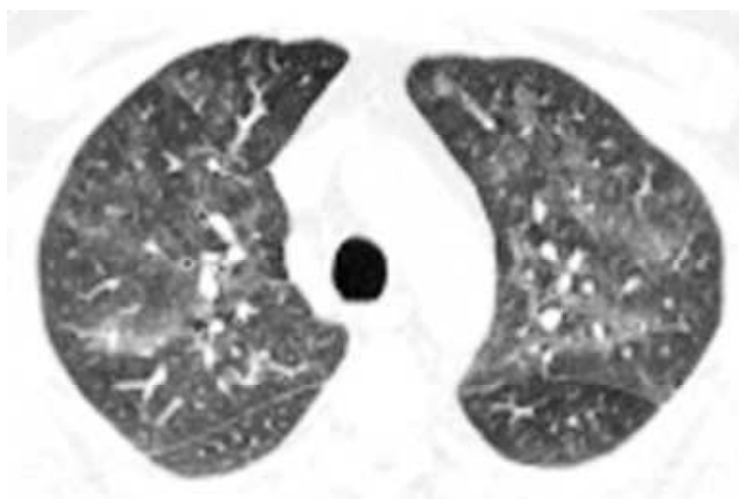


FIG. 3. Tomografia Computorizada do tórax. Observa-se áreas irregulares de atenuações em vidro despolido num doente fumador, com diagnóstico comprovado de DIP através de biopsia pulmonar. (Adaptado de 7)

2.4.3 Histopatologia

A DIP é caracterizada pela existência de espaços alveolares repletos de macrófagos pigmentados [13]. Os macrófagos apresentam um citoplasma transparente eosinofílico, onde se observa uma fina pigmentação granular com um brilho acastanhado que provavelmente representa os constituintes do cigarro [14]. A arquitectura alveolar geralmente é mantida, apesar do ligeiro espessamento dos septos alveolares causado pela fibrose difusa e pela leve inflamação intersticial [3,4,6]. A existência de “favo-se-mel” é rara [4]. Ao longo do espessamento dos septos alveolares, observa-se a proliferação alveolar de pneumócitos do tipo II, mas geralmente não ocorrem focos fibroblásticos [4,9]. Trata-se, portanto, de um processo que afecta o pulmão de forma difusa [12]. À semelhança da DIP, a RB-ILD também se caracteriza pela presença de macrófagos pigmentados no interior dos espaços alveolares; contudo, existem características que ajudam a diferenciá-las [2,6,7]. A RB-ILD apresenta uma

distribuição bronquiocêntrica irregular enquanto que a DIP apresenta um envolvimento difuso dos ácinos pulmonares [8,10]. A extensão da fibrose intersticial, folículos linfóides e a infiltração eosinofílica tendem a ser mais prevalentes na DIP do que na RB-PID [15]. A realização de biópsia durante uma broncoscopia tem baixa capacidade diagnóstica e os achados do líquido do lavado broncoalveolar (LBA) são inespecíficos, observando-se a presença de um número elevado de macrófagos pigmentares; deste modo, o diagnóstico definitivo de DIP só pode ser estabelecido com base numa biópsia pulmonar cirúrgica [16]. Um LBA com estas características é caracterizado como sendo uma forma de *DIP-like reaction*. Esta é uma consequência do tabagismo e é caracterizada por uma acumulação intra-alveolar de macrófagos e por uma distribuição focal. Para o diagnóstico de DIP é necessário excluir a existência uma reacção focal (*DIP-like reaction*), uma vez que esta apresenta uma distribuição difusa [17]. Uma *DIP-like reaction* pode ser observada noutras doenças intersticiais pulmonares, como FPI, NSIP, bronquiolite respiratória (RB), pneumonia eosinofílica e hemorragia crónica [18].

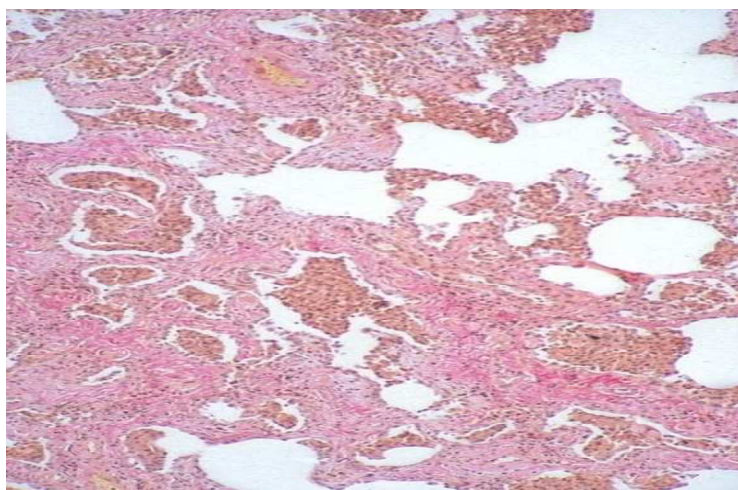


FIG. 4. Estudo histopatológico de um doente com DIP. Observa-se uma marcada acumulação difusa de macrófagos intraalveolares. Está presente uma ligeira fibrose intersticial, com preservação da arquitectura pulmonar. (Adaptado de 9)

2.5 Tratamento

A cessação tabágica é o pilar mais importante do tratamento da DIP e, geralmente, conduz a uma regressão da doença [3]. Nos doentes com DIP que não têm hábitos tabágicos é necessário ter em consideração outras patologias e outros factores etiológicos associados [2]. A remissão espontânea da doença pode ser observada nalguns doentes [6]. A maioria dos doentes é tratada com corticoesteróides como a Prednisolona, com uma dose diária de 40 a 60 mg [9]. No entanto, o sucesso terapêutico é pouco claro [11]. A corticoterapia é recomendada nos doentes com sintomas significativos, com alterações dos testes funcionais ventilatórios e com doença progressiva [16]. A duração e a dose de corticoesteróides devem ser adaptadas à gravidade da doença pulmonar [2]. O tratamento deve ser mantido com uma dose inicial durante um a dois meses e, em seguida, uma tentativa deve ser feita, ao longo de seis a nove meses, para diminuir a dose destes fármacos. É recomendado uma cuidadosa monitorização da capacidade respiratória destes doentes assim como das possíveis complicações inerentes à terapêutica [9]. A resposta à corticoterapia não é uniforme, aproximadamente um quarto dos doentes apresenta uma deterioração do seu estado clínico apesar do tratamento [12]. Outros fármacos como citotóxicos e imunossuppressores têm sido utilizados no tratamento da DIP, em doentes que são refractários à corticoterapia, porém o seu papel no decurso da doença ainda não está bem definido [6,7]. Nos doentes com doença pulmonar grave, progressiva e com insuficiência respiratória grave o transplante pulmonar constitui uma opção terapêutica [4].

2.6 Prognóstico

O prognóstico dos doentes com DIP é bastante favorável na maioria dos casos; todavia, é geralmente mais pobre que o dos doentes com RB-ILD [11]. A taxa de sobrevivência dos doentes com DIP aos cinco e dez anos é de 95,2 e 69,6 %, respectivamente [6]. Pode ter um padrão evolutivo progressivo, sobretudo nos doentes que continuam com hábitos tabágicos [2]. É provável que os casos de má resposta ao tratamento com corticoesteróides ou com imunossuppressores estejam relacionados com a existência de fibrose subjacente, sobretudo nos doentes com doença progressiva [16]. Contudo, comparativamente aos doentes com fibrose pulmonar idiopática, observa-se uma boa resposta à corticoterapia numa elevada percentagem de doentes com DIP; cerca de dois terços destes doentes apresentam uma estabilização ou melhoria dos seus sintomas [9]. O transplante pulmonar tem sido realizado, com sucesso nos doentes que se encontram num estadio final da sua doença, porém, nalguns casos observa-se a recorrência da doença nos doentes transplantados [6].

3. Histiocitose Pulmonar das Células de Langerhans

3.1 Introdução

A Histiocitose Pulmonar de Células de Langerhans (HPCL), que também pode ser designada por Histiocitose X ou Granuloma Eosinófilico, é caracterizada por uma acumulação anómala de células de Langerhans nos pulmões e, ocasionalmente, noutros sistemas [2]. Contrariamente ao que acontece na DIP e RB-ILD, que afectam exclusivamente os pulmões, 15% dos adultos com HPCL terão manifestações extrapulmonares que podem envolver os ossos, a pele, a glândula pituitária, o fígado, os gânglios linfáticos e a glândula tiroideia [19]. A Histiocitose X também ocorre em crianças, contudo o envolvimento pulmonar é bastante incomum, geralmente não estando associada ao tabagismo e a sua fisiopatologia, provavelmente, será diferente da forma adulta [7].

3.2 Epidemiologia

A incidência precisa de HPCL é desconhecida, sendo de difícil determinação, uma vez, que pode ser assintomática ou resolver-se espontaneamente [9]. A HPCL corresponde a menos de 5% das doenças intersticiais difusas diagnosticadas por biópsias pulmonares, no entanto, poderá ser a patologia intersticial relacionada com o tabaco mais comum [6,9]. Afecta principalmente adultos jovens, entre a terceira e quarta décadas de vida, sendo ligeiramente mais prevalente em mulheres [2,4]. É mais comum em pessoas de raça caucasiana [6]. Vários estudos têm demonstrado que mais de 90% dos doentes com

HPCL são ou foram fumadores [4,9]. O tabagismo é referido como um forte factor de risco para o desenvolvimento desta patologia [2,9].

3.3 Clínica

Até 25% dos doentes são assintomáticos, sendo a patologia descoberta incidentalmente durante estudos radiográficos [2,6,9,12]. Os sintomas da HPCL não são específicos e incluem tosse seca e dispneia [2,6]. Sintomas constitucionais como perda de peso, febre, suores nocturnos e anorexia ocorrem num terço dos doentes [2,6]. Também podem ocorrer hemoptises [9] e cerca de 10 a 15% dos doentes apresentam pneumotórax espontâneo [2,6]. A HPCL nos adultos, geralmente, atinge apenas os pulmões. [6] Quando associam manifestações extrapulmonares, as mais comuns são lesões ósseas (crânio, costelas e pélvis), envolvimento das glândulas pituitárias com diabetes insípida e lesões da pele [9]. O exame físico geralmente é normal [12], sendo que crepitações e baqueteamento digital raramente estão presentes, mas sibilos podem ser ouvidos ocasionalmente [4,12]. Em casos de doença avançada, os sons respiratórios podem estar diminuídos [6]. Durante o curso clínico da doença, observa-se um aumento da incidência e da gravidade de hipertensão pulmonar que resulta da existência de vasculopatia e não das limitações da ventilação [20].

3.4 Exames Complementares de Diagnóstico

3.4.1 Estudo da função ventilatória

A alteração mais frequentemente observada no estudo funcional ventilatório da HPCL é a redução da D_LCO [9]. No entanto, podem ainda demonstrar um padrão normal,

obstrutivo, restritivo ou misto [3]. Estudos fisiológicos na HPCL identificaram uma limitação importante na capacidade de realização de exercício por parte dos doentes, mesmo naqueles que apresentaram resultados normais nos testes de avaliação da função pulmonar [2]. Esta limitação pode reflectir a disfunção vascular que afecta as artérias musculares pulmonares e as veias interlobulares [2]. A prevalência e a gravidade da Hipertensão Pulmonar nos casos de HPCL avançada são muito superiores às verificadas noutras doenças pulmonares crónicas [6].

3.4.2 Imagiologia

Radiografia do tórax

A radiografia do tórax é anormal na maioria dos doentes; porém, as alterações podem ser subtis e pouco específicas [2], mas são predominantemente difusas [13]. De entre as anomalias encontradas, as mais comuns são um padrão reticular, micronódulos com um diâmetro até 2 mm e quistos aéreos [13]. No entanto, outras lesões menos comuns também podem ser encontradas, tais como: derrame pleural, linfadenopatia hilar, massas endoluminais, pneumotórax e nódulos pulmonares isolados [13]. Nos casos de doença mais avançada as lesões quísticas e a hiperinsuflação predominam [2], verificando-se uma diminuição do número de nódulos [3]. As alterações afectam preferencialmente a zona média e superior dos pulmões [4]. Os ângulos costo-frénicos, geralmente, são poupados [12]. O volume pulmonar, na maioria das vezes está preservado, podendo contudo estar aumentado [6].



FIG. 5. Radiografia de um doente com HPCL. Há um padrão retículo- nodular fino e simétrico, com uma relativa separação das bases pulmonares. Os volumes pulmonares estão aumentados apesar da extensão da doença. (Adaptado de 13)

Tomografia computadorizada de alta resolução

A TCAR é específica e sensível para o diagnóstico de HPCL [6]. Na fase inicial da doença, a TCAR mostra opacidades nodulares mal definidas, com um diâmetro de 1 a 10 milímetros e com uma distribuição predominantemente peribronquilar. Nódulos cavitados ocorrem em cerca de 10% dos casos [3]. Com a evolução da doença, os quistos passam de alguns milímetros para vários centímetros de diâmetro [3]. Estudos longitudinais por TCAR mostram que os nódulos sólidos evoluem para nódulos cavitados, depois para quistos de parede espessa e finalmente para quistos de parede fina [6]. A TCAR confirma um predomínio das lesões na porção superior dos pulmões, sendo poupadas as bases pulmonares [12]. A atenuação em vidro despolido geralmente

não está presente [4]. Nas TCAR onde apenas se observam nódulos há um conjunto variado de patologias que fazem diagnóstico diferencial com HPCL, entre as quais sarcoidose, silicose, doença metastática e tuberculose [6]. Na fase mais avançada da doença, na qual predominam os quistos, a HPCL deve ser distinguida de Linfangioleiomiomatose, enfisema e FPI [6]. A falta de paredes visíveis no enfisema poderá ser a única característica discriminatória [3]. O facto das bases pulmonares serem poupadas das lesões constitui uma característica que ajuda a distinguir a HPCL da Linfangioleiomiomatose.

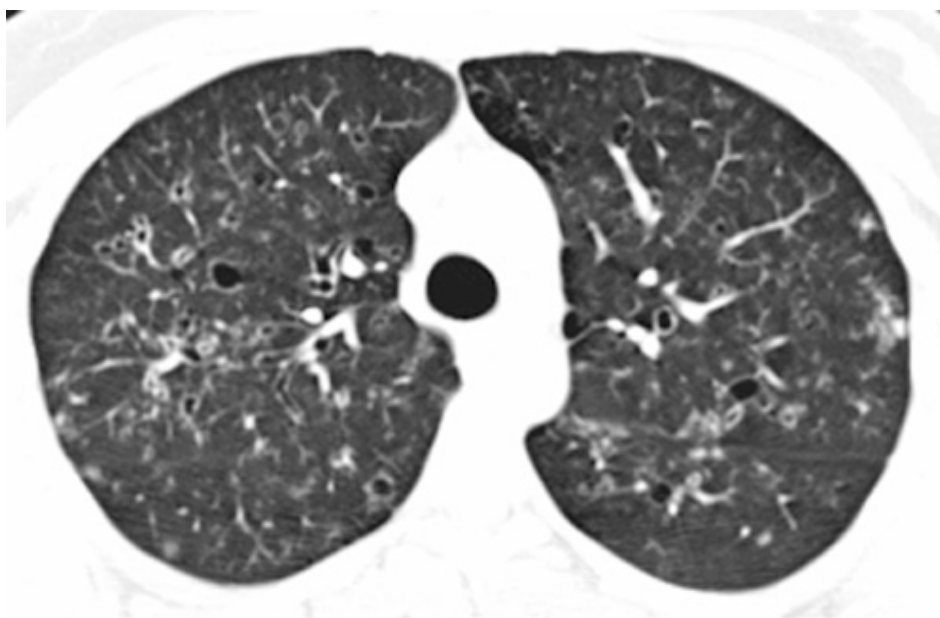


FIG. 6. HPCL. Tomografia Computorizada de um fumador com diagnóstico comprovado de HPLC por biópsia pulmonar. Revela a existência de uma combinação de quistos e lesões nodulares nos campos pulmonares superiores de ambos os pulmões. (Adaptado de 7)

3.4.3 Histopatologia

Num estágio inicial da doença, as lesões histopatológicas da HPCL são caracterizadas pela presença de infiltrados celulares intersticiais em torno das pequenas vias aéreas.

Esses infiltrados tornam-se maiores e formam nódulos celulares [9]. Estes nódulos contêm células de Langerhans e células inflamatórias como linfócitos, macrófagos, eosinófilos, células plasmáticas e fibroblastos [3]. A proporção destas células nos nódulos é variável [13]. Todavia, as células de Langerhans são geralmente abundantes [2] e podem ser identificadas através de análise imunohistoquímica, com os seguintes marcadores S100, CD1a e HLA-DR1 [6]. O antígeno CD1a presente na superfície destas células permite diferenciá-las dos macrófagos [2]. Podem ocorrer falsos positivos aquando da utilização de S100, uma vez que algumas populações de macrófagos podem ser reactivas a este marcador [2]. As lesões histopatológicas evoluem de nódulos celulares para nódulos fibrosos [4]. Os nódulos fibrosos apresentam uma cicatriz central, uma configuração estrelada e podem necrosar e formar cavitações [13]. Nos estágios mais avançados de doença, grande parte do tecido pulmonar é substituído por fibrose e as células de Langerhans são praticamente inexistentes [9]. A presença de enfisema é frequente. Nesta fase, existe heterogeneidade temporal, isto é, as lesões celulares coexistem com os nódulos cicatriciais. A existência de lesões cicatriciais associadas a um enfisema generalizado forma um padrão peculiar em “favo de mel” com hiperinsuflação pulmonar [13].

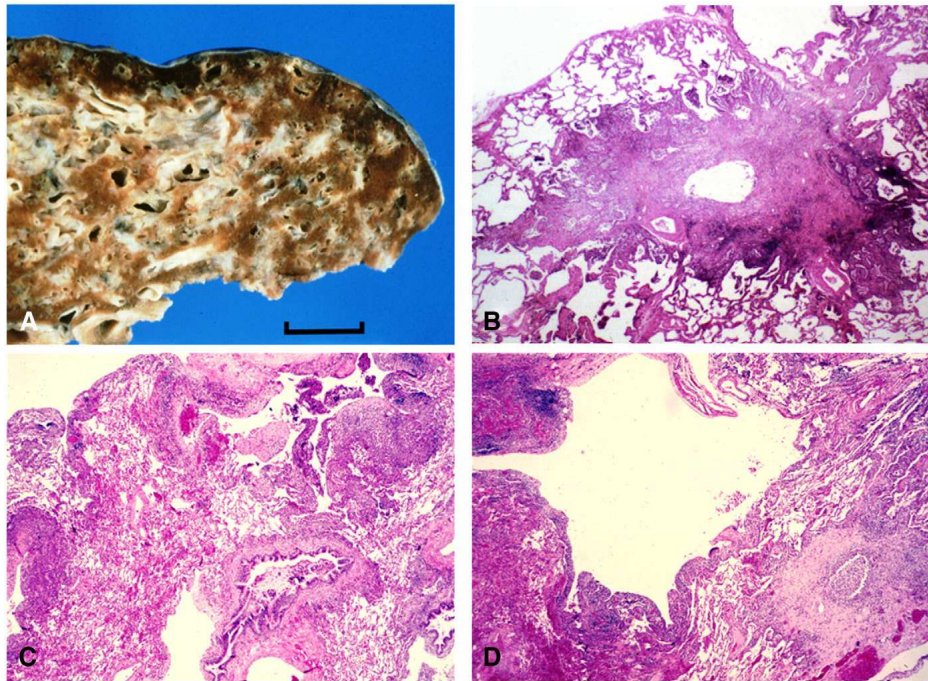


FIG.7. HPCL, fibrose e lesões quísticas. Distribuição macroscópica de numerosos quistos. A: Lesão celular de HPCL localizada no parênquima subpleural. Presença de fibrose com uma conformação estrelada. Outras áreas mostram alterações RB-ILD-like. B: Vista de alta potência demonstrando células de Langerhans (CL) com sulcos nucleares e dobras características. Os eosinófilos não são evidentes neste campo. C: Imuno-histoquímica para CD1a demonstra forte coloração difusa das CL no interior da lesão. D: A microscopia electrónica demonstra inclusões citoplasmáticas com aspecto de grânulos pentalaminares intracitoplasmáticos de Birbeck em bastão que têm uma extremidade bulbosa (seta preta), constituindo um marcador das CL. (Adaptado de 4)

3.5 Tratamento

Tal como em todas as doenças relacionadas com o tabagismo, a cessação tabágica tem um papel primordial [4]. Esta conduz a uma estabilização dos sintomas e, por vezes, a uma melhoria radiológica [2]. Nos doentes com doença grave ou com ausência de melhoria após cessação tabágica é necessário iniciar farmacoterapia [2]. A corticoterapia tem sido utilizada no tratamento dos doentes com HPCL; no entanto, os benefícios da sua utilização permanecem pouco claros [12]. Em consequência, outros fármacos têm sido utilizados, tais como Vinblastina, Ciclofosfamida, Cloranbucil,

Metrotexato, Etoposido e Cladribina. Porém, devido à ausência de dados sobre a sua eficácia, estes são utilizados somente aquando da doença progressiva, ausência de resposta à corticoterapia ou em situações de envolvimento multiorgânico [9]. A pleurodese pode ser necessária em doentes com pneumotórces recorrentes [6]. O transplante pulmonar deve ser considerado em doentes com doença avançada associada a compromisso respiratório grave, expectativa de vida limitada ou hipertensão pulmonar relevante. Nalguns casos houve recidiva da doença após o transplante [9,12].

3.6 Prognóstico

A evolução de um doente com HPCL é variável [6]. A progressão para doença pulmonar fibrótica grave e morte é incomum [9]. Uma boa parte dos doentes tem um prognóstico relativamente bom, sobretudo quando cessam a sua actividade tabágica [12]. Contudo, é esperado um aumento da morbilidade e mortalidade em doentes que desenvolvem complicações como pneumotórax recorrente, hipertensão pulmonar e progressão prematura para enfisema [2] Em 50% dos doentes há remissão dos sintomas com uma resolução completa ou quase completa a nível radiológico; em 30 a 40% dos doentes os sintomas persistem e em 10 a 20% dos doentes ocorrem pneumotórces de repetição e insuficiência respiratória progressiva com *cor pulmonale* [6]. O período médio de vida após o diagnóstico é de aproximadamente treze anos, com uma taxa de sobrevivência de 74.6% aos cinco anos e de 63.9% aos dez anos [2].

4. Bronquiolite Respiratória associada a Doença Intersticial Pulmonar

4.1 Introdução

Bronquiolite é o termo genérico utilizado para descrever um processo inflamatório ao nível das pequenas vias aéreas [12]. As doenças bronquiolares inflamatórias podem ser idiopáticas ou podem ser causadas por infecções, aspirações, drogas, alterações sistémicas como doenças vasculares do colágeno e por rejeição de transplante, para além do fumo do tabaco [4]. A bronquiolite respiratória com doença intersticial pulmonar associada (RB-ILD) foi descrita pela primeira vez por Niewhoehner *et al.* como sendo uma discreta entidade histopatológica observada em jovens adultos fumadores [21]. A RB-ILD é conhecida como a “bronquiolite dos fumadores”, sendo geralmente encontrada de forma acidental em fumadores assintomáticos [8]. A RB-ILD nalguns doentes pode persistir durante vários anos após a cessação tabágica [22]. Fraig e colaboradores observaram nos seus estudos que um número considerável de doentes não apresentava já lesões de bronquiolite respiratória menos de um ano após a cessação tabágica; contudo, também verificou a existência de bronquiolite em doentes dez anos após o abandono dos seus hábitos tabágicos [22]. A RB-ILD é caracterizada pela presença de macrófagos pigmentados e de ligeiras alterações inflamatórias intersticiais ao nível dos bronquíolos respiratórios e na vizinhança dos alvéolos pulmonares [14]. A designação de bronquiolite respiratória (RB) deve ser cuidadosamente distinguida de RB-ILD. Myers e os seus colegas reservaram o termo RB-ILD para descrever fumadores com hábitos tabágicos intensos que apresentam alterações clínicas e radiográficas sugestivas de doença pulmonar intersticial distinguindo-os dos doentes

que apenas apresentam lesões sugestivas de RB aquando da realização de uma biopsia pulmonar [23].

4.2 Epidemiologia

A verdadeira prevalência da RB-ILD é difícil de estimar porque os doentes podem ser assintomáticos ou podem atribuir os sintomas ao seu tabagismo de longa duração [11]. A RB-ILD constitui um marcador morfológico de elevada sensibilidade e especificidade nos fumadores, uma vez que aproximadamente 90% dos doentes são fumadores activos ou tem história de hábitos tabágicos passados [14]. A RB-ILD afecta geralmente fumadores activos entre os trinta e quarenta anos e a sua prevalência é aproximadamente igual nos homens e nas mulheres. É uma patologia que afecta, exclusivamente, adultos não havendo dados sobre a sua ocorrência em crianças [11].

4.3 Clínica

As manifestações clínicas dos doentes com DIP e com RB-ILD são idênticas e inespecíficas; [11]. Os doentes com RB-ILD frequentemente apresentam tosse ligeira e dispneia mas podem não apresentar qualquer sintomatologia [24]. A apresentação mais comum dos sintomas é insidiosa, embora haja descrições de casos com uma apresentação aguda [25]. Os sintomas geralmente são ligeiros mas, por vezes, podem manifestar-se de forma grave [26]. A auscultação pulmonar revela ferveores inspiratórios em metade dos doentes com RB-ILD [6,25]. Raramente, aquando da realização do exame físico, se observa baqueteamento digital [6].

4.4 Exames Complementares de Diagnóstico

4.4.1 Estudo da função ventilatória

O estudo funcional ventilatório geralmente reflecte um padrão misto associado a uma diminuição da capacidade de difusão do monóxido de carbono [10]. Todavia, um número considerável de casos apresenta provas funcionais normais [27]. O nível de comprometimento funcional dos pulmões é uma característica que contribui para a distinção entre RB e RB-ILD; porém, alguns doentes com alterações fibróticas moderadas apresentam pequenas alterações ou mesmo valores dentro da normalidade, o que permanece pouco claro [22]. Os erros da amostragem e as variações normais da capacidade funcional basal pulmonar são possíveis explicações para estes casos, uma vez que doentes que apresentam índices funcionais de 110 a 120%, antes de iniciarem os seus hábitos tabágicos, podem ter perdas substanciais da sua capacidade pulmonar sem que os seus valores desçam abaixo do que é considerado normal [14]. Por vezes, os doentes com RB ou RB-ILD apresentam uma incapacidade funcional grave, que muitas vezes está relacionada com a coexistência de enfisema pulmonar [28]. A combinação de RB-ILD e enfisema pode conduzir a uma redução desproporcional da D_LCO , por vezes até menos de 60% do previsto [29].

4.4.2 Imagiologia

Radiografia do tórax

Nos doentes fumadores activos e nos ex-fumadores com RB, a radiografia do tórax tem, frequentemente, um aspecto normal. No entanto, quando mostra alterações, estas tendem a ser limitadas e inespecíficas [16]. Na RB-ILD, as radiografias do tórax

revelam achados mais evidentes, tais como espessamento das paredes brônquicas, atenuações irregulares em vidro despolido e opacidades reticulonodulares, presentes na maioria dos casos [30]. Podem ser observadas alterações quísticas de parede imperceptível que, geralmente, correspondem a áreas de enfisema sobrepostas a áreas de atenuação em vidro despolido [31].

Tomografia computadorizada de alta resolução

As alterações observadas na TCAR nos doentes com RB-ILD são idênticas às encontradas nos doentes com RB, porém, nos primeiros estas são geralmente mais proeminentes [14]. As características mais frequentemente encontradas nas TCAR dos doentes com diagnóstico clínico-patológico de RB-ILD são espessamento das paredes dos brônquios centrais, proximais aos brônquios segmentares; espessamento das paredes dos brônquios periféricos, distais aos brônquios segmentares; nódulos centrilobulares e áreas de opacidade em vidro despolido [32]. O espessamento de paredes brônquicas é, provavelmente, devido a uma combinação de edema mural, inflamação e fibrose causada por bronquite crónica [23,30]. Os nódulos centrilobulares, cuja extensão está associada à acumulação de macrófagos no interior dos bronquíolos respiratórios e à gravidade da inflamação crónica das paredes brônquicas; e a atenuação em vidro despolido, que está relacionada com a acumulação de macrófagos nos alvéolos e nos seus ductos, têm uma distribuição difusa [14]. A atenuação em vidro despolido é bilateral, irregular e afecta tanto os campos pulmonares superiores como os inferiores [7]. Em alguns doentes, observa-se a presença de áreas irregulares de hipoatenuação, que estão relacionadas com taxas médias ou máximas de fluxo expiratório. Estas áreas estão associadas a uma diminuição do tamanho vascular, logo provavelmente

corresponderam a áreas de aprisionamento de ar, desde que não haja qualquer evidência de doença tromboembólica. Provavelmente, esta hipoatenuação é uma manifestação de doença das pequenas vias aéreas [33]. A existência de enfisema centrolobular pode ser observada numa percentagem significativa de doentes; sendo as áreas pulmonares superiores mais gravemente atingidas que as inferiores. A extensão do enfisema correlaciona muito bem a história de tabagismo e a limitação do fluxo aéreo [32]. Raramente, se observa a presença de áreas de “favo-de-mel” e fibrose [2]. De acordo com os resultados obtidos através do estudo com TCAR, o diagnóstico diferencial de RB-ILD inclui DIP, NSIP e pneumonite de hipersensibilidade aguda ou subaguda. [32] Todavia, existem características que contribuem para a sua diferenciação, tais como: a opacidade em vidro despolido é, geralmente, mais irregular na RB-ILD que na pneumonite de hipersensibilidade aguda ou subaguda; apesar da semelhança entre os nódulos centrilobulares da RB-ILD e da pneumonite de hipersensibilidade, na primeira os nódulos são menos abundantes e mais irregulares; a presença de espessamento difuso das paredes brônquicas na RB-ILD contribui para a sua diferenciação relativamente à pneumonite de hipersensibilidade; a maioria dos doentes com RB-ILD são fumadores activos ou ex-fumadores, enquanto que a maioria dos doentes com pneumonite de hipersensibilidade não são fumadores activos [32].

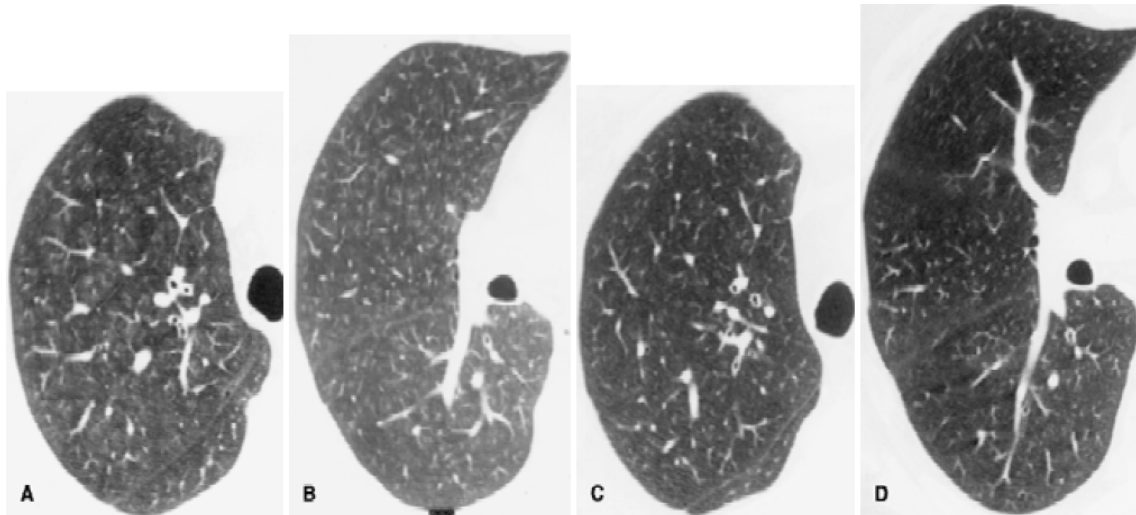


FIG. 8. TCAR de um homem de 34 anos com diagnóstico comprovado por biópsia pulmonar de RB-ILD. A e B: opacidades irregulares em vidro despolido na porção superior do pulmão direito. C e D: imagens tomográficas obtidas após 24 meses, nos mesmos níveis pulmonares, mostram um desaparecimento completo das opacidades em vidro despolido. (Adaptado de 32)

4.4.3 Histopatologia

Os achados histológicos da RB-ILD são idênticos aos observados na RB, correspondendo apenas a uma forma mais grave desta; como tal, o estudo histopatológico não pode ser utilizado de forma isolada para a sua distinção [23]. A principal característica histopatológica da RB-ILD corresponde à presença de macrófagos pigmentados amarelo-acastanhados no lúmen dos bronquíolos respiratórios, nos ductos alveolares e nos espaços alveolares peribronquiolares, sem associação significativa a pneumonia intersticial [34]. Os pigmentos correspondem a constituintes do fumo do cigarro, com particular destaque para o silicato de alumínio [6]. Esta reposta dos macrófagos é acompanhada por um espessamento fibroso do septo alveolar peribronquiolar de grau variável [4]. Pode observar-se uma ligeira inflamação intersticial crónica, frequentemente, em conjunto com macrófagos pigmentados e carregados com lipofuscina que estão incorporados na parede respiratória bronquiolar

[4]. O parênquima alveolar está bastante preservado, apesar do aumento dos macrófagos pigmentares no interior dos alvéolos pulmonares [4]. A existência de neutrofilia, eosinofilia e linfocitose são achados raros do LBA dos doentes com RB-ILD. Este facto permite diferenciá-la de outras patologias pulmonares como a Pneumonite de Hipersensibilidade ou a Pneumonia Intersticial Linfocítica nas quais o LBA apresenta linfocitose significativa [16]. Os resultados do LBA integrados com a clínica, com os achados da TCAR e com as alterações observadas nas provas funcionais ventilatórias geralmente conduzem ao diagnóstico da RB-ILD, sem necessidade de realizar uma biopsia pulmonar cirúrgica ou por toracoscopia [14].

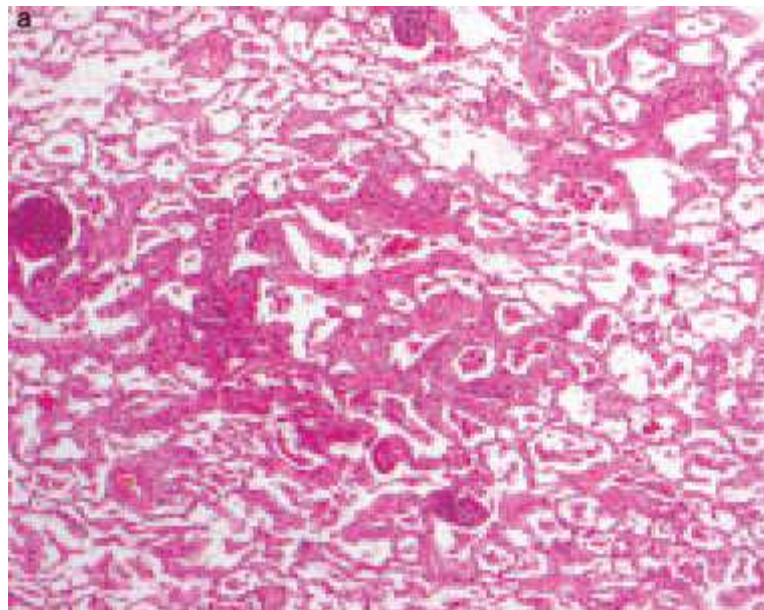


FIG. 9. Um caso de RB-ILD, com macrófagos alveolares numa distribuição predominantemente centro-acinar associados a uma ligeira inflamação crónica peribronquiolar e intersticial e fibrose. (Adaptado de 15)

4.5 Tratamento

Tal como na DIP, a base do tratamento da RB-ILD é a cessação tabágica [12]. Para os doentes com uma forma ligeira de RB-ILD esta é a única terapêutica indicada conduzindo a uma melhoria imagiológica e das alterações funcionais [27,35]. Os

doentes que não apresentam uma remissão da patologia após a cessação tabágica são submetidos a corticoterapia que pode ou não ser feita em conjunto com imunossuppressores. Contudo, é importante referir que não há provas convincentes da eficácia da corticoterapia [6,9]. Como tal, nos tratamentos prolongados a razão risco/benefício deve ser cuidadosamente ponderada [16].

4.6 Prognóstico

Os doentes com RB-ILD têm, na maioria das vezes, um bom prognóstico [12]. A doença fibrótica pulmonar progressiva é rara [12]. A cessação tabágica conduz a uma remissão desta patologia num elevado número de doentes, porém estudos longitudinais indicam que vários doentes permanecem sintomáticos durante anos após a cessação tabágica e que uma melhoria objectiva da função pulmonar ocorre apenas numa minoria dos doentes, mesmo com o abandono dos hábitos tabágicos [27,36]. Neste contexto, é importante referir que as alterações histológicas presentes nos doentes com RB-ILD podem permanecer até trinta anos após a cessação tabágica [32]. No entanto, não há mortes documentadas nem casos de falência respiratória atribuídos directamente à RB-ILD [9].

5. Fibrose Pulmonar Idiopática

5.1 Introdução

A fibrose Pulmonar idiopática (FPI) é a forma mais comum de Pneumonia Intersticial Idiopática (PII) [12]. É definida como um processo intersticial fibrosante crónico, de causa desconhecida e limitado aos pulmões, que está associado a um padrão histológico de pneumonia intersticial usual (UIP) [37]. Apesar da etiologia da FPI ser desconhecida, é plausível colocar a hipótese de que a sua causa poderá estar relacionada com uma lesão do epitélio pulmonar e com uma resposta anómala do doente face à patologia em questão [38]. Várias condições clínicas não idiopáticas podem estar associadas a um padrão histológico de UIP como a doença vascular do colágeno, a toxicidade provocada por drogas, a exposição a asbestos, a Pneumonite de Hipersensibilidade Crónica e a FPI Familiar [37]. Daí a importância da história ambiental e ocupacional para excluir a Asbestose ou a Pneumonite de Hipersensibilidade; a relevância da inspecção e do interrogatório do doente acerca do surgimento de sinais e sintomas extrapulmonares, como o fenómeno de Raynaud, a artrite, a miosite, os sintomas *sicca* ou o refluxo gastroesofágico, para despiste de conectivites; e ainda o uso de fármacos, como a nitrofurantoína, a amiodarona ou agentes quimioterapêuticos que podem condicionar um envolvimento intersticial que se pode assemelhar a PII [39].

Embora estas condições clínicas não sejam PII, elas podem fornecer informações úteis sobre a sua fisiopatologia [37].

Mais recentemente, estabeleceu-se um paralelismo entre FPI e neoplasia do pulmão, partilhando não só o mesmo factor de risco primordial, o tabaco, mas também vários

mecanismos fisiopatológicos, o que poderá justificar a má resposta à terapêutica convencional da FPI e o seu prognóstico sombrio [44].

5.2 Epidemiologia

A FPI tem uma prevalência de cerca de 3-29 casos por 100 000 habitantes [40]. Esta variabilidade, provavelmente, poderá ser explicada pela falta de uma definição uniforme de FPI utilizada na seriação dos casos, pelas diferenças dos modelos de estudo e das populações [12]. A sua incidência tem vindo a aumentar apresentando em 2003 uma taxa de mortalidade, por fibrose pulmonar, de 64,3 mortes por milhão nos homens e 58,4 mortes por milhão nas mulheres [38]. Um maior reconhecimento dos casos de FPI, o envelhecimento da população, alterações dos hábitos tabágicos e exposições ambientais constituem possíveis causas para este aumento de incidência [41]. Apresenta uma razão entre homens e mulheres que tem variado entre 1:1 e 2:1 [40,42]. Os doentes, geralmente, encontram-se entre os sessenta e oitenta anos, aquando da apresentação clínica da FPI [43,44]. A maioria dos casos de FPI é esporádica; no entanto, também se podem observar casos familiares [45]. A Fibrose Pulmonar Idiopática Familiar é definida como a presença, em familiares, de dois ou mais casos de diagnóstico provável ou definitivo de FPI, ao longo de três gerações [37]. A relação entre a FPI e o tabagismo tem sido estudada desde há vários anos, demonstrando uma elevada prevalência desta patologia em fumadores ou ex-fumadores, que varia entre 41-83% [5]. Numa metanálise recente de estudos observacionais que examinam factores de risco ambientais e ocupacionais da FPI, observou-se um risco aumentado, estatisticamente significativo, de FPI em fumadores e pessoas expostas ao fumo do cigarro [46]. O tabagismo como factor de risco para FPI apresenta um *odds ratio* global de 1,58 [6]. A associação entre

FPI e o tabagismo parece ser verdadeira não só para a forma esporádica como também para a hereditária [37].

5.3 Clínica

As características clínicas típicas da FPI incluem dispneia de esforço progressiva, tosse crónica que geralmente é produtiva e presença ferveores inspiratórios bibasais, na auscultação pulmonar [6]. Pode observar-se baqueteamento digital em dois terços dos doentes com FPI [12]. O surgimento de cianose, de *cor pulmonale* ou de edema dos membros inferiores, pode apontar para outros diagnósticos, mas aparece também na FPI terminal [39]. A história natural de um doente com FPI é descrita como sendo progressiva, com um declínio inevitável da função pulmonar devido à presença de cicatrizes pulmonares, até à ocorrência de uma causa de falência respiratória que culmine em morte. No entanto, no curso clínico da FPI podem ocorrer exacerbações agudas que constituem o principal factor contribuinte para a morte nestes doentes [41]. A hipertensão pulmonar é uma comorbilidade importante, uma vez que pelo menos um terço dos doentes com FPI apresenta hipertensão pulmonar aquando do diagnóstico inicial e a sua maioria vai desenvolver hipertensão pulmonar no decurso da doença [47]. A coexistência de hipertensão pulmonar e FPI provoca dispneia mais grave, maior comprometimento da capacidade física e aumenta a mortalidade anual, quando em comparação com os doentes sem hipertensão [48].

5.4 Exames Complementares de Diagnóstico

5.4.1 Estudo da função ventilatória

Os testes de função pulmonar na FPI comumente demonstram um padrão restritivo com uma redução dos volumes pulmonares e da capacidade de difusão do monóxido de carbono [44]. A razão entre o volume expiratório máximo no primeiro segundo e a capacidade vital forçada (VEMS/CVF) está normal ou aumentada, o que está de acordo com alterações de carácter restritivo. As trocas gasosas normalmente estão prejudicadas, apresentando um aumento do gradiente de pressão parcial alvéolo-arterial de oxigénio. Observa-se quase sempre uma dessaturação induzida pelo esforço, apesar da pressão arterial de oxigénio em repouso poder ser normal. É importante referir que os doentes que previamente apresentam enfisema pulmonar têm volumes pulmonares e taxas de fluxo de ar normais devido a mecanismos fisiológicos que contrariam o enfisema e a fibrose. Em alguns doentes nos quais coexiste FPI e enfisema, os testes da funcionalidade pulmonar revelam um comprometimento grave da D_LCO [12].

5.4.2 Imagiologia

Radiografia do tórax

A radiografia do tórax dos doentes com FPI mostra volumes pulmonares diminuídos e opacidades reticulares ou reticulonodulares bilaterais com uma distribuição mais predominante ao nível das zonas inferiores e periféricas do pulmão [3,6]. Na FPI, não se visualizam adenomegalias mediastínicas; como tal, a sua presença deve alertar o médico para uma possível neoplasia do pulmão, para um linfoma ou para sarcoidose [39]. Uma radiografia do tórax sem alterações não exclui a existência de FPI, uma vez que cerca de

10% dos doentes com uma confirmação histológica apresentam radiografias sem alterações [39].

Tomografia computadorizada de alta resolução

Os principais achados na TCAR num doente com FPI são opacidades irregulares, bronquiectasias e um padrão reticular formando uma rede de linhas densas delimitando espaços microquísticos (“favo-de-mel”) com uma distribuição basal, periférica e subpleural [3,41]. As opacidades em vidro despolido são pouco comuns [3]. Apenas uma pequena percentagem dos casos com confirmação diagnóstica de FPI por biópsia apresenta imagens tomográficas normais [3]. Tendo em contas as características imagiológicas destes doentes, a FPI apresenta os seguintes diagnósticos diferenciais: fibrose pulmonar relacionada com doenças do tecido conjuntivo, asbestose, pneumonite de hipersensibilidade e toxicidade provocada por drogas [6].

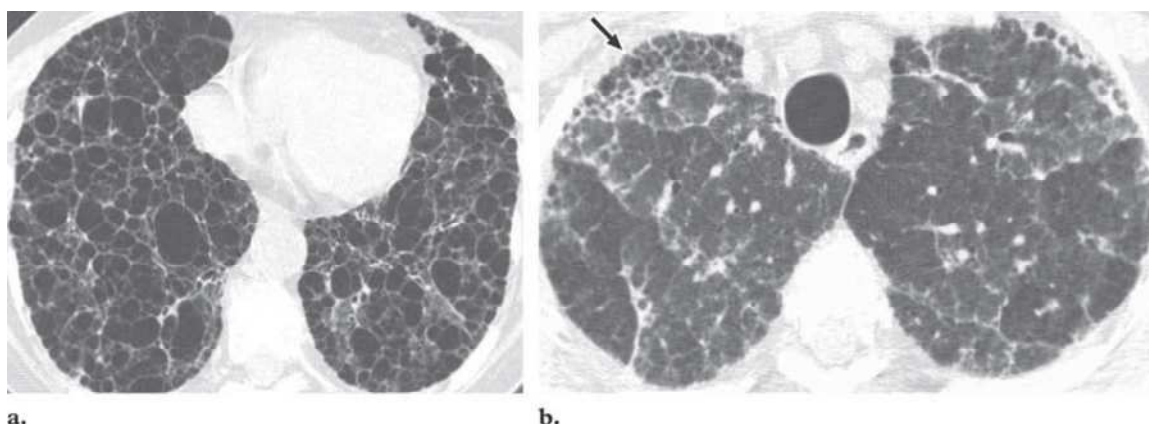


FIG. 10. Caso de FPI avançada num doente de 69 anos ex-fumador, com uma hipoxémia grave em repouso. **(a)** Extensos “favos de mel” nos campos pulmonares superiores . **(b)** “favos de mel” e um padrão reticular (seta). (Adaptado de 6)

5.4.3 Histopatologia

A principal característica histológica da FPI é a heterogeneidade, isto é, a presença no mesmo pulmão de áreas sem alterações, de inflamação activa ou alveolite e de fibrose num estadio mais avançado, aquando da realização de biopsia pulmonar. Estas lesões são mais graves nas regiões pulmonares subpleurais e no interstício adjacente aos septos interlobulares. Depósitos de colagénio denso acelular e uma ligeira hiperplasia muscular são, frequentemente, observados nas áreas de fibrose [3]. A fibrose provoca uma remodelação na arquitectura pulmonar formando “favos-de-mel” [6]. Existe alguma controvérsia quanto à necessidade de realização de biopsia cirúrgica nos casos de suspeita de FPI. Segundo a *British Thoracic Society*, apenas 12% dos doentes, nos quais foi diagnosticada FPI, fizeram uma biopsia pulmonar cirúrgica, corroborado por um estudo de doentes com FPI no Concelho de Bernalillo, New Mexico, USA no qual 11% dos doentes realizaram biopsia cirúrgica no momento do diagnóstico inicial [40,42]. Deste modo, é evidente que na maioria dos doentes com FPI o diagnóstico é feito com base na clínica, sem necessidade de uma biopsia pulmonar cirúrgica. Esta reduzida percentagem de confirmação diagnóstica poderá reflectir a decepção face às terapias disponíveis [12].

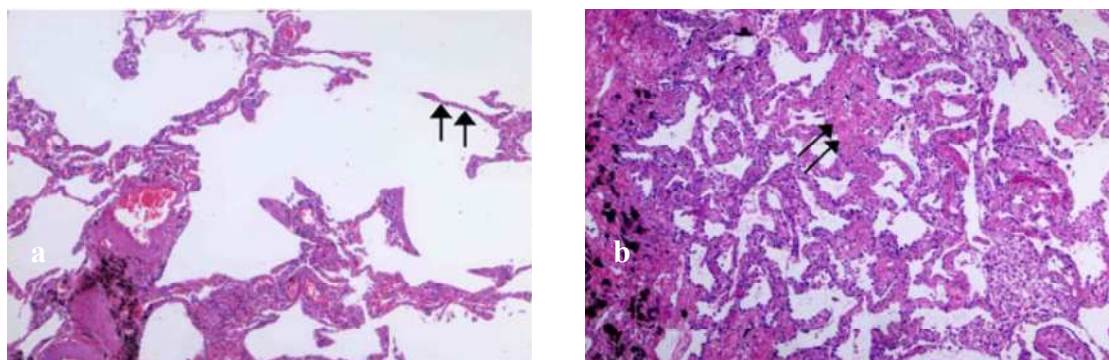


FIG. 11. Fibrose pulmonar e alterações enfisematosas num homem de 72 anos. **(a)** enfisema com destruição das paredes alveolares e septos normais (seta). **(b)** fibrose com colagénio no interior dos septos, provocando o seu espessamento (seta). (Adaptado de 3)

5.5 Tratamento

Os tratamentos mais recentes da FPI tendem a focar-se na melhoria da qualidade de vida dos doentes [41]. Estes doentes podem beneficiar a nível sintomático e funcional e evitar comorbilidades se houver uma gestão minuciosa e abrangente da sua situação clínica. Frequentemente, é recomendada oxigenoterapia para manter uma saturação de pelo menos 90% durante o sono e o esforço, vacinação contra o vírus influenza e pneumococcus, reabilitação pulmonar e exercício físico regular para manter a melhor condição músculo-esquelética possível. De igual forma, deve ser dada particular atenção na avaliação e tratamento de comorbilidades comuns, como doença do refluxo gastroesofágico, distúrbios respiratórios do sono, doença coronária ou hipertensão pulmonar [41]. Como terapêutica farmacológica utilizam-se os corticosteróides, contudo a sua eficácia não está comprovada [44]. A utilização de outros imunossuppressores não revelou de igual forma qualquer benefício adicional. Várias outras substâncias foram já ensaiadas no tratamento da FPI, mas o único fármaco que provou alguma eficácia na estabilização clínica do doente foi a acetilcisteína. Mais recentemente, a pirfenidona demonstrou eficácia num subgrupo de doentes mas está ainda pendente de estudos mais alargados para melhor aferir o seu papel. Vários outros ensaios decorrem actualmente, com fármacos a ser testados em fase II e fase III, que se espera virem a ser mais compensadores em termos terapêuticos [50]. O transplante pulmonar constitui uma opção terapêutica para a doença terminal [49].

5.6 Prognóstico

O curso clínico da FPI conduz a uma deterioração gradual com uma sobrevida média de 2.5-3.5 anos [6]. A maioria dos doentes sofre a progressão da doença com ou sem

terapia, resultando em insuficiência respiratória crónica e em *cor pulmonale* [12]. O prognóstico dos doentes com FPI depende da integração de dados de base e de uma série de avaliações fisiológicas, especialmente de alterações da CVF, D_LCO e da prova da marcha dos 6 minutos (6MWD), o nadir de SpO_2 combinado com o *score* de dispneia, e ainda o grau de extensão da fibrose observado em imagens de TCAR [41]. Os doentes que apresentam um declínio superior a 10% de CVF num período inferior a seis meses apresentam um prognóstico especialmente pobre com uma sobrevida aos cinco anos de apenas 20% enquanto que os doentes que melhoram mais de 10% da sua CVF apresentam uma sobrevida média aos cinco anos de 65% [47]. Leder *et al.* e Caminati *et al.* constataram ainda que uma distância percorrida durante o 6MWD inferior a 210 metros prediz uma sobrevida significativamente inferior à que se observa nos doentes com resultados superiores a 210 metros [41], pelo que este teste é um bom preditor prognóstico nestes doentes.

6. Conclusão

Actualmente, os efeitos dos constituintes do fumo do cigarro sobre o desenvolvimento das doenças intersticiais pulmonares são pouco claros. Este facto está relacionado com a natureza rara das doenças em questão. No entanto, dados epidemiológicos fidedignos sugerem a existência de uma relação de causalidade entre os hábitos tabágicos e o desenvolvimento de algumas doenças intersticiais. Apesar de não serem exclusivas dos doentes fumadores, a DIP, a RB-ILD e a HPCL são bastante mais frequentes em fumadores; as suas alterações histopatológicas podem ser encontradas na biopsia pulmonar do mesmo doente fumador o que sugere que o tabagismo tem um papel etiológico que lhes é comum; a cessação tabágica conduz, frequentemente, a uma melhoria do quadro clínico e radiológico; por outro lado, a reexposição ao fumo do cigarro de doentes transplantados devido a estas patologias leva á sua recidiva. Contudo, os mecanismos patogénicos que ligam o tabagismo ao aparecimento da DIP, RB-ILD e HPCL são ainda desconhecidos. O tabagismo pode também aumentar o risco de FPI; no entanto, esta relação não é tão evidente como a sua associação às outras entidades previamente enumeradas. O tratamento destas patologias tem como principal pilar a cessação tabágica, devendo por isso haver um forte encorajamento por parte de todos os profissionais de saúde nesse sentido.

Embora possuam características radiológicas e histopatológicas distintas, estas entidades frequentemente se mimetizam em termos clínicos e funcionais, e só a conjugação dos diferentes aspectos avaliados (clínica, função, imagiologia e histopatologia) nos poderá dar uma diagnóstico seguro.

Doenças intersticiais pulmonares relacionadas com o tabaco

	DIP	RB-ILD	HPCL	FPI
Hábitos tabágicos	60-90%	90%	>90%	41-83%
Idade (décadas)	4-5	3-4	3-4	6-8
Sexo (M:F)	≈2:1	≈1:1	Ligeiramente mais prevalente em mulheres	Varia entre 1:1 e 2:1
Ocorrência em crianças	Sim (Raro)	Não	Sim (Raro)	Sim (Raro, na forma hereditária)
Sintomatologia	Dispneia e tosse.	Dispneia e tosse. Assintomático	Dispneia e tosse seca; 1/3 dos doentes sintomas constitucionais ; 10-15% hipertensão pulmonar.	Dispneia de esforço progressiva; tosse crónica.
Fervores inspiratórios	50-60%	50%	Raramente	Frequente
Hipocratismo digital	25-50%	Ocasionalmente	Raramente	2/3 dos casos
Radiografia do Tórax	Atenuações irregulares em vidro despolido; padrão linear inespecífico ou padrão intersticial reticulo-nodular.	Espessamento da parede brônquica, atenuações em vidro despolido, opacidades reticulo-nodulares.	Padrão reticular, micronódulos com diâmetro até 2mm e quistos. Ângulos costofrénicos poupados.	Opacidades reticulares ou reticulonodulares bilaterais nas zonas inferiores e periféricas e volumes pulmonares diminuídos.
TCAR	Atenuações bilaterais em vidro despolido, com distribuição periférica nos campos pulmonares inferiores (mais comum).	Espessamento da parede dos brônquios centrais, proximais aos brônquios segmentares; espessamento da parede dos brônquios periféricos, distais aos brônquios segmentares, nódulos centrolobulares e áreas de opacidade em vidro despolido.	Fase inicial: opacidades nodulares mal definidas com uma distribuição peribronquiolar. Fase avançada: predominam os quistos.	Opacidades irregulares, bronquiectasias, padrão reticular, favo-de-mel.
Função pulmonar	Diminuição da D_LCO , padrão obstrutivo (1/3 casos) e padrão restritivo (1/3 casos) e misto (menos comum)	Padrão misto, diminuição de D_LCO ou normal.	Redução da D_LCO , padrão normal, obstrutivo, restritivo ou misto.	Padrão restritivo, diminuição dos volumes pulmonares e da D_LCO .

Doenças intersticiais pulmonares relacionadas com o tabaco

Tratamento	Cessação dos hábitos tabágicos, corticoterapia, citotóxicos e imunossupressores	Cessação dos hábitos tabágicos, corticoterapia e imunossupressores	Cessação dos hábitos tabágicos, corticoterapia, pleurodese (pneumot�races recorrentes) transplante pulmonar (doenç� avanç�ada)	Visa a melhoria da qualidade de vida: Oxigenoterapia, Vacinação contra o Influeza e Pneumococcus, reabilitação pulmonar e exercício físico regular, tratamento das comorbilidades. corticoterapia, imunossupressores , acetilcisteína, pirfenidona, transplante pulmonar.
Prognóstico	Bom	Bom	Razo�vel	Pobre

Bibliografia

- [1] Prasse A; Stahl M, Schulz G, Kayser G *et al.*, 2009. Essential role of osteopontin in smoking-related interstitial lung diseases. *Am J Pathol*, 174(5):1683-91.
- [2] Vassallo R; Ryu JH, 2008. Tobacco smoke-related diffuse lung diseases. *Semin Respir Crit Care Med*, 29 (6): 643-50.
- [3] Hidalgo A; Franquet T, Giménez A *et al.*, 2006. Smoking-related interstitial lung diseases radiologic-pathologic correlation. *Chest*, 16: 2463-2470.
- [4] Rao RN; Goodman LR; Tomashefski JF JR, 2008. Smoking-related interstitial lung disease. *Ann Diagn Pathol*, 12 (6): 445-57
- [5] Marten K; Milne D; Antonio KM; Nicholson AG *et al.*, 2009. Non-specific interstitial pneumonia in cigarette smokers: a CT study. *Eur Radiol*, 19(7): 1679-85.
- [6] Attiti AK; Kazerooni EA; Gross BH *et al.*, 2008. Smoking- related interstitial lung disease: radiologic-clinical-pathologic correlation. *Radiographics*, 28(5): 1383-96.
- [7] Patel RR; Ryu JH; Vassallo R, 2008. Cigarette smoking and diffuse lung disease. *Drugs*, 68 (11): 1511- 27.
- [8] Selman M, 2003. The Spectrum of smoking-related interstitial lung disorders: the never-ending story of smoke and disease. *Chest*, 124(4): 1185-7.
- [9] Caminati A; Harari S, 2006. Smoking-related interstitial pneumonias and pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Proc Am Thorac Soc*. 3 (4): 299- 306.
- [10] Altayed A; Alkhankan F; Triest W; Badin S, 2009. Concurrent smoking-related interstitial lung diseases in a single patient. *South Med*, 102 (2): 180-3.

- [11] Ryu JH; Myers JL; Capizzi SA; Douglas WW; Vassallo R; Decker PA, 2005. Desquamative interstitial pneumonia and respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *Chest*, 127 (1): 178-84.
- [12] Ryu JH; Colby TV; Hartman TE; Vassalo R, 2001. Smoking-related interstitial lung diseases: a concise review. *Eur Respir J*, 17(1): 122-32.
- [13] Desai SR; Ryan SM; Colby TV, 2003. Smoking-related interstitial lung diseases: histopathology and imaging perspectives. *Clin Radiol*, 58(4): 259-68.
- [14] Davies G; Wells AU du Bois RM, 2004. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease and desquamative interstitial pneumonia. *Clin Chest Med*, 25(4): 717-26.
- [15] Craig P J; Wells AU; Doffman S; Rassi D et al, 2004. Desquamative interstitial pneumonia, respiratory bronchiolitis and their relationship to smoking. *Histopathology*, 45(3): 275-82.
- [16] Wells AU; Nicholson AG; Hansell DM, 2007. Challenges in pulmonary fibrosis: smoking-induced diffuse interstitial lung diseases. *Thorax*, 62 (10): 904-10.
- [17] Domagala-Kulawik J; Maskey-warzechowska M; Krenke ; R Chazan R, 2008. Role of bronchoalveolar lavage in the initial diagnosis of smoking-related interstitial lung diseases. *J Physiol Pharmacol Dec*, 59 Suppl 6:243-5.
- [18] American Thoracic Society/European Respiratory Society, 2002. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*, 165:277- 304.

- [19] Vassallo R JH; Schroeder DR et al, 2002. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans-cell histiocytosis in adults. *N Engl J Med*, 346: 484-490.
- [20] Nagai S MD; Hoshino Y MD; Hayashi M MD et al, 2000. Smoking-related interstitial lung diseases *Current Opinion in Pulmonary. Medicine*, 6: 415-419.
- [21] Niewoehner D; Klinerman J; Rice D, 1974. Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. *N Engl J Med*, 1974 291: 755-758.
- [22] Fraig M; Shreesha U; Savici D et al, 2002. Respiratory bronchiolitis: a clinicopathologic study in current smokers ex-smokers and never-smokers. *Am J Surg Pathol*, 26: 647-653.
- [23] Myers JL; Colby TV; Gaensler EA, 1969. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial disease and its relationship to desquamative interstitial pneumonia. *Mayo Clin Pro*, 64: 1373-80.
- [24] Yousem SA; Colby TV; Gaensler EA, 1989. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease and its relationship to desquamative interstitial pneumonia. *Mayo Clin Proc*, 64: 1373-1380.
- [25] Mavridou D; Laws D, 2004. Respiratory bronchiolitis associated interstitial lung disease (RB-ILD): a case of an acute presentation. *Thorax*, 59: 910-911.
- [26] Sadikot RT; Johnson J; Loyde JE; Christman JW, 2000. Respiratory bronchiolitis associated with severe dyspnea, exertional hypoxemia and clubbing. *Chest*, 117: 282-285.
- [27] Portnoy J; Veraldi KL; Schwarz MI et al, 2007. Respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease: long-term outcome. *Chest*, 131: 664-671.

- [28] Wells AU; King AD; Rubens MB; Cramer D du Bois; RM Hansell et al, 1997. Lone cryptogenic fibrosing alveolitis: a functional-morphologic correlation based on extent of disease on thin-section computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med*, 155(4): 1367-75.
- [29] Moon J; RM Colby; TV Hansell; DM Nicholson et al, 1999. Clinical significance of respiratory bronchiolitis on open lung biopsy and its relationship to smoking-related interstitial lung disease. *Thorax* 54(11): 1009-14.
- [30] Myers JL; Veal CF; Jr Shin et al, 1987. Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease: a clinicopathological study of six cases. *Am Rev Respir Dis*, 135: 880-4.
- [31] Koyama M; Johkoh T; Honda O et al, 2003. Chronic cystic lung disease: diagnostic accuracy of high-resolution CT in 92 patients. *AJR Am J Roentgenol*, 180: 827-835.
- [32] Park JS; Brown KK; Tuder RM et al, 2002. Respiratory Bronchiolitis-Associated Interstitial Lung Disease: Radiologic Features with Clinical and Pathologic Correlation. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 26(1): 13-20.
- [33] Stern EJ; Swensen SJ; Hartman TE et al, 1995. CT mosaic pattern of lung attenuation: distinguishing different causes. *AJR*, 165: 813-6.
- [34] Aubry MC; Wright JL; Myers JL, 2000. The pathology of smoking related lung diseases *Clin. Chest Med Mar*, 21(1): 11-35.
- [35] Nakanishi M; Demura Y; Mizuno S et al, 2007. Changes in HRCT findings in patients with respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease after smoking cessation. *Eur Respir J*, 29: 453-461.

- [36] Shorr AF; Scoville SL; Cersovsky SB et al, 2004. Acute eosinophilic pneumonia among US Military personnel deployed in or near Iraq. *JAMA*, 292(24): 2997-3005.
- [37] Flaherty KR; Hunninghake GC, 2005. Smoking: An injury with Many Lung Manifestations. *Am J Respir Crit Care Med* Nov, 1:172(9): 1070-1.
- [38] Olson AL; Swigris JJ; Lezotte DC et al, 2007. Mortality from pulmonary fibrosis increased in the United States from 1992 to 2003. *Am J Respir Crit Care Med*, 176: 277-284.
- [39] Lima Mota PJ, 2006. Pneumonias intersticiais idiopáticas uma revisão da literatura. *Revista Portuguesa de Pneumologia* Vol XII N°5.
- [40] Coultas DB; Zumwalt RE; Black WC; Sobonya RE, 1994. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med*, 150: 967-972.
- [41] Frankel SK; Schwarz MI, 2009. Update in idiopathic pulmonary fibrosis *Current Opinion in Pulmonary. Medicine*,15: 463-469.
- [42] Johnston IDA; Prescott RJ; Chalmers JC; Rudd RM, 1997. British Thoracic Society study of cryptogenic fibrosing alveolitis current presentation and initial management. *Thorax*, 52: 38-44.
- [43] Reynolds HY, 1998. Diagnostic and management strategies of diffuse interstitial lung disease. *Chest*, 192-202.
- [44] Ryu JH; Colby TV; Hartman TE, 1998. Idiopathic pulmonary fibrosis: current concepts. *Mayo Clin Proc*, 73: 1085-1101.
- [45] Marshall RP; Puddicombe A; Cookson WOC; Laurent GJ, 2000. Adult familial cryptogenic fibrosing alveolitis in the United Kingdom. *Thorax*, 55: 143-146.

[46] Taskar VS; Coultas DB, 2006. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease?. Proc Am Thorac Soc, 3: 293-298.

[47] Nathan SD; Shlobin AO; Ahmad S et al 2008. Serial development of pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Respiration, 76: 288-294.

[48] Glaser S; Noga O; Koch B et al, 2008. Impact of pulmonary hypertension on gas exchange and exercise capacity in patients with pulmonary fibrosis. Respir Med, 103: 317-324.

[49] Martinez FJ, 2006. Idiopathic interstitial pneumonias: usual interstitial pneumonia versus nonspecific interstitial pneumonia. Proc Am Thorac, Soc 3: 81-95.

[50] ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis, 2011. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. Am J Respir Crit Care Med. Mar 15;183(6):788-824.