

PODE-SE DIAGNOSTICAR FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA SEM UMA BIÓPSIA A CÉU ABERTO?

José Antônio Baddini Martinez*

A expressão *doença intersticial pulmonar* (DIP) designa um grupo heterogêneo de doenças pulmonares que compartilham características clínicas, radiológicas e funcionais muito próximas.^{5,9} Do ponto de vista radiológico, tratam-se de doenças que levam ao surgimento de infiltrados reticulares, retículo-nodulares e mesmo alveolares, difusamente em ambos os pulmões. Quando usamos aquela denominação, geralmente estamos fazendo menção a doenças pulmonares de natureza inflamatória, de caráter infiltrativo e progressivo que cursam em última instância com alterações fibróticas irreversíveis. O termo *intersticial* deriva do antigo conceito que admitia serem as alterações inflamatórias restritas basicamente aos espaços intercelulares e às regiões contendo os tecidos de sustentação pulmonar. Atualmente, contudo, sabemos que a atividade inflamatória não se restringe a essas regiões, podendo comprometer igualmente os espaços alveolares e mesmo as paredes das pequenas vias aéreas. Portanto, uma denominação mais adequada para esse grupo de doenças poderia ser doenças pulmonares infiltrativas crônicas, ou ainda, doenças pulmonares inflamatórias difusas. Entretanto, a expressão original está consagrada e ainda se mantém.

Nas últimas duas décadas tem-se observado um interesse crescente sobre esse assunto. Inúmeros estudos relacionados aos padrões histológicos dessas doenças levaram a uma melhor definição anátomo-patológica dos processos e ao surgimento de classificações que continuamente vêm sendo revisadas.³ Paralelamente a isso, o desenvolvimento da técnica da tomografia computadorizada de tórax com cortes de alta resolução (TCAR), permitiu uma caracterização radiológica mais adequada de inúmeras moléstias.¹² Atualmente, está claro que sob a denominação genérica de DIP, encontram-se mais de 150 doenças pulmonares, cada uma com particularidades próprias quanto aos seus aspectos clínicos, radiológicos, fisiológicos e prognósticos.

Apesar da grande diversidade de condições, devemos reconhecer que os quadros intersticiais pulmonares são condições relativamente incomuns.

As DIPs mais importantes na prática clínica são a fibrose pulmonar idiopática, a sarcoidose, o complexo assunto do comprometimento pulmonar pelas doenças colágeno-vasculares, as pneumonites de hipersensibilidade, as pneumoconioses (particularmente a silicose), os quadros de toxicidade pulmonar por drogas entre outras. Vale citar ainda, alguns processos raros, atualmente considerados de natureza não inflamatória, mas que ainda são estudados no capítulo das DIPs, tais como o granuloma eosinofílico, a linfangioleiomiomatose e a proteinose alveolar. Finalmente, devido ao fato de levarem ao surgimento de infiltrados pulmonares difusos, alguns processos infecciosos e neoplásicos devem ser considerados no diagnóstico diferencial das DIPs como, por exemplo, linfangites carcinomatosas, carcinoma bronquíolo-alveolar, linfomas pulmonares, tuberculose, blastomicose, etc.

Um exame subsidiário que revolucionou o modo como encaramos e investigamos os quadros de DIP foi a tomografia computadorizada de tórax de alta resolução (TCAR).¹² Esse exame consiste na obtenção de cortes pulmonares com espessura entre 0,5 e 1,5mm e reconstrução das imagens usando um algoritmo próprio para densidades ósseas. Com essa técnica, pequenas estruturas pulmonares tornam-se individualizadas de maneira bastante precisa. Guardadas as devidas proporções, é como se estivéssemos observando a superfície pulmonar com uma lupa ou microscópio em pequeno aumento. Dessa maneira o emaranhado de linhas e pontos que costuma ser visto nas radiografias simples de tórax de pacientes com DIP, pode ser melhor caracterizado,

Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, v. 4, n. 1-2, p. 66-71, 2002

* Professor-doutor da Divisão de Pneumologia do Depto. de Clínica Médica - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

definindo-se padrões, mais ou menos específicos, para muitas dessas condições. Assim, por exemplo, a presença de lesões císticas difusas é uma característica da linfangioleiomiomatose e do granuloma eosinofílico pulmonar. A ocorrência de lesões micronodulares de distribuição peribrônquicas e l infática faz pensar em sarcoidose, pneumoconioses e outras patologias granulomatosas.

Uma condição na qual a TCAR tem-se mostrado particularmente útil, é na avaliação diagnóstica de casos de fibrose pulmonar idiopática (FPI).^{1,5,9} A FPI é o processo intersticial mais freqüentemente encontrado na prática clínica, representando, aproximadamente, 40% de todos os casos de DIP vistos pelos pneumologistas. De fato, a FPI pode ser considerada o paradigma das DIPs. Estudos nos Estados Unidos mostram uma incidência da doença entre os homens de 31/100.000 habitantes/ano e de 26/100.000 habitantes/ano entre as mulheres. Embora seja uma doença relativamente incomum, a sua incidência parece estar aumentando nos últimos anos, muito embora isso possa ser apenas reflexo de uma melhora na identificação dos casos da moléstia. Além de ser mais comum em homens, a FPI costuma atacar pessoas a partir da quarta ou quinta década de vida. Do ponto de vista clínico, a queixa mais comum é a dispnéia que, inicialmente presente somente aos grandes esforços, costuma ter um caráter insidioso e progressivo, tornando-se nas fases finais da doença, o principal fator limitante da qualidade de vida desses indivíduos.⁷ Eventualmente, a tosse pode tornar-se uma queixa igualmente importante, habitualmente sendo seca e, ocasionalmente, de difícil controle. Os achados de exame físico costumam revelar um padrão respiratório com taquipnéia e volume corrente reduzido. A presença de baqueteamento digital e estertores finos *em velcro* à ausculta são achados comuns e, mesmo não sendo específicos, são altamente sugestivos da condição. Funcionalmente são característicos os achados de padrão restritivo na espirometria, redução da difusão do monóxido do carbono e graus variáveis de hipoxemia, sem elevações do gás carbônico. Caracteristicamente, a hipoxemia se acentua com a realização de atividades físicas. Do ponto de vista histológico, o substrato anátomo-patológico da FPI é o padrão da pneumonia intersticial usual (PIU ou então, da língua inglesa, UIP). Uma vez que este

padrão histológico pode também aparecer associado a doenças colágeno-vasculares, para que um paciente seja considerado portador de FPI deve ser descartada, primeiramente, a presença de doenças do tipo artrite reumatóide ou esclerose sistêmica. Curiosamente, em torno de um terço dos pacientes com FPI apresentam títulos discretamente elevados de marcadores reumáticos, tais como fator reumatóide e fator antinúcleo.

As radiografias simples de tórax de pacientes com FPI costumam revelar volumes pulmonares reduzidos com infiltrados pulmonares reticulares e retículo-nodulares localizados preferencialmente nas bases e periferia dos pulmões. Imagens areolares periféricas algumas vezes podem ser detectadas (Figura 1). Apesar de bastante sugestivo de FPI, esse padrão radiológico também pode estar presente em outras DIPs. Por outro lado, quando são indicadas tomografias computadorizadas de alta resolução, os aspectos radiológicos ficam melhor caracterizados e torna-se evidente que a maioria dos pacientes com FPI apresenta achados tomográficos muito característicos (Tabela 1 e Figura 2).



Figura 1

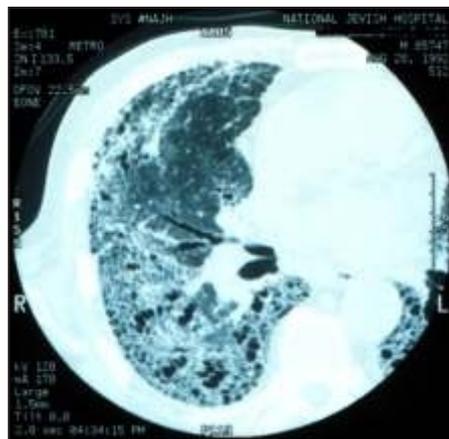


Figura 2

Tabela 1: Achados tomográficos característicos da Fibrose Pulmonar Idiopática.

1. Achados de Fibrose:
* Áreas de espessamento intersticial intralobular * Interfaces irregulares * Bronquíolos intralobulares de paredes espessas e dilatadas * Bronquiectasias de tração * Frequentes áreas de pulmão em favo de mel (<i>honey-combing lung</i>)
2. Anormalidades de distribuição predominantemente periférica e sub-pleural.
3. Anormalidades de distribuição predominante nas zonas pulmonares inferiores e posteriores.
4. Mínimas áreas em vidro despolido (<i>ground-glass</i>).
5. Espessamento septal interlobular irregular.

O prognóstico da FPI é via de regra ruim a quase totalidade dos pacientes progredindo em período de tempo variável para insuficiência respiratória e óbito. Estudos recentes mostram que a sobrevivência de pacientes com FPI, decorridos cinco anos do diagnóstico, gira entre 30 e 50%. O tratamento atual dessa condição baseia-se no uso de esteróides em baixas doses, associados a imunossupressores, tais como azatioprina ou ciclofosfamida. Entretanto, a real eficácia de tais esquemas terapêuticos não está adequadamente documentada. Em casos selecionados pode-se indicar transplantes pulmonares, geralmente unilaterais. Novas perspectivas de tratamento da FPI envolvem o uso de gama-interferon, mas os estudos clínicos nesse sentido ainda estão em curso.

O diagnóstico final dos processos intersticiais pulmonares deve basear-se, obrigatoriamente, no estudo anátomo-patológico. Somente a obtenção de tecido pulmonar em volume adequado permite ao patologista especializado, uma caracterização do padrão histológico que, somado aos dados clínicos e radiológicos, permitirá um diagnóstico definitivo do quadro. As biópsias trans-brônquicas, realizadas por meio de fibro-broncoscópico, costumam ser pouco informativas devido ao pequeno tamanho dos fragmentos obtidos (geralmente entre 2 e 3mm). Entretanto, elas se mostram particularmente úteis naqueles processos de distribuição peri-bronquiolar ou linfática tais como as doenças granulomatosas (sarcoidose, tuberculose, silicose, etc.), linfangite carcinomatosa e processos de natureza infecciosa. Nessas condições é recomendado que o broncoscopista obtenha um grande número de

fragmentos (em torno de cinco a sete) de tamanho expressivo, em especial a partir das áreas pulmonares radiologicamente mais acometidas. Fazendo parte do exame e precedendo a realização das biópsias trans-brônquicas, é útil que o broncoscopista promova a colheita do lavado broncoalveolar. Esse método de investigação consiste no encravamento da extremidade do broncoscópico em um brônquio periférico com a posterior injeção de volume padronizado de solução salina pelo canal de trabalho do aparelho, seguida da aspiração do fluido injetado. Tal procedimento permite a obtenção de células e material proveniente das zonas distais dos pulmões que, após estudos citológicos e microbiológicos, podem levar ao diagnóstico de infecções e à caracterização de um padrão citológico da inflamação como, por exemplo, uma alveolite linfocitária ou neutrofilica. Além disso, a análise desse material como parte de protocolos de pesquisa tem contribuído para um aumento do conhecimento relativo aos mecanismos etiopatogênicos desses processos.^{4,6}

Naqueles casos em que o diagnóstico não pode ser firmado através de biópsias trans-brônquicas, torna-se necessária a obtenção de tecido por meio de biópsias a céu aberto, seja por toracotomia ou via vídeo-toracoscopia. As biópsias a céu aberto são especialmente úteis nos casos dos processos que costumam acometer mais intensamente as regiões corticais pulmonares tais como a FPI, pneumonites de hipersensibilidade, pneumonia intersticial não específica, etc. Vale a pena salientar que em algumas ocasiões, embora o patologista possa ter chegado a um padrão

histológico pelo estudo de biópsias trans-brônquicas, nem ele nem tampouco o clínico ficam satisfeitos com o diagnóstico obtido. Dada a complexidade dos padrões de resposta anátomo-patológica pulmonares frente a agentes agressores variados, a o basearmos um diagnóstico unicamente num fragmento pequeno de tecido como aqueles obtidos nas biópsias trans-brônquicas, não raro corremos o risco de superestimar a interpretação de um achado histológico. É a situação que muitos patologistas pulmonares especializados chamam a atenção em seus laudos, usando o termo *periferia de lesão*. Sendo assim, sempre que os dados clínicos, laboratoriais, radiológicos e anátomo-patológicos não se encaixarem por completo após a análise de biópsias trans-brônquicas, estará indicada a obtenção de tecido pulmonar por procedimento cirúrgico. Isso é particularmente válido para aquelas situações em que a principal suspeita nesse momento da investigação seja uma DIP que não a FPI.

Quando for indicada a biópsia a céu aberto, o cirurgião deve ser alertado para obter tecido de dois ou três lobos pulmonares distintos. O ideal é que sejam biopsiadas áreas em que o comprometimento seja heterogêneo, ou seja, áreas que contenham doença em fases inicial, intermediária e avançada. Dessa forma, o patologista poderá ter uma idéia global da evolução do processo que vem acometendo o paciente. A obtenção de biópsias apenas em áreas de doença muito avançada, pode levar a um frustrante e inútil diagnóstico de pulmão em fase final (*end stage lung*). Portanto, a seleção dos locais de biópsia deve ser alvo de discussão entre o clínico e o cirurgião, sendo muito útil tomar tal decisão, baseando-se nas imagens da TCAR. Finalmente, há evidências que os procedimentos realizados por vídeo-toracoscopias cursam com menor morbidade e menor tempo de internação hospitalar.

Uma questão que tem sido levantada nos últimos anos. Diz respeito a real necessidade de confirmação histológica por meio de biópsia a céu aberto em todo paciente, que ao final de uma investigação padrão, tenha como principal hipótese diagnóstica a FPI. Diferentes especialistas levantam argumentos a favor e contra essa conduta.

O argumento principal a favor da necessidade de realização de biópsia a céu aberto em todo paciente com diagnóstico clínico-tomográfico de FPI seria o fato dos achados tomográficos não serem 100% específicos e mesmo pacientes com alterações radiológicas típicas poderem apresentar uma DIP de outra natureza. As doenças que mais frequentemente podem simular um padrão de UIP na TCAR são a asbestose, pneumonites de hipersensibilidade em fase crônica e a pneumonite intersticial não específica com fibrose. A diferenciação entre FPI e essas últimas condições é importante devido a abordagens terapêuticas distintas e considerações prognósticas. Diante de um diagnóstico de pneumonite de hipersensibilidade, a abordagem a ser tomada envolve a introdução de esteróides em altas doses (prednisona 1mg/kg/dia) e a detecção de agente ambiental que esteja desencadeando a doença. Caso esse agente ambiental como, por exemplo, exposição a antígenos de pássaros, não seja detectado e removido, o tratamento será de pouca valia, uma vez que o estímulo imunológico continuará persistindo. Frente a um diagnóstico de asbestose, a conduta a ser adotada envolverá o afastamento da exposição ao amianto. Por outro lado, casos de pneumonite intersticial não específica costumam se associar a doenças colágeno vasculares e responder bem a terapia com esteróides e imunossuppressores. De um modo geral, podemos considerar que o prognóstico da FPI será sempre mais sombrio que o das outras DIPs.

Os clínicos favoráveis à não realização de biópsias pulmonares a céu aberto em indivíduos com quadro clínico-radiológico compatível com FPI, argumentam que os achados tomográficos teriam especificidade suficiente para preservar pacientes com graus variados de insuficiência respiratória dos riscos e desconfortos relacionados ao procedimento cirúrgico.¹⁰ Vale salientar que, realmente em nosso meio, a maioria dos pacientes com FPI chegam aos serviços médicos em fase avançada da doença e com grave comprometimento funcional respiratório.

No intuito de esclarecer essa questão, dois grupos distintos de pesquisadores publicaram recentemente, estudos prospectivos acerca da capacidade de pneumologistas com experiência no manuseio de DIP fazerem um diagnóstico confiável de FPI baseados unicamente nos

achados clínicos e tomográficos.³ Naturalmente que o padrão ouro desses estudos foi sempre a realização de biópsias pulmonares a céu aberto. No estudo de Raghu *et al.*⁸ foram incluídos 59 pacientes com DIP, sendo 29 com FPI. Todos os pacientes foram coletados por um único centro e avaliados pelo mesmo clínico que indicava a biópsia cirúrgica quando a avaliação inicial, incluindo biópsias trans-brônquicas, tinha se mostrado inconclusiva. Previamente a cirurgia, o clínico levantava uma hipótese diagnóstica que posteriormente era confrontada com os resultados anátomo-patológicos finais. Os autores encontraram que a sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo de um diagnóstico clínico radiológico de FPI foi respectivamente de 62%, 97% e 95%.

O estudo de Hunninghake *et al.*², em moldes gerais, foi realizado com um desenho muito parecido ao de Raghu *et al.*, tendo, contudo, envolvido oito diferentes centros e um painel de três clínicos especialistas para a confecção do diagnóstico final de cada caso. Foram estudados 91 pacientes, sendo que em 37 deles o diagnóstico final foi de FPI. Os autores encontraram valores de sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo para um diagnóstico de alta probabilidade de FPI obtido com dados clínicos, laboratoriais e biópsias trans-brônquicas, respectivamente de 79%, 87% e 87%.

Os estudos de Raghu *et al.* e de Hunninghake *et al.* apontam na mesma direção, demonstrando que um diagnóstico altamente suspeito de FPI, baseado apenas em dados clínicos, laboratoriais, tomográficos e após a obtenção de biópsias trans-brônquicas inconclusivas, encontra, na grande maioria das vezes, correspondência no diagnóstico histológico de uma biópsia cirúrgica.

Baseados nesses dados e na nossa própria experiência clínica, somos da opinião que todo paciente com quadro clínico e tomográfico compatível com FPI deva, obrigatoriamente, ser submetido, durante a investigação diagnóstica, à fibro-broncoscopia com obtenção de lavado bronco-alveolar e biópsias trans-brônquicas. Dessa forma, poderemos avaliar a presença de infecções e, eventualmente, chegar a um diagnóstico alternativo pelo estudo dos fragmentos pulmonares fornecidos por esse método. Caso esse tipo de investigação mostrar

resultados negativos ou inconclusivos, uma biópsia a céu aberto deverá sempre ser realizada quando:

- Tratar-se de paciente relativamente jovem (idade inferior a 45 ou 45 anos), onde a ocorrência da doença é incomum.

- For detectada na história clínica, exposição ocupacional ou ambiental suspeita como, por exemplo, criação de pássaros, exposição a poeiras inorgânicas, etc.

- O comprometimento funcional respiratório do paciente não for intenso a ponto do procedimento cirúrgico envolver um grande risco de morbidade e mortalidade. De um modo prático, isso pode ser caracterizado por um valor de Capacidade Vital Forçada superior a 60% do previsto e uma pressão parcial de oxigênio em ar ambiente superior a 55 mmHg.

- Os achados tomográficos, ainda que compatíveis com FPI, levantem o diagnóstico diferencial com uma forma de apresentação atípica de outra condição. De uma maneira coloquial, poderíamos chamar tais situações como aqueles casos de "FPI esquisita". Exemplos disso são a ocorrência na TCAR de extensas áreas em vidro despolido, nódulos centro-lobulares, doença de predomínio em ápices pulmonares, alterações mais intensas na face anterior do tórax ou em um dos pulmões, etc.

Concluindo, a análise dos trabalhos de Raghu *et al* e Hunninghake *et al* consubstanciam de maneira objetiva o que já vem sendo comum ao longo dos últimos anos na prática clínica, ou seja, o estabelecimento num número substancial de circunstâncias de diagnósticos de FPI baseados unicamente em dados clínicos e tomográficos. Na nossa opinião, essa conduta é especialmente válida para pacientes com idade avançada, na presença de co-morbidades significantes ou em estados avançados de insuficiência respiratória.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gross TJ, Hunninghake GW. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2001; 345(7):517-25.
2. Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA, King TE Jr, Lynch J, Hegele R, et al. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(2):193-6.
3. Katzenstein AL, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Resp Crit Care Med* 1998; 157(4):1301-15.
4. Martinez JA, King TE Jr, Brown K, Jennings CA, Borish

- L, Mortenson RL, et al. Increased expression of the interleukin-10 gene by alveolar macrophages in interstitial lung disease. *Am J Physiol* 1997; 273(3pt1):L676-83.
5. Martinez JA. Doenças intersticiais pulmonares. *Medicina* 1998; 31(2):247-56.
6. Martinez JA, Nishimura C, Guatura SB, Sato E, King TE Jr. Elevation of soluble interleukin-2 receptor levels in the bronchoalveolar lavage from patients with systemic sclerosis. *Rheumatol Int* 2001; 21(3):122-6.
7. Martinez TY, Pereira CA, Santos ML, Ciconelli RM, Guimarães SM, Martinez JA. Evaluation of the short-form 36-item questionnaire to measure health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2000; 117(6):1627-32.
8. Raghu G, Mageto YN, Lockhart D, Schmidt RA, Wood DE, Godwin JD. The accuracy of the clinical diagnosis of new onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease. A prospective study. *Chest* 1999; 116(5):1168-74.
9. Schwartz MI, King TE. *Interstitial lung disease*. 3ª ed. Hamilton: Decker; 1998. 760p.
10. Tung KT, Wells AV, Rubens MB, Kirk JM, du Bois RM, Hansell DM. Accuracy of the typical computed tomographic appearances of fibrosing alveolitis. *Thorax* 1993; 48(4):334-8.
11. Wall CP, Gaensler EA, Carrington CB, Hayes JA. Comparison of transbronchial and open biopsies in chronic infiltrative lung diseases. *Am Rev Resp Dis* 1981; 123(3):280-5.
12. Webb WR, Müller NL, Naidich DP. *High resolution CT of the lung*. 2ª ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. 320p.

As opiniões expressas nesta sessão representam o ponto de vista de seus Autores e não, necessariamente, o da Revista.