



# **DOENÇAS RESPIRATÓRIAS INFECCIOSAS, OCUPACIONAIS E INTERSTICIAIS**

**BRASÍLIA-DF.**

**Elaboração**

Vivian Maria Arakelian

**Produção**

Equipe Técnica de Avaliação, Revisão Linguística e Editoração

# Sumário

<b>APRESENTAÇÃO.....</b>	<b>4</b>
<b>ORGANIZAÇÃO DO CADERNO DE ESTUDOS E PESQUISA .....</b>	<b>5</b>
<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>7</b>
<b>UNIDADE I</b>	
DOENÇAS RESPIRATÓRIAS INFECCIOSAS .....	9
<b>CAPÍTULO 1</b>	
TUBERCULOSE E PNEUMONIA.....	9
<b>CAPÍTULO 2</b>	
DOENÇA DO LEGIONÁRIO E FEBRE Q.....	22
<b>CAPÍTULO 3</b>	
RUBÉOLA E OUTRAS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS INFECCIOSAS .....	29
<b>UNIDADE II</b>	
DOENÇAS RESPIRATÓRIAS OCUPACIONAIS .....	50
<b>CAPÍTULO 1</b>	
ASMA E LESÕES AGUDAS POR INALAÇÃO .....	50
<b>CAPÍTULO 2</b>	
CÂNCER DE PULMÃO .....	60
<b>CAPÍTULO 3</b>	
DOENÇA PLEURAL.....	66
<b>UNIDADE III</b>	
DOENÇAS RESPIRATÓRIAS INTERSTICIAIS DE CAUSA CONHECIDA .....	84
<b>CAPÍTULO 1</b>	
DOENÇAS PULMONARES INTERSTICIAIS DE CAUSA CONHECIDA.....	84
<b>UNIDADE IV</b>	
DOENÇAS RESPIRATÓRIAS INTERSTICIAIS IDIOPÁTICAS.....	92
<b>CAPÍTULO 1</b>	
PNEUMONIA INTERSTICIAL IDIOPÁTICA E LINFOIDES .....	92
<b>CAPÍTULO 2</b>	
DOENÇAS GRANULOMATOSAS E MISCELÂNEA .....	100
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>130</b>

# Apresentação

Caro aluno

A proposta editorial deste Caderno de Estudos e Pesquisa reúne elementos que se entendem necessários para o desenvolvimento do estudo com segurança e qualidade. Caracteriza-se pela atualidade, dinâmica e pertinência de seu conteúdo, bem como pela interatividade e modernidade de sua estrutura formal, adequadas à metodologia da Educação a Distância – EaD.

Pretende-se, com este material, levá-lo à reflexão e à compreensão da pluralidade dos conhecimentos a serem oferecidos, possibilitando-lhe ampliar conceitos específicos da área e atuar de forma competente e conscienciosa, como convém ao profissional que busca a formação continuada para vencer os desafios que a evolução científico-tecnológica impõe ao mundo contemporâneo.

Elaborou-se a presente publicação com a intenção de torná-la subsídio valioso, de modo a facilitar sua caminhada na trajetória a ser percorrida tanto na vida pessoal quanto na profissional. Utilize-a como instrumento para seu sucesso na carreira.

Conselho Editorial

# Organização do Caderno de Estudos e Pesquisa

Para facilitar seu estudo, os conteúdos são organizados em unidades, subdivididas em capítulos, de forma didática, objetiva e coerente. Eles serão abordados por meio de textos básicos, com questões para reflexão, entre outros recursos editoriais que visam tornar sua leitura mais agradável. Ao final, serão indicadas, também, fontes de consulta para aprofundar seus estudos com leituras e pesquisas complementares.

A seguir, apresentamos uma breve descrição dos ícones utilizados na organização dos Cadernos de Estudos e Pesquisa.



## **Provocação**

Textos que buscam instigar o aluno a refletir sobre determinado assunto antes mesmo de iniciar sua leitura ou após algum trecho pertinente para o autor conteadista.



## **Para refletir**

Questões inseridas no decorrer do estudo a fim de que o aluno faça uma pausa e reflita sobre o conteúdo estudado ou temas que o ajudem em seu raciocínio. É importante que ele verifique seus conhecimentos, suas experiências e seus sentimentos. As reflexões são o ponto de partida para a construção de suas conclusões.



## **Sugestão de estudo complementar**

Sugestões de leituras adicionais, filmes e sites para aprofundamento do estudo, discussões em fóruns ou encontros presenciais quando for o caso.



## **Atenção**

Chamadas para alertar detalhes/tópicos importantes que contribuam para a síntese/conclusão do assunto abordado.



### **Saiba mais**

Informações complementares para elucidar a construção das sínteses/conclusões sobre o assunto abordado.



### **Sintetizando**

Trecho que busca resumir informações relevantes do conteúdo, facilitando o entendimento pelo aluno sobre trechos mais complexos.



### **Para (não) finalizar**

Texto integrador, ao final do módulo, que motiva o aluno a continuar a aprendizagem ou estimula ponderações complementares sobre o módulo estudado.

# Introdução

Seja bem-vindo ao Caderno de Estudos: Doenças Respiratórias Infecciosas, Ocupacionais e Intersticiais.

Nessa disciplina veremos as principais doenças respiratórias de caráter infeccioso, ocupacional e intersticial, sendo que:

As doenças respiratórias são moléstias que comprometem o sistema respiratório humano, principalmente os pulmões, bem como boca, nariz, garganta, traqueia, faringe e laringe. Sendo que, as doenças respiratórias crônicas são a terceira causa de mortalidade por doença no país, precedidas apenas por doenças cardiovasculares e alguns tipos de câncer.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), há em todo o mundo, mais de 200 milhões de pessoas diagnósticas com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC); mais de 300 milhões de indivíduos com asma e por volta de 100 milhões apresentam apneia obstrutiva do sono. Além disso, só no Brasil, mais de 8.000 novos casos de tuberculose são registrados.

Além dessas doenças já citadas, outras de caráter alérgico, como rinite e asma, também aumentam consideravelmente ao longo do tempo; uma vez que, nos últimos 20 anos houve um crescimento em torno de 40%, segundo dados do Ministério da Saúde. Sendo em média, oito mortes por dia por complicações relacionadas à asma, só no Brasil.

Quando somadas, a asma, a pneumonia e a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) resultam em 12% de todas as internações hospitalares em um ano, com gastos superiores a R\$ 600 milhões de reais anuais, sendo a asma um dos maiores gastos do Sistema Único de Saúde (SUS), superior, inclusive aos casos de HIV.

Dessa forma, para entender estas e outras doenças respiratórias, nós iremos ver com detalhes as informações mais importantes sobre as principais doenças respiratórias, como manifestação, causas e formas de tratamento.

## Objetivos

- » Estudar as doenças respiratórias infecciosas, ocupacionais e intersticiais.
- » Ver as manifestações de cada doença, bem como suas causas e tratamentos.



## CAPÍTULO 1

### Tuberculose e pneumonia

#### Tuberculose



Também conhecida como peste branca, tísica pulmonar e doença do peito, a tuberculose é a doença infectocontagiosa, mais mortal do mundo, uma vez que, mais de 9 milhões de pessoas sofrem com a doença no mundo todo, principalmente em países mais pobres, com alta incidência do HIV, sendo que, 1,7 milhão morrem em decorrência desta doença todo ano, segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS). No Brasil, surgem anualmente 85 mil novos casos, segundo o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), com seis mil mortes pela tuberculose, sendo ainda um grave problema de saúde pública diretamente relacionada às condições socioeconômicas.

#### Causa

A tuberculose é causada pelo microrganismo bacteriano denominado *Mycobacterium tuberculosis* ou Bacilo de Koch (BK), que afeta principalmente os pulmões, porém, também, pode atingir outros órgãos, como ossos, rins, sistema nervoso e as meninges.

#### Transmissão

A tuberculose é transmitida através das vias aérea na maior parte dos casos, sendo que a infecção ocorre pela inalação de gotículas contendo bacilos que

são lançados ao ambiente quando o indivíduo contaminado tosse, fala, espirra ou cospe. Essas gotículas contaminadas podem sobreviver por horas, caso não tenham contato com a luz do sol. Se uma pessoa saudável entrar em contato com essas gotículas e elas se alojarem em seu pulmão haverá a partir desse momento, o primeiro contato da bactéria, que pode ou não evoluir, tudo dependerá da capacidade do sistema imunológico em eliminar a bactéria.

### **Primoinfecção tuberculosa**

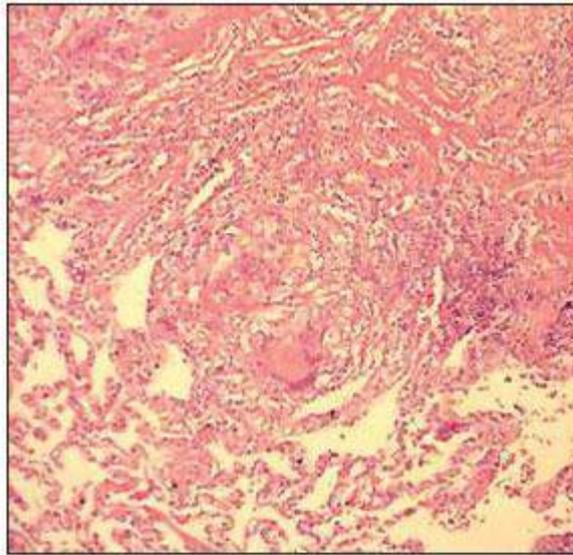
Quando os bacilos chegam nos alvéolos, há uma rápida resposta inflamatória pelas células de defesa do organismo. Quando o sistema imunológico consegue controlar a infecção, dizemos que ocorreu uma primoinfecção tuberculosa, pois os bacilos estão presentes no corpo, porém não há o desenvolvimento da doença.

### **Tuberculose primária**

Já quando a primoinfecção não é contida (fato que ocorre em 5% dos casos), seja pela deficiência do sistema imune ou pela carga infectante do bacilo, a tuberculose acaba por se desenvolver naquele organismo. Essa infecção que ocorre até os cinco primeiros anos após a primoinfecção é denominada de tuberculose primária. A tuberculose primária pode se apresentar nas formas: pulmonares, ganglionares e miliar. Neste último caso há comprometimento não apenas dos pulmões, mas de outros órgãos como ossos, cérebro e meninges, rins e glândula suprarrenal, resultado da disseminação linfohematogênica do bacilo. Por contiguidade, ocorrem as formas pericárdica (gânglios mediastinais), pleural (pulmão) e peritoneal (gânglios mesentéricos).

Quando o indivíduo inala a bactéria, o bacilo é fagocitado pelos macrófagos alveolares, ocorrendo uma reação inflamatória, depois esses bacilos vão para os linfonodos hilares, local onde ocorre a mesma resposta inflamatória. Após duas semanas, há uma resposta celular através dos linfócitos TCD4+, que secretam interferon- $\gamma$  para desencadear a destruição das bactérias pelos macrófagos. Além disso, linfócitos TCD8+ destroem macrófagos infectados levando a uma reação granulomatosa (formação de células gigantes – células de Langhans – figura 1) com necrose caseosa (resultado da ação de citocinas e produtos excretados pelos macrófagos), também conhecida como reação de hipersensibilidade tardia, fazendo com que a doença seja controlada.

Figura 1. Granuloma em parênquima pulmonar. Arranjo nodular e presença de célula gigante tipo Langhans.



Fonte: [http://revista.hupe.uerj.br/detalhe\\_artigo.asp?id=231](http://revista.hupe.uerj.br/detalhe_artigo.asp?id=231). Acesso em: 7 ago. 2019.

Pode ainda ocorrer a fusão de vários granulomas, também chamado de nódulo de Ghon, que fica localizado na região subpleural. Quando esses nódulos se associam com linfonodos hilares forma-se o complexo de Ghon. Esse complexo normalmente é curado pelo processo de fibrose (cicatrização) e calcificação, principalmente em pessoas saudáveis, porém os bacilos podem permanecer viáveis por anos, dentro dos macrófagos, quando o tratamento não é adequado, ou em pacientes imunodeprimidos.

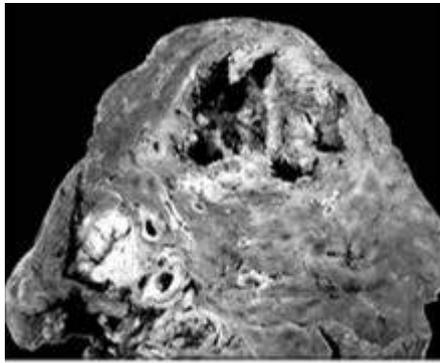
### **Tuberculose secundária**

Também conhecida como tuberculose pós-primária ou de reativação. É quando o indivíduo que já foi uma vez infectado, desenvolve a tuberculose novamente, anos depois do primeiro contágio. Isto pode ocorrer de duas formas, ou quando o sistema imune do paciente não consegue mais controlar os bacilos e esses iniciam uma proliferação, aumentando a área de lesão, havendo inflamação e necrose do parênquima (reativa endógena); ou quando ocorre um novo contágio por bacilos mais resistentes, que não são capazes de serem contidos pelo sistema imunológico do hospedeiro (reativação exógena).

Má alimentação, pouca higiene, tabagismo, alcoolismo ou qualquer outro fator que gere baixa resistência é fator que beneficia o desenvolvimento da doença. Normalmente essa infecção secundária ocorre nos segmentos pulmonares apicais posteriores, acompanhada de reação inflamatória com granuloma coalescente e necrose caseosa (resposta celular e de hipersensibilidade), que evoluem para necrose tecidual com formação de cavidades que podem ocupar todo o pulmão. A formação destas cavidades começa quando a lesão

atinge a parede do brônquio, ocorrendo destruição e eliminação do material necrótico para fora do pulmão, sendo que essas cavidades são compostas de parede fibrosa com proliferação de granulomas caseoso com grande necrose central, onde os bacilos se proliferam (figura 2), sendo que a multiplicação desses bacilos é ajudada pela aeração da cavidade. Como complicação da tuberculose pode haver comprometimento pleural com produção de pus e fibrose. O tratamento adequado e uma boa resposta imunológica do paciente são essenciais para o sucesso do tratamento, para que assim haja regressão da lesão com cicatrização e fibrose e poucas sequelas.

Figura 2. Caverna tuberculosa. Cavidade com centro necrótico. Linfonodos hilares comprometidos.



Fonte: Paiva. (2006).

### **Tuberculose extrapulmonar**

A partir do primeiro contágio, pode haver dispersão do bacilo, pela árvore traqueobrônquica, pela corrente sanguínea ou linfática levando o bacilo para a região da pleura, ossos, articulações, linfonodos, sistema gastrointestinal, sistema nervoso e rins. Quando essa dispersão ocorre por contiguidade, via linfática ou hematogênica há o desenvolvimento da tuberculose pleural, com a possibilidade de dispersão de granulomas na superfície pleural com a produção de grande quantidade de pus na cavidade pleural. Além disso, a organização do exsudato causa fibrose pleural com aderências fibrosas entre a pleura visceral e parietal, com a possibilidade de encarceramento no pulmão. O aparecimento de linfonodos pode ocorrer na forma extrapulmonar isolada, mais frequentemente em pacientes HIV positivos, porém, HIV negativos não estão descartados.

Já a tuberculose abdominal pode ocorrer em qualquer região do sistema gastrointestinal, sendo o sexto local mais frequente de tuberculose fora do pulmão. Seu início se dá por meio da dispersão hematogênica de um foco primário de tuberculose pulmonar nos primeiros anos de vida com reativação tardia; deglutição de secreção em paciente com tuberculose pulmonar ativa;

dispersão direta de órgãos adjacentes, e pelos vasos linfáticos de linfonodos abdominais que já estão comprometidos.

Esse tipo de tuberculose ocorre no intestino delgado e grosso, com mais frequência no íleo terminal, talvez pela estase fisiológica aumentada e exuberância de tecido linfoide nesta região. Nesses casos pode ocorrer granulomas tuberculosos, além de formação de úlceras mucosas, obstrução e perfuração da parede do intestino e dispersão peritoneal.

Uma das formas mais temidas da doença é quando ocorre comprometimento do sistema nervoso central, evoluindo para meningite tuberculosa ou tuberculose intracerebral e medular. Para esses casos a taxa de mortalidade é elevada, mesmo para pessoas com boa resposta imune e que tenham tido tratamento adequado (PAIVA, 2006).

## Sintomas

A maior parte dos indivíduos expostos à tuberculose não apresentam sintomas, uma vez que a bactéria pode estar inativa dentro do organismo. Porém, se o sistema imunológico se tornar muito fraco, como no caso de pessoas desnutridas, HIV-positivo ou idosas, a bactéria fica ativada. Dessa forma, sabe-se que por volta de 10% das pessoas infectadas pelo bacilo vão desenvolver a doença em algum momento da vida.

Os principais sintomas da tuberculose são: tosse persistente por mais de quinze dias, em muitos casos com a presença de sangue ou escarro; febre; sudorese no período da noite; redução de peso; dores no peito; e cansaço.

A tuberculose que ocorrer de forma insidiosa é mais comum em crianças e tem manifestações clínicas comuns a várias doenças, como choro, irritação, perda de apetite e de peso de forma involuntária. Pode haver febre moderada, principalmente no período da tarde e pode durar semanas. Em casos de pneumonia tratada com antimicrobianos que não indicam melhora, pode ocorrer suspeita de tuberculose também. Nos casos mais graves pode haver insuficiência respiratória por obstrução traqueobrônquica devido a adenomegalias mediastinais, além da presença de estertores pela consolidação pulmonar e sibilos pela obstrução brônquica (SILVA, 2004).

Já na forma aguda, a tuberculose é bastante grave e pode matar. É bastante comum em pessoas imunodeprimidas, devido a disseminação do bacilo pela via sanguínea. Como principais sintomas há: febre alta, taquicardia, toxemia elevada

e fadiga. O quadro do paciente pode se agravar em poucos dias, ou até horas, havendo grande falta de ar e asfixia. Crianças desnutridas podem apresentar essa forma da doença, também conhecida como *sepsis tuberculosa acutíssima*.

No caso da tuberculose primária, podem surgir diferentes alterações de pele, como eritemas, tubérculos papulonecróticos e líquen escrofuloso; bem como alterações nos olhos, como uveíte, flictenular, ceratoconjuntivite, coriorretinite. Pode ainda ocorrer artralgias tanto localizadas quanto generalizadas, pela hipersensibilidade ao bacilo.

Na tuberculose pós-primária ou secundária a doença apresenta uma gama extensa de sintomas, que tem relação direta com o órgão afetado, sendo o pulmão o órgão mais afetado, além de rins, gânglios, sistema nervoso, pleura e ossos.

Além das manifestações já citadas, temos sintomas respiratórios como tosse, que no início é seca e pode se tornar produtiva com eliminação de pus e muco. Complicações na região da laringe caracterizam a tosse como áspera e peculiar, além de presença de erosões e úlceras nas cordas vocais. Menos de 25 % dos pacientes apresentam escarro e hemoptise, sendo que, em alguns casos esses sintomas são referentes à dilatação dos ramos da artéria brônquica, além de dor torácica que pode ter relação direta com a ventilação.

## Diagnóstico

O diagnóstico clínico da doença é de presunção, uma vez que os sintomas são comuns a outras doenças, porém aliado a exames complementares, mesmo sem análise microscópica, é possível diagnosticar a doença.

### Baciloscopia do escarro

Na maioria dos países com alta prevalência da doença, o diagnóstico é realizado por meio da microscopia do esfregaço, técnica bastante arcaica, que consiste no exame microscópico do catarro ou fluido do pulmão para detectar os bacilos da tuberculose. Porém, a exatidão do teste é questionada, uma vez que apenas em 50% dos casos é exato e sua efetividade é mais baixa ainda em crianças e pessoas com HIV positivo.

A baciloscopia direta é ainda o método principal no diagnóstico da tuberculose, sendo um método simples, rápido, de baixo custo e seguro que confirma a presença do bacilo. Normalmente esse exame é solicitado a pacientes que apresentam tosse

por mais de duas semanas, suspeita clínica ou radiológica e suspeita clínica de tuberculose em sítios extrapulmonares (SILVA, 2004).

### **Radiológico**

A radiografia de tórax ou raio X é um método diagnóstico que auxilia na investigação e diagnóstico da tuberculose.

Alguns achados radiológicos podem apontar para um diagnóstico sugestivo de tuberculose sendo indispensável submetê-los ao exame bacteriológico para se fazer um diagnóstico conclusivo com relação à doença.

O estudo radiológico é importante também na diferenciação de formas de tuberculose e no diagnóstico de outras pneumopatias principalmente em portadores de HIV ou imunossupressão (SILVA, 2004).

### **Prova Tuberculínica (PT)**

A prova tuberculínica é caracterizada pela inoculação intradérmica de um derivado proteico do *M. tuberculosis* para determinar se há resposta imune celular a estes antígenos identificando se o indivíduo está infectado pelo bacilo. É considerado um método adjuvante no diagnóstico, uma vez que só indica a infecção, mas não necessariamente a tuberculose (SILVA, 2004).

### **Xpert MTB/RIF**

Há um teste diagnóstico denominado Xpert MTB/RIF, que foi introduzido no Brasil, e incluído no Sistema Único de Saúde em 2013, que é capaz de diagnosticar a tuberculose e verificar a resistência aos medicamentos através de mutações do gene. O Xpert é composto de um cartucho plástico para processar amostras líquidas, com tampões e reagentes liofilizados de PCR (reação em cadeia de polimerase), uma máquina automática e um *software*, que analisa as amostras em um período de duas horas (LIMA *et al.*, 2017).

Além disso, o equipamento tem um menor risco biológico, quando comparado ao método de microscopia, já que há apenas uma etapa manual que é a adição da solução tampão a amostra. Esse método é preconizado para paciente com suspeita de multirresistência ou com HIV positivo, porém não é indicado para quem já teve a doença, uma vez que a amostra pode conter resíduos do bacilo e indicar um resultado falso-positivo (LIMA *et al.* 2017).



Além dos métodos diagnósticos citados, há outras técnicas para a determinação da doença, porém, pelo alto custo, ausência de provas consistentes quanto à sensibilidade, especificidade e valores preditivos, mais estudos são necessários e elas não devem ser usadas indiscriminadamente, apenas como alternativa, quando os métodos tradicionais não são suficientes

## Tratamento

A tuberculose, apesar de sua gravidade, tem cura em todos os casos novos, desde que seu tratamento obedeça às regras da quimioterapia moderna.

A associação correta de medicamentos, em doses adequadas e durante o tempo indicado, bem como a supervisão dos profissionais de saúde são os fatores decisivos no sucesso do tratamento, evitando a persistência do bacilo e a resistência aos medicamentos.

O tratamento nos casos suspeitos, mesmo sem comprovação bacteriológica, deve iniciar após o tratamento inespecífico, com antibiótico de largo espectro, sem melhora dos sinais e sintomas. Quando iniciado não deve ser interrompido, a não ser que haja mudança no diagnóstico da doença, sendo os serviços de saúde os responsáveis por garantir o diagnóstico e o tratamento adequado.

Sendo que, esse tratamento deve ser realizado em ambulatório, supervisionado e por meio do serviço de saúde que seja mais adequado e indicado ao paciente, com no mínimo três observações semanais em relação ao uso adequado dos medicamentos durante os primeiros dois meses e ao menos uma observação por semana até o seu final do tratamento (SILVA, 2004).

Normalmente, em casos com poucas complicações, o tratamento dura seis meses, com a administração de antibióticos de primeira linha: rifampicina e isoniazida.

Já em casos com maiores complicações o tratamento da tuberculose é realizado por meio de quatro drogas na fase de ataque, durante dois meses de tratamento, com isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol. Já na fase de manutenção, que são os quatro meses subsequentes utilizam-se apenas a rifampicina e isoniazida.

Quando os pacientes se tornam resistentes a esses tipos de antibióticos, é considerado que ele desenvolveu a tuberculose multirresistente. Nesses casos o tratamento é diferenciado e mesmo hoje em dia poucas pessoas têm acesso ao tratamento, uma vez

que pode durar até dois anos, causa graves efeitos colaterais, além de ser caro e ter baixa eficácia. Bedaquilina e delamanida são os mais utilizados para esses casos.

O paciente ainda pode desenvolver a tuberculose ultrarresistente, quando ele desenvolve resistência aos medicamentos de segunda linha utilizados no tratamento da tuberculose multirresistente. A chance de cura nesses casos é de 20% e é utilizado antibiótico de alta resistência denominado linezolida, como parte do tratamento, porém é extremamente caro dificultando o acesso para grande parte das pessoas.

Mesmo nesses casos, o tratamento adequado não envolve a internação do paciente. Só é internado em casos considerados muito graves ou quando a chance de haver abandono do tratamento é alta.

## **Prevenção**

Como prevenção inicial deve-se evitar contato e exposição por muito tempo com pacientes diagnosticados com tuberculose, principalmente em ambientes fechados e pouco ventilados. Além disso, pacientes com diagnóstico confirmado devem utilizar proteção respiratória individual (como máscaras, por exemplo) para reduzir os riscos de contaminar outras pessoas. Além disso, pessoas que sofrem da infecção de forma latente podem progredir para a tuberculose ativa, dessa forma sempre deve haver uma investigação e cuidado em paciente HIV positivo, crianças, pessoas com sistema imunológico comprometido e idosos.

Além disso, há a vacina BCG (bacilo de Calmette-Guérin), que é formulada pela atenuação do bacilo da tuberculose, induzindo resistência ao indivíduo sem transmitir a doença. É administrada por via intradérmica e não há contraindicação absoluta a sua aplicação, podendo apenas em alguns casos ocorrer eczema ou piodermite extensa. Sua aplicação é feita no primeiro mês de vida, trazendo proteção por toda a vida em 80% dos casos.

## **Pneumonia**

A pneumonia é uma doença inflamatória aguda, que pode acometer apenas um ou os dois pulmões, mais precisamente, os tecidos pulmonares, bem como os alvéolos. A doença, normalmente, é causada tanto por vírus, como bactérias e fungos, mas também pode ocorrer pela inalação de substâncias tóxicas.



A doença é uma das que mais mata crianças com menos de cinco anos de idade em todo o mundo, principalmente em países em desenvolvimento. Segundo dados da OMS, há uma estimativa de 1,2 milhão de óbitos decorrentes da doença, número superior ao de mortes provocadas por malária, tuberculose e AIDS somadas, ou seja, a prevenção da doença deve ser prioridade, principalmente em países subdesenvolvidos, como é o caso do Brasil. Além disso, dados do Ministério da Saúde indicam que houve mais de 11 milhões de internações e 475 mil pessoas vieram a óbito devido a doença. Sendo assim, o Ministério da Saúde (MS) tem investido em campanhas de vacinação contra a gripe, principalmente para as pessoas acima de 60 anos, uma vez que estudos do MS indicaram que as vacinas contra o vírus influenza A (H1N1) e a antipneumocócica diminuíram consideravelmente as internações hospitalares por pneumonia

### Causa

A maior parte dos casos de pneumonia é causada por bactérias do tipo *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* e *Moraxella catarrhalis*., porém a pneumonia pode ser causada por vírus (principalmente os da gripe) e mais raramente por fungos, sendo nesse caso bastante agressiva em relação aos outros agentes infecciosos (ALMIRRAL, *et al.* 2007)

Nesse caso, a pneumonia por fungos é mais comum em doentes crônicos e com baixa imunidade, como pacientes com AIDS ou câncer. Além disso, a doença pode ocorrer pela inalação de substâncias nocivas ao pulmão, como produtos químicos ou fumaça (como poluição), neste caso pode ser chamada de pneumonite química.

### Transmissão

A transmissão da doença não acontece de forma tão simples, como no caso de gripes e resfriados, não sendo considerada contagiosa, porém pode ser transmitida através de secreções ou transfusões de sangue. Normalmente ela se desenvolve quando os mecanismos de defesa do corpo estão mais debilitados ou quando há alterações climáticas significativas, que afetam o funcionamento normal dos cílios, que tem papel de filtrar o ar aspirado,

fazendo com que o indivíduo esteja mais exposto aos micro-organismos que causam a doença.

### **Fatores de risco**

Os principais fatores de risco para adquirir a doença são:

- » Tabagismo: o fumo provoca uma reação inflamatória que pode favorecer a entrada dos agentes responsáveis pela pneumonia.
- » Etilismo: o álcool pode interferir no sistema imunológico, reduzindo a capacidade de defesa e facilitando o desenvolvimento da doença.
- » Resfriados e gripes que foram malcuidados.
- » Alterações bruscas no clima (temperatura), principalmente muito frio.
- » Idosos: idade acima de 60 anos.
- » Doenças imunossupressoras: principalmente AIDS e câncer.
- » Indivíduos com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.
- » Doentes acamados, ou com longos períodos de internação hospitalar.
- » Indivíduos em ventilação mecânica.

### **Sintomas**

Os principais sinais e sintomas decorrentes da pneumonia são: febre alta, tosse com escarro, que pode apresentar sangue, falta de ar, dores no peito ao respirar fundo, falta de apetite, fraqueza, dores pelo corpo, mal-estar, sudorese intensa principalmente no período noturno, vômito e náuseas. Pode haver em alguns casos formação de derrame pleural.

No caso de pacientes idosos, ou com doenças imunossupressoras, os sintomas podem ser mais discretos, podendo não haver febre e pouca tosse. Porém, nesses casos é comum ocorrer confusão mental e desorientação.

Já em crianças, elas também podem apresentar sintomas como: respiração acelerada e com ruídos, recusa alimentar e dor abdominal, porém pode haver sintomas isolados, como apenas febre ou somente tosse.

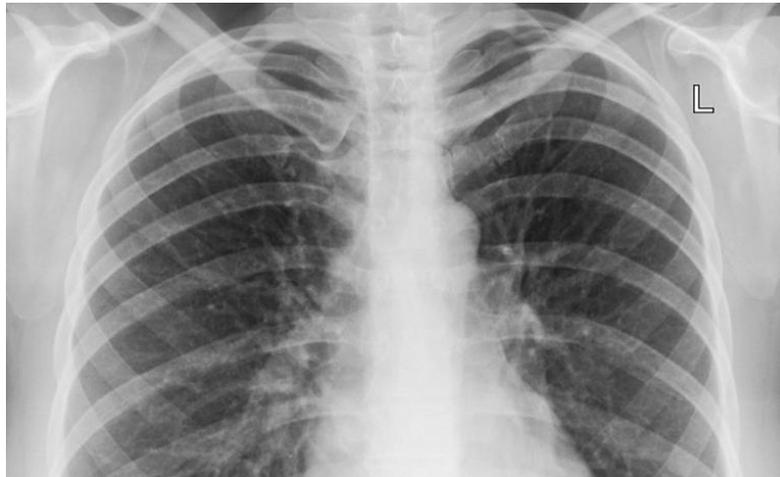


Nos parágrafos acima, vimos um quadro geral de sinais e sintomas da pneumonia, porém cada paciente pode apresentar um conjunto desses sintomas, sendo diferente e variável para cada caso, principalmente de acordo com o estado clínico, tipo de agente causador e idade.

## Diagnóstico

Para o diagnóstico da pneumonia normalmente um exame físico e uma radiografia de tórax são suficientes, uma vez que, é um exame de fácil acesso e de baixo custo, sendo possível verificar secreção dentro dos alvéolos pulmonares através das manchas brancas na imagem do raio X, bem como identificar o tamanho da infecção e sua exata localização.

Figura 3. Raio X de paciente com pneumonia.



Fonte: <https://drauziovarella.uol.com.br/doencas-e-sintomas/pneumonia/>. Acesso em: 7 ago. 2019.

Dependendo de cada caso, o médico pode pedir exames de sangue específicos, uma vez que por meio do hemograma é possível verificar um aumento no número de leucócitos, que são característicos de infecções por bactérias.

Em pacientes muito graves e/ou hospitalizados, normalmente se faz uma investigação mais aprofundada, identificando qual é a bactéria causadora da doença. Essa investigação pode ser feita por meio de hemocultura ou do escarro, podendo haver necessidade de coletar secreções diretamente do pulmão pelo método de broncoscopia. Nesses mesmos casos pode haver necessidade de realizar tomografia computadorizada para uma imagem mais detalhada da região contaminada do pulmão.

## Tratamento

O principal tratamento contra a pneumonia é por meio da administração de antibióticos orais, sendo que há diversos tipos no mercado e sua escolha e dosagem,

depende de cada caso. Os mais utilizados são a amoxicilina com ácido clavulânico, avalox, ceftriaxona, claritromicina, moxifloxacino, dentre outros. Normalmente, o antibiótico deve ser administrado por 7 a 8 dias, porém entre três e quatro dias já é possível observar uma melhora do quadro (MANDELL, *et al.* 2007).

Quando a infecção não apresenta melhora, ou há outros sinais clínicos como dificuldade respiratória, redução da pressão arterial, comprometimento renal, confusão mental, baixa temperatura corporal, bradicardia ou taquicardia, há necessidade de internação hospitalar e administração de antibióticos via venosa. No caso de crianças, a internação é indicada quando têm menos de dois meses de idade, são letárgicos ou apresentam sono excessivo, têm baixos níveis de oxigênio sanguíneo ou se parecem desidratados.

O tratamento deve ser realizado de forma adequada, uma vez que a doença pode causar choque séptico, levando a óbito, principalmente em pessoas imunossuprimidas e idosos.

## Prevenção

As recomendações básicas, são: lavar as mãos com frequência, principalmente quando assoar o nariz, ir ao banheiro, preparar alimentos. Não fumar e evitar aglomerações.

Sempre se vacinar contra a gripe (influenza- H1N1). A vacinação pode ajudar na prevenção de grupos mais susceptíveis à doença, como crianças, idosos e doente imunossuprimidos.

Além disso, a vacina HIB previne a pneumonia causada pela bactéria *Haemophilus influenzae* tipo B, em crianças e a vacina pneumocócica diminui as chances de desenvolver a pneumonia causada pela *Streptococcus pneumoniae*.



No capítulo anterior vimos a etiologia, sintomas, diagnóstico, tratamento e prevenção da tuberculose e da pneumonia, sendo que no caso da tuberculose, o paciente pode apresentar tosse, febre e perda de peso; para o diagnóstico deve ser realizado no mínimo do escarro e radiografia, sendo que o diagnóstico precoce e um tratamento efetivo são primordiais na cessação da transmissão da doença. Já a pneumonia apresenta como principais fatores de risco: o ambiente; o estilo de vida; o estado do paciente e suas comorbidades. Como principais sinais e sintomas o paciente pode relatar febre, dispneia, calafrios, escarro, tosse, mialgia, dor pleurítica e artralgia. O diagnóstico geralmente é realizado por meio de radiografia do tórax, podendo também realizar tomografia computadorizada e o tratamento inicial é baseado em medicação à base de antibióticos.

# CAPÍTULO 2

## Doença do legionário e febre Q

Neste capítulo veremos duas doenças respiratórias infecciosas que são transmitidas por bactérias Gram-negativas: a doença do legionário ou também conhecida como legionelose e a febre Q ou infecção por *Coxiella burnetti*.

### Doença do legionário



A doença do legionário ou legionelose é uma infecção que só foi descoberta em 1976, quando houve um surto de pneumonia durante uma convenção de legionários americanos (veteranos de guerra). No hotel onde estava sendo realizada a convenção, o *ar-condicionado* estava contaminado pelo micro-organismo *Legionella pneumophila*. Após sete dias da convenção, 130 pessoas que compareceram ao evento haviam sido internadas e 25 entraram em óbito. Todos apresentavam sintomas como falta de ar, febre, tosse e dor torácica. Só após alguns meses a origem da doença foi realmente determinada e nome da doença e seu agente causador foram criados para homenagear os legionários que foram vítimas.

### Causa

A doença do legionário é uma infecção considerada bastante grave, causada pela bactéria Gram-negativa *Legionella pneumophila*. A doença não é **contagiosa** e normalmente os doentes a adquirem quando inalam partículas de água que estão contaminadas pela bactéria, causando o que é chamado de pneumonia atípica. Essa pneumonia é bastante grave e acomete principalmente pessoas mais debilitadas como idosos e imunossuprimidos. Em casos menos graves, a bactéria pode provocar sintomas mais brandos, que também é conhecido como doença de Pontiac, sendo semelhante a uma gripe comum.

A descoberta dessa doença e seu agente causador trouxeram modificações bastante significativas com relação aos padrões de higiene, limpeza e segurança dos sistemas de água e ar-condicionado. Porém, ainda há muitos registros da doença em todo o mundo até hoje. O surto mais intenso ocorreu na Espanha com o registro de 450 casos no ano de 2001.

## Transmissão

A doença do legionário não é transmitida de uma pessoa para outra, não havendo necessidade de isolar pacientes internados com a enfermidade. O que causa risco a outras pessoas é estar no mesmo ambiente que uma pessoa infectada, dependendo das condições de limpeza. Além disso, a ingestão de água contaminada, até o momento, parece não apresentar risco de contágio.

Sabe-se que a *Legionella pneumophila* é uma bactéria presente em ambientes aquáticos, porém em fontes naturais há uma baixa concentração de *Legionella*, havendo um baixo risco de contaminação. Já em reservatórios artificiais, principalmente onde a água fica estocada em temperaturas entre 25 e 42° há uma maior concentração das bactérias, favorecendo sua multiplicação.

Locais como sistemas de aquecimento de água, ar-condicionados, chuveiros, banheiras, saunas, piscinas, umidificadores, fontes artificiais e nebulizadores apresentam grande possibilidade de serem criadouros da bactéria. Ou seja, qualquer ambiente ou instrumento que tenha emissão de partículas de água podem ser contaminadas pela bactéria e promover a transmissão da doença.

Apesar das informações mencionadas parecerem preocupantes, o registro da doença é pouco frequente, principalmente ao considerar todas as pessoas que existem no mundo e que são expostas aos locais e situações relatados acima. Estudos recentes indicaram uma taxa de 10 casos por ano para cada 1 milhão de habitantes na Europa (BEAUTÉ, *et al.*, 2013). No Brasil não há dados sobre a epidemiologia da doença.

Além disso, apenas 5% das pessoas infectadas desenvolvem a forma grave da doença, ou seja, 95% das pessoas expostas apresentam apenas sintomas de uma gripe comum (doença de Pontiac).

## Fatores de risco

Como fatores de risco para a doença temos: tabagismo, presença de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica – DPOC, idade acima de 55 anos, alcoolismo, diabetes e pessoas imunossuprimidas.

## Sintomas

A doença dos legionários é considerada uma pneumonia atípica, portanto, os sintomas são bastante semelhantes, sendo que o período de incubação varia entre

2 a 10 dias. A doença inicia de forma branda, com mal-estar, tosse seca, dores de cabeça e muscular, como uma gripe ou resfriado. Ao longo dos dias os sintomas se agravam; a tosse fica mais intensa e pode haver escarro com sangue; febre alta; falta de ar; cansaço; dor torácica; além de sintomas como diarreia, dor abdominal e vômitos (CARRATALA; GARCIA, 2010).

## Diagnóstico

Quanto mais rápido o diagnóstico da doença, melhor será a evolução do quadro do paciente, uma vez que o início precoce do tratamento adequado está claramente associado a uma melhor evolução do quadro.

O nível de conhecimento da doença deve ser alto, por parte do médico, uma vez que essa doença não apresenta identificação nos exames diagnósticos habituais.

Para o diagnóstico conclusivo, há necessidade de realizar pesquisa de antígenos solúveis na urina e cultura das secreções respiratórias, sendo que, esses exames são atípicos para investigação de pneumonia comum, assim o médico precisa considerar a hipótese de legionelose para fazer o diagnóstico correto.

Considerando os exames laboratoriais, o doente pode apresentar problemas renais e hepáticos, elevada quantidade de leucócitos no sangue, além de reduzidas concentrações de sódio no sangue, bem como sangue na urina que só é confirmada por meio de exame, já que não é detectado a olho nu. Normalmente os pacientes com a doença necessitam de internação e o índice de morte está entre 5 a 30% dos casos.

## Tratamento

O tratamento da *Legionella* é realizado mediante administração de antibióticos, que deve ser iniciado imediatamente ao diagnóstico, para que o doente tenha maior chance de cura. Nos casos menos graves, o paciente pode fazer uso de antibióticos por via oral em seu próprio domicílio. Já nos casos mais graves a internação hospitalar normalmente é de extrema necessidade e os antibióticos são administrados por via intravenosa.

Os antibióticos mais utilizados na terapia são o levofloxacino, fluoroquinolona ou a azitromicina, durante 7 a 10 dias. Em casos muito graves ou em doentes imunossuprimidos pode haver necessidade de 21 dias de tratamento.

Para os pacientes com doença de Pontiac, não há necessidade de hospitalização nem de administração de antibióticos, uma vez que, a infecção tem comportamento de virose e desaparece de forma espontânea após alguns dias.

## Prevenção

Não há vacina contra a *Legionella*, porém a instalação de canos de cobre e a utilização de cloro na água diminuem muito a contaminação por *Legionella pneumophila*. Os sistemas de água e ar-condicionado de grandes edifícios (como empresas, shopping e hotéis), devem sempre fazer a limpeza de seus reservatórios e encanamentos, uma vez que os surtos da doença ocorrem por descuido na manutenção desses locais.



A doença de Pontiac, como já citada nos parágrafos acima, é uma infecção bem mais benigna e branda, quando comparada à doença dos legionários, uma vez que o quadro clínico é diferente, apesar da transmissão ser feita pelo mesmo agente causador. A doença tem um período de incubação de até 3 dias e o doente apresenta apenas febre, dor de cabeça, mal-estar, e a doença costuma cessar de forma espontânea.

## Febre Q



Febre Q é uma doença causada por bactéria Gram-negativa, que normalmente infecta caprinos, ovinos e bovinos, além de outros animais como cães, gatos e também o homem. O contágio geralmente ocorre devido à inalação de partículas contaminadas no ar e também através do contato com leite, urina, fezes, muco vaginal ou sêmen de animais que estão infectados.

## Causa

A doença ocorre em todo o mundo e é causada pela bactéria *Coxiella burnetii*, um cocobacilo Gram-negativo, parasita obrigatório intracelular. Bovinos, ovelhas e cabras são os alvos principais, porém outras espécies também podem ser contaminadas. As bactérias são excretadas na urina e fezes dos animais doentes, bem como no leite. Além disso, podem contaminar fetos, uma vez que conseguem atravessar para os fluidos amniótico e placenta, durante a gestação. Essas bactérias são muito resistentes ao calor, a ambientes secos e produtos de limpeza como desinfetante e sabão, conseguindo sobreviver por muito tempo.

Nos humanos, a infecção geralmente ocorre pela inalação dessas bactérias, por meio de poeira contaminada presente em placenta já seca, fluidos provenientes de nascimento e dejetos de animais contaminados. Há ainda a possibilidade de contrair a doença por meio de picadas de carrapatos e consumo de leite e derivados não pasteurizados, porém esse tipo de contaminação é bastante raro, assim como a transmissão de humano para humano. Pessoas que têm contato direto com animais (normalmente trabalhadores rurais) apresentam maior chance de contrair a doença, uma vez que, poucos organismos (menos de 10) já provocam a infecção. Dessa forma, a *Coxiella burnetti* é considerada uma das bactérias mais infecciosas dentre as conhecidas, sendo um agente em potencial no caso de uma guerra biológica.

### **Sinais e sintomas**

O período de incubação, em média, é de duas a três semanas (variando entre 9 e 28 dias) sendo normalmente assintomática, porém alguns pacientes podem apresentar febre alta; dores de cabeça; mal-estar; dores musculares; sudorese e calafrios; tosse seca; dor abdominal, dor no peito, vômitos, náuseas e diarreia. Sintomas respiratórios podem ocorrer, principalmente em idosos. Além disso, pode ainda ocorrer comprometimento hepático, assemelhando-se à hepatite viral.

No caso de febre Q crônica, pode ocorrer manifestação após anos da infecção inicial, com hepatite crônica. Pode ainda ocorrer endocardite, que é bastante semelhante à endocardite bacteriana subaguda, com comprometimento da valva aórtica. Hepatomegalia, esplenomegalia, embolia arterial e cianose de extremidades também são sintomas possíveis.

A febre Q é fatal em apenas 1% dos pacientes, quando não há tratamento, porém, a mortalidade é mais alta quando há presença de endocardite. Além disso, em pacientes com comprometimento neurológico pode haver sequelas permanentes.

### **Epidemiologia**

Em relação aos trabalhadores rurais, sabe-se que entre 18 a 37% produzem anticorpos contra a *Coxiella*, sendo que, grande parte dos pacientes contaminados se curam espontaneamente.

## Diagnóstico

Os sintomas da febre Q não ajudam imediatamente a determinar o diagnóstico, uma vez que o início da doença é parecido ao de muitas infecções como gripe e pneumonia. Sendo assim, o médico ser informado sobre o contato do paciente com animais é importante para fechar o diagnóstico.

É comum realizar teste de imunofluorescência ou PCR dos tecidos infectados, bem como, sorologia de fase aguda e convalescência. Pacientes com sintomas respiratórios necessitam de radiografia de tórax; que indicam atelectasia, acometimento pleural e consolidação lobar. A imagem de raio X pode assemelhar à pneumonia bacteriana, mas histologicamente se parece mais à psitacose e com pneumonias virais.

Na fase aguda da doença, o hemograma pode indicar uma contagem elevada de leucócitos. Níveis de fosfatase alcalina, alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) estão ligeiramente elevados de duas a três vezes o normal em casos típicos. Quando obtido, o material de biopsia hepática mostra alterações granulomatosas difusas.

## Tratamento

Para o tratamento de primeira linha, a doxiciclina é recomendada para pessoas com mais de 8 anos quando há suspeita da doença, por um período de pelo menos uma semana. Dessa forma, é possível conter o desenvolvimento da doença crônica ou qualquer tipo de complicação, que apresentam maior resistência ao tratamento. Analgésicos, antitussígenos e antipiréticos também podem ser utilizados.

Nos casos crônicos e endocardites é combinado a doxiciclina com a hidroxicloroquina, durante um ano e meio ou doxiciclina com fluorquinolona por um período de 3 a 4 anos. Pode haver necessidade de intervenção cirúrgica dependendo das complicações decorrentes da doença.

## Prevenção

É recomendado consumir apenas leite pasteurizado e usar roupas e luvas que protejam os trabalhadores no contato com os animais.

As vacinas são eficazes e, na Austrália, onde a vacina contra a febre Q está disponível comercialmente, recomenda-se a vacinação para proteger as pessoas com risco ocupacional (açougueiros, trabalhadores da indústria de laticínios, agricultores, pastores, classificadores de lã, fazendeiros).

Triagem da pré-vacinação com testes cutâneos e sanguíneos devem ser feitos para identificar a imunidade preexistente à febre Q porque vacinar as pessoas que já têm imunidade pode causar reações locais graves.



No capítulo anterior vimos a etiologia, sintomas, diagnóstico, tratamento e prevenção da doença do legionário e da febre Q. Na legionelose, a doença é contraída por meio de inalação de partículas de água contaminada, com presença de tosse, falta de ar, febre, calafrios, dor torácica, dores de cabeça e abdominal, náuseas, diarreia e vômitos. Para o diagnóstico ser conclusivo há necessidade de exame laboratorial específico e para o tratamento administração de antibióticos. Já a febre Q é adquirida pela inalação de poeira contaminados pelo bacilo ou pelo contato com leite, fezes e urina de animais infectados. Os sinais e sintomas são semelhantes aos de uma infecção aguda e o tratamento inicial é realizado por meio de antibióticos.

# CAPÍTULO 3

## Rubéola e outras doenças respiratórias infecciosas

Neste capítulo, veremos as características da rubéola, bronquite, sinusite, rinite, resfriado e da gripe.

### Rubéola



A rubéola é uma enfermidade aguda, muito contagiosa, disseminada pelo vírus do gênero *Rubivirus* e da família *Togaviridae*, sendo conhecida também como “Sarampo Alemão”. A principal doença que o vírus pode causar é a Síndrome da Rubéola Congênita (SRC), que pode infectar o feto ou o bebê recém-nascido, cujas mães tiveram contato com o vírus, durante a gravidez, sendo que a doença pode levar ao aborto, ou a criança pode vir ao mundo já morta, ou ainda causar malformações como problemas cardíacos, surdez e lesões nos olhos.

### Causas

A rubéola é causada pelo vírus togavírus, que é o único membro do gênero *Rubivirus*, sendo que os humanos são o único hospedeiro natural. O vírus apresenta genoma constituído de ácido ribonucleico (RNA) com apenas um tipo de antigênico.

### Sintomas

Os sintomas da rubéola ocorrem após um período de incubação de pelo menos 15 dias, com o aparecimento de febre baixa, linfadenopatia retroauricular, occipital e cervical, acompanhado de exantema maculopapular que aparece inicialmente na face e depois avança para todo o corpo. Além disso, o doente pode apresentar dores de cabeça e garganta, conjuntivite, tosse e coriza.

A rubéola não é uma doença grave, porém quando ocorre na forma congênita pode acarretar sequelas no feto como má formação cardíaca, surdez, glaucoma, catarata e até retardo no crescimento.

## Transmissão

A transmissão ocorre, na maioria dos casos, através da emissão de gotículas das secreções respiratórias das pessoas contaminadas, como tossir, respirar ou falar, sendo muito raro a contágio por meio de objetos contaminados por sangue, fezes, urina ou qualquer secreção de um paciente. Já a rubéola congênita ocorre quando uma mulher grávida adquire a doença e a transmite para o feto pela placenta.

O período médio de incubação da doença é de 17 dias, variando entre 14 e 21 dias e o período de transmissibilidade é de 5 a 7 dias antes e depois do início do exantema.

## Diagnóstico

Para o diagnóstico há exames específicos que conseguem confirmar ou excluir a doença.

### Diagnóstico diferencial

Para a confirmação da doença, devido à presença dos exantemas, é necessário realizar o diagnóstico diferencial não só para a rubéola, como também para o sarampo, dengue, dentre outros além de síndromes congênicas como citomegalovírus, toxoplasmose e mononucleose.

### Diagnóstico laboratorial

A sorologia (isolamento viral) e a Reação em Cadeia da Polimerase, também conhecida como PCR são de extrema necessidade para a confirmação do diagnóstico. Por meio dessas técnicas é possível detectar aumento de anticorpos IgG na fase convalescente da doença, quando comparada com a fase aguda; e no caso da própria fase aguda presença de anticorpos IgM.

## Tratamento

A rubéola não apresenta tratamento específico, dessa forma, a terapêutica será adequada a partir dos sintomas apresentados pelo paciente.

## Prevenção

A imunidade a doença ocorre pela própria infecção natural, que se desenvolve nas primeiras semanas após a infecção, com a presença de anticorpos contra o vírus a partir da quarta semana; ou por vacinação, sendo ambas duradouras por toda a vida.

Crianças, cujas mães são imunes ao vírus, também apresentam anticorpos até nove meses após o nascimento, havendo necessidade de serem vacinadas posteriormente. No Brasil, as crianças devem tomar a vacina tríplice viral com um ano de idade, que protege não só contra a rubéola, mas também contra sarampo e caxumba e uma segunda dose, quando atingirem entre quatro e seis anos.

Caso isso não ocorra, posteriormente homens e mulheres devem tomar a vacina, principalmente mulheres que não tiveram contato com a doença. Gestantes não podem ser vacinadas. Após a vacinação mulheres em idade fértil devem evitar ficarem grávidas por pelo menos um mês.

As vacinas contra a rubéola apresentam eficácia de 97% na prevenção da doença, mesmo quando são aplicadas uma única vez, sendo, dessa forma, o melhor método preventivo contra a doença.

## Outras doenças respiratórias infecciosas

### Bronquite



A bronquite é a inflamação nos brônquios que, diferentemente da asma, pode ser causada por vírus e bactérias, com possibilidade de ser totalmente tratada, sendo seu quadro reversível. Quando inflamados, os brônquios ficam estreitos, assim como, os músculos ao redor deles havendo aumento na produção de muco. A bronquite pode ser classificada como aguda e crônica e essa diferença consiste no tempo de duração da doença e agravamento das crises respiratórias.

#### Bronquite aguda

#### Causas

A bronquite aguda é uma das doenças mais comuns que acometem adultos. Pode ser provocada por bactéria, mas os vírus são os principais causadores, dentre eles o coronavírus, rinovírus, vírus sinciciais respiratórios e adenovírus são os mais comuns. Geralmente as crises duram até duas semanas.

#### Sintomas

Os sintomas da bronquite aguda são consequência da inflamação aguda da parede dos brônquios, com presença de tosse seca inicialmente, evoluindo para tosse com

secreção associada ou não com queimação na região do tórax. Geralmente a infecção desaparece após alguns dias, porém a regeneração da parede brônquica pode durar várias semanas. A inflamação pode piorar na presença de poluição, fumaça, poeira e cigarro, havendo necessidade de tratamento adequado para não evoluir para uma pneumonia.

### **Fatores de risco**

O principal fator de risco para o desenvolvimento da bronquite aguda é a exposição à vírus e bactérias, bem como a estação climática. Nos meses de inverno há aumento do número de pacientes expostos a contatos próximos que estão doentes com infecção respiratória.

### **Diagnóstico**

Para o diagnóstico da doença normalmente é realizado o exame clínico, bem como outros exames complementares que na verdade excluem outros diagnósticos, como o teste de função pulmonar (que é mais utilizado para asma, porém no caso de bronquite aguda o exame indicará melhora com o tempo); radiografia (que pode ser útil para descartar pneumonia quando há febre) e teste de proteína C-reativa (caso sejam prescritos antibióticos no tratamento).

### **Tratamento**

Para pacientes que apresentam poucos sintomas e que não prejudicam a saúde, a melhor estratégia talvez seja não administrar tratamento. Já em casos com sintomas significativos, medicamentos para reduzir a tosse, incluem antitussígenos, ou se houver sibilância, broncodilatadores. Antibióticos, mucolíticos e corticosteroides não apresentam sucesso significativo no tratamento de bronquite aguda, principalmente se o agente causador for um vírus. No caso de febre, antipiréticos ajudam no bem-estar do doente.

### **Prevenção**

Como prevenção recomenda-se pacientes fumantes a deixar de lado o hábito de fumar. Além disso, há evidências de que o uso de vitaminas A e D poderia reduzir o risco de bronquite aguda e outras infecções respiratórias (CHEN *et al.*, 2008; GINDE *et al.* 2017; MARTINEAU *et al.* 2017).

## Bronquite crônica

### Causas

A bronquite crônica é caracterizada pelo excesso de muco que os brônquios secretam. É uma infecção que pode aparecer ao longo da vida da pessoa, num período de pelo menos três meses ao ano, por dois anos seguidos. As crises não cessam e sempre pioram logo pela manhã.

Devido a uma longa exposição ao cigarro e à poluição, a mucosa dos brônquios apresenta uma modificação, com desequilíbrio da produção de muco, desencadeando a uma inflamação nos bronquíolos acarretando a uma estenose, com redução no fluxo de ar. Quando isso ocorre, há uma hipertrofia glandular, desencadeando uma inflamação e maior produção de muco, causando uma estenose nos brônquios, com conseqüente diminuição do fluxo de ar.

### Sintomas

Os sintomas da bronquite crônica são semelhantes ao da bronquite aguda: tosse com expectoração (secreção); cianose; presença de sibilos; dispneia; inchaço nos membros inferiores em decorrência de esforço cardiovascular e algumas vezes febre, quando há infecção.

### Diagnóstico

O diagnóstico é realizado por meio do histórico, do quadro clínico do paciente e do exame físico.

A radiografia do tórax, pode evidenciar alterações apresentadas no quadro de bronquite crônica, além de poder ter papel na exclusão de outras doenças respiratórias. O exame de sangue pode ajudar na classificação da gravidade do caso, assim como a realização de uma espirometria.

### Tratamento

O objetivo do tratamento é reduzir a inflamação dos brônquios e bronquíolos, eliminando os fatores que pioram o quadro, como tabaco e substâncias tóxicas.

Alguns pacientes apresentam boa resposta ao tratamento com corticoides, mostrando melhora no quadro clínico e dos sintomas. Os broncodilatadores também podem ser administrados desobstruindo as vias aéreas e reduzindo

a dispneia e os sibilos; assim como os antibióticos que ajudam quando há um processo infeccioso dos brônquios. Reabilitação pulmonar, principalmente com a execução de exercícios respiratórios também podem ser benéficos.

### Prevenção

Em 80% dos casos de bronquite crônica, a causa é decorrente ao tabagismo, dessa forma parar de fumar é a melhor maneira de prevenir a doença. Além disso, a vacinação contra a gripe também é importante, uma vez que esta pode piorar a condição física do doente.



Como diferenciar asma de bronquite?

As crises de asma são provocadas quando as vias aéreas se fecham devido à inflamação, porém a crise é apenas passageira e a pessoa não sente mais nenhum mal-estar, sendo a asma reversível. Já quando há presença de tosse, secreção, e estes sintomas permanecem por mais de três meses, por um período de dois anos, é considerado bronquite.

### Sinusite



A sinusite é uma doença inflamatória que abrange as mucosas dos seios da face, que são cavidades presentes na região do nariz. Essas cavidades têm comunicação com as fossas nasais através de pequenos canais, que quando são obstruídos, acumulam muco fazendo com que haja um inchaço da mucosa dos seios, causando um processo inflamatório.

As causas mais comuns desse processo inflamatório são infecção por bactérias ou vírus, baixa umidade do ar; desvio de septo e processos alérgicos. A sinusite pode ser caracterizada como aguda ou crônica.

### Sinusite aguda

#### Causas

A sinusite aguda ou rinossinusite aguda é uma inflamação do revestimento da mucosa da cavidade nasal e dos seios paranasais, a qual apresenta sintomas somente por um período de até quatro semanas, sendo causado mais comumente por vírus, mas também podendo ser por bactéria.

Um episódio de sinusite viral raramente progride para sinusite bacteriana aguda, porém, em casos como esse, as bactérias mais comuns são *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*.

### Sintomas

Como a infecção é normalmente viral, há presença de dor, “peso” e pressão na região da cabeça, bem como dor na região dos seios no rosto. Há secreção e obstrução nasal, prejudicando as vias respiratórias. Alguns pacientes também podem relatar fadiga e febre.

### Diagnóstico

O diagnóstico se baseia no exame físico e na história clínica. Normalmente não é preciso realizar exames suplementares, a não ser que haja outros sinais e sintomas diferente do que é comum na literatura. No geral, o diagnóstico é realizado na presunção, uma vez que raramente há complicações, principalmente em adultos; quando elas ocorrem acometem mais crianças.

Uma avaliação minuciosa da cabeça e do pescoço é importante para detectar a presença de sensibilidade facial durante palpação, além de secreções ou exsudato faríngeo pós-nasal, derrame do ouvido médio e dentição maxilar sensível.

Com relação aos exames de laboratório, a cultura pode auxiliar na escolha do antibiótico, dependendo do caso e do quadro clínico do paciente.

Dos tipos de cultura disponíveis, a endoscópica do seio nasal apresenta menos dor, quando comparada a punção dos seios nasais, sendo que ambos apresentam boa correlação na presença de purulência dentro da via de drenagem dos seios nasais.

Culturas realizadas na cavidade nasal ou nasofaríngea, não são as mais indicadas, uma vez que, não apresentam relação com o agente causador da moléstia.

Geralmente radiografias não são indicadas para o diagnóstico de sinusite, pois não indicam diferença entre o patógeno viral ou bacteriano. Porém, em casos que apresentam complicações, como infecção intracraniana; ou em casos de sinusite aguda recorrente ou crônica exames radiográficos podem ser realizados, auxiliando na confirmação ou exclusão do diagnóstico.

## Tratamento

Os objetivos do tratamento são: reduzir os sintomas, acabar com a infecção e impedir que complicações ocorram. Quando a sinusite é de causa viral aguda, antibióticos não são indicados e o tratamento é principalmente sintomático, uma vez que a doença regride em menos de dez dias, e os sintomas começam a diminuir a partir do quinto dia. Dependendo dos sintomas, podem ser administrados medicamentos sem a necessidade de receita, sendo que descanso e hidratação também são indicados. Para casos de sinusite bacteriana aguda não há protocolo definido na literatura, porém, terapia sintomática, com ou sem administração de antibióticos, é abordagem mais aceitável no tratamento.

## Prevenção

Na prevenção da sinusite aguda recomenda-se lavar as mãos com sabonete ou produtos à base de álcool, especialmente quando em contato com pessoas doentes. Exposição a fatores irritantes ambientais, como fumaça de cigarro, poluentes e alérgenos, deve ser evitada sempre que possível. Infecções virais do trato respiratório superior devem ser tratadas imediatamente, pois muitas vezes podem progredir para sinusite bacteriana aguda.

## Sinusite crônica

A sinusite crônica é caracterizada como a inflamação dos seios paranasais com duração maior do que doze semanas.

## Causas

Com relação à sinusite crônica, há uma dificuldade em avaliar o quadro clínico do paciente, uma vez que, a doença pode apresentar diversas causas diferentes. Dentre as várias causas descritas na literatura, admite-se que a principal causa da moléstia seja uma variação anatômica do complexo ostiomeatal (um caminho de drenagem dos seios nasais), que causa uma obstrução, prejudicando a drenagem do muco do seio paranasal.

Além disso, há outros fatores que prejudicam o transporte mucociliar. Dentre elas, podemos citar fatores fisiológicos e genéticos, como presença de alguma doença concomitante – fibrose cística, ou ainda problemas com a motilidade ciliar – discinesia ciliar primária; fatores de formação (como, desvio do septo, estruturas ósseas anormais, conchas bolhosas, anormalidades na face e corpos estranhos); e fatores ambientais e externos, como o uso do tabaco, trauma ou cicatrização.

Outros estudos paralelos, verificaram a etiologia subjacente da inflamação, como alergias, poluição e até mesmo infecções. Algumas hipóteses indicam que esses fatores promovem uma inflamação local, produzindo edema na superfície mucosa do complexo ostiomeatal, havendo obstrução das vias do seio paranasal modificando a depuração do muco através dos cílios. Com isso, há acúmulo e espessamento das secreções, que são sítios ideais para a propagação de fungos, bactérias e outros microrganismos, que talvez tenham papel importante na inflamação, papel esse que ainda não está claramente definido.

Além desses mecanismos etiológicos, pessoas imunodeprimidas podem apresentar o mesmo quadro, a partir de infecções recorrentes e persistentes.

### **Sintomas**

O quadro clínico do paciente não varia, independentemente da idade ou gênero, sendo que os principais sinais e sintomas decorrentes da doença podem ser classificados com primários e secundários. No caso dos primários, temos: pressão e dor na face; secreção e obstrução nasal, hiposmia, anosmia, rinorreia, gotejamento pós-nasal sem cor, mal-estar e no exame físico presença de prurido. Já para os secundários, pacientes relatam halitose, dores de dente e ouvido, dores de cabeça, febre, tosse, cansaço e pressão nos ouvidos.

Para a determinação do diagnóstico há necessidade de haver ao menos dois sintomas principais ou um principal e dois sintomas secundários, com uma duração mínima de três meses.

### **Fatores de risco**

Os principais fatores de risco para desenvolvimento da doença são: hiper-reatividade das vias aéreas, disfunção ciliar, sensibilidade à aspirina, desvios do septo graves, deformidade da concha bolhosa, cornetos médios curvados paradoxalmente, cirurgia prévia dos seios da face, corpos estranhos, anormalidades craniofaciais, rinite alérgica, imunodeficiência, tabagismo, cirurgia dos seios nasais, asma.

### **Diagnóstico**

O diagnóstico inicial para investigação da doença é especificamente clínico, uma vez que cada paciente precisa de um tratamento adequado e específico a sua situação. Porém, o início do tratamento pode demorar até o diagnóstico ser conclusivo.

Associado ao diagnóstico, a história clínica e pregressa do paciente também deve ser investigada, como: quais são os sintomas iniciais e persistentes; quais são os fatores

que aliviam ou pioram o quadro clínico; se já houve alguma cirurgia nasal anterior; quais os medicamentos utilizados e tratamentos anteriores. Além disso, é preciso verificar se há a existência de sintomas adicionais característicos de rinite alérgica como presença de prurido persistente, espirros, secreção de cor clara, congestão, ou até mesmo sintomas de asma.

Já no exame físico, a região da testa e adjacências pode acarretar a dor, se estiverem comprometidas, porém, esses sintomas não são relatados por todos os doentes, sendo até mais comuns na sinusite aguda do que na crônica.

Além do exame físico, alguns outros exames são necessários para complementar o diagnóstico, dentre eles a rinoscopia é parte inicial do próprio exame físico, podendo ser realizada no próprio consultório ou unidade básica de saúde, através do espéculo nasal com fonte luminosa. Por esse exame é possível detectar pus não só na cavidade nasal como na região orofaríngea posterior. Modificações na própria estrutura nasofaríngea e presença de pólipos também podem ser encontrados. Outro exame diagnóstico é a endoscopia nasal, que permite visualizar de forma direta a cavidade nasal inteira e as vias de saída dos seios nasais. A tomografia computadorizada pode ser uma ferramenta diagnóstica.

### **Tratamento**

A sinusite crônica pode ser diferenciada em 2 subtipos: com presença ou não de pólipos. Sendo que, cada um apresenta protocolos de tratamento que podem variar um pouco.

Um dos princípios prioritários do tratamento é determinar se há causas subjacentes e variáveis que possam confundir o próprio diagnóstico, como a presença de uma rinite alérgica e tratá-las concomitantemente; ou seja, não há um protocolo exclusivo de tratamento, sendo que seu embasamento é na administração dos fármacos para sinusite aguda associados à corticosteroides ou outros medicamentos para diminuir a inflamação.

Mesmo após o tratamento, o paciente que ainda apresentar evidências de inflamação dos seios paranasais e persistência dos sintomas é sério candidato à cirurgia endoscópica dos seios paranasais. O procedimento tem por objetivo restabelecer a ventilação sinusal e a drenagem, por meio do aumento nas aberturas e vias de passagem nos seios nasais, promovendo uma melhora ventilatória de todo o complexo ostiomeatal.

## Prevenção

Não há prevenções primárias, apenas secundárias com relação à doença, que requer principalmente que o paciente evite as exacerbações agudas mediante um tratamento máximo. Muitos pacientes também se beneficiam de irrigações nasais com soro fisiológico 2 a 3 vezes ao dia, visando prevenir a estase secretora. Pode ser que seja necessária uma terapia de manutenção com outros medicamentos tópicos, como nebulização nasal de corticosteroides na doença polipoide. O manejo de outros fatores de risco, incluindo a rinite alérgica e o tabagismo, pode ser benéfico.

## Rinite alérgica



A rinite alérgica é uma doença comum que afeta até 30% dos adultos e até 40% das crianças em países industrializados de todo o mundo e aproximadamente 80% dos indivíduos diagnosticados com rinite desenvolvem os sintomas antes dos 20 anos.

É caracterizada por uma inflamação comum da mucosa nasal, porém bastante subestimada pelas pessoas, sendo mediada por uma resposta inflamatória considerada até mesmo exagerada, com associação da imunoglobulina E (IgE) com alérgenos que não necessariamente são agressivos ao organismo, tanto em locais externos quanto internos. As pessoas que apresentam essa condição alérgica reagem a uma substância que para outra pessoa não provocaria nenhum incômodo.

## Causas

A rinite alérgica não pode ser explicada com facilidade pela presença de uma única variável genética ou ambiental. As crises mais comuns são quando o alérgico entra em contato com: pólen, pelo de animal ou mofo, a poeira é o principal, pois nela são encontrados os ácaros, que provocam reação alérgica.

Porém, é provável que vários genes, em combinação com essas variáveis ambientais, sejam responsáveis pelas manifestações clínicas de rinite alérgica. Distúrbios atípicos têm sido associados nos cromossomos 2, 5, 6, 7, 11, 13, 16 e 20, sugerindo que a história familiar representa um importante fator de risco para o desenvolvimento dessa doença.

Com relação à prevalência sabe-se que o risco de desenvolvimento de doença atópica, quando não há histórico parental, é em torno de 13%. Já quando um dos pais ou irmãos apresentam a doença, o risco aumenta para 29%, e chega a 47% se

ambos os pais têm distúrbios atípicos. No caso de ambos os pais apresentarem o mesmo tipo de manifestação atópica o risco é de 72%, sendo que a prevalência de rinite alérgica vem aumentando cada vez mais no mundo.

Acredita-se, apesar de não haver comprovação científica, que uma exposição imprópria logo nos primeiros anos de vida, tanto a animais, como a locais com alta concentração de organismos pode desencadear um processo de rinite alérgica, ou seja, talvez a falta de higiene associada a mais algum outro fator, pode ser responsável pelo quadro alérgico.

Alterações na composição das bactérias intestinais (microflora) também podem desencadear o processo alérgico, ou seja, supõem-se que o microbioma presente no intestino possa apresentar modificações devido ao estilo de vida que a pessoa tem, como uso de medicamentos antibióticos ou até mesmo tipo de alimentação.

### **Fisiopatologia**

Nas pessoas aptas a desenvolver alergia, a exposição a um grande número de alérgenos no meio em que se vive, provoca sensibilização alérgica, que nada mais é do que a produção de imunoglobulina E (IgE) específica para destruir essas proteínas. Este processo é desencadeado devido à ligação do alérgeno com as células apresentadoras de antígeno, como por exemplo as células dendríticas presentes na mucosa nasal, capazes de processar o alérgeno capturado e o apresentarem para as células T. Esse mecanismo resulta na produção da IgE específica para o alérgeno, que se liga aos receptores de IgE de alta afinidade presentes na superfície dos mastócitos na mucosa nasal.

A reexposição ao alérgeno em quantidades satisfatórias para originar a ligação cruzada entre o alérgeno e as moléculas de IgE adjacentes, quando os mastócitos foram sensibilizados para alérgenos específicos, induzirá à degranulação do mastócito e à introdução de vários episódios pró-inflamatórios, como a infiltração celular inflamatória e a produção de interleucinas. Os resultados do acionamento do mastócito podem ser divididos em dois processos diferentes designados de respostas de fase inicial e tardia.

A fase inicial se inicia poucos minutos após a exposição ao alérgeno e transcorre, sobretudo, devido a liberação pelo mastócito de mediadores antecipadamente formados, como heparina, quininas, quimase, triptase e histamina. Outros mediadores que são produzidos ligeiramente são as interleucinas e os cisteinil-leucotrienos (CisLTs). Clinicamente, essa reação promove a estimulação de

glândulas mucosas causando rinorreia, espirros, coceira, inflamação da mucosa e sinusoides, além de obstrução nasal.

No período entre quatro e oito horas, os episódios da fase inicial culminam no recrutamento e na migração de outras células inflamatórias para a mucosa nasal, incluindo macrófagos, linfócitos e eosinófilos. Essas células são acionadas e permitem que seus mediadores fiquem no meio, garantindo a manutenção do processo inflamatório. Os sintomas decorrentes da resposta na fase tardia se diferenciam por haver menos espirros e coceira quando comparado à fase inicial, porém há mais produção de muco e congestão.

### **Sintomas**

Os sintomas mais comuns devido à rinite, são espirros, prurido no nariz e congestão nasal, sendo que este último, na maioria das vezes é considerado pior sintoma. Pode ocorrer ainda outras manifestações clínicas como coceira nos ouvidos, olhos, palato, e garganta, além de sintomas nos olhos como lacrimejamento, vermelhidão e até edema.

### **Fatores de risco**

Os fatores de risco para rinite alérgica incluem: história familiar de atopia; idade inferior a 20 anos; estilo de vida; exposição imprópria a animais e locais com presença de microrganismos logo nos primeiros anos de vida.

### **Diagnóstico**

Há necessidade de exame físico do nariz. Os resultados podem indicar edema da mucosa nasal e dos cornetos, muco incolor e/ou palidez da prega e mucosa nasal. O exame físico pode determinar ainda, olheiras alérgicas com descoloração azulada na região infraorbital, secreção ocular mucoide, hiperemia conjuntival e em raríssimos casos, linhas de Dennie-Morga, que são pregas localizadas sob a região das pálpebras inferiores.

Outro exame diagnóstico é um teste de farmacoterapia dirigido por sintomas com uso de anti-histamínicos orais ou intranasais, ou corticosteroides intranasais, que pode ser um método eficiente para determinar o diagnóstico. Este teste farmacoterapêutico, quando realizado com corticosteroide intranasal é indicado até como tratamento de primeira escolha no caso de rinite moderada ou grave, principalmente se houver obstrução nasal.

Uma resposta satisfatória à medicação selecionada deve ser analisada após um mês de terapia, sendo que o paciente deve relatar melhora dos sintomas, uma vez que eles são subjetivos, além de melhora da qualidade de vida para assim garantir que houve resposta adequada ao tratamento ou se há necessidade de novas investigações. Para avaliar a resposta à terapia questionários de qualidade de vida validados especificamente para rinite alérgica podem ser implementados.

Outro auxílio diagnóstico é o teste de alergia cutâneo por puntura (ou prick tes) ou *in vitro*, que ajuda na determinação da reatividade da IgE específica, sendo recomendável caso haja uma resposta imprópria ou insuficiente ao teste terapêutico.

### **Tratamento**

O tratamento tem por objetivo melhorar ou cessar os sintomas, dessa forma, pode haver a necessidade de instaurar medidas que evitem a exposição a alérgenos, imunoterapia, farmacoterapia, ou ainda a combinação de uma ou mais medidas. O médico deve investigar todos os sintomas para que o tratamento escolhido integre todas as regiões afetadas, uma vez que não se deve ignorar sintomas que não são referentes ao nariz, mas que estão relacionadas à rinite e pioram a qualidade de vida do paciente. Outro princípio básico do tratamento é evitar alérgenos que promovam piora do quadro, desde que as medidas para tal sejam pertinentes.

Após o início do tratamento medicamentoso, deve-se ter um acompanhamento constante e a medicação deve ser ajustada caso haja necessidade, uma vez que a dosagem precise ser modificada ou que possa haver efeitos colaterais.

Os medicamentos mais utilizados na terapia são os corticosteroides intranasais, uma vez que são os mais eficazes para tratamento da rinite. Porém, para alguns pacientes é recomendado outros tipos como anti-histamínicos ou antagonistas do receptor de leucotrieno antes da administração de corticosteroides intranasais.

### **Prevenção**

Para a prevenção primária da rinite, recomenda-se a cessação do tabagismo de mães fumantes, amamentação exclusiva durante os primeiros três meses de vida da criança e alimentar bebês com alimentos sólidos somente após o sexto mês de vida.

Já na prevenção secundária, recomenda-se evitar alérgenos reconhecidamente ou suspeitos de provocar sintomas de rinite, podendo minimizar ou aliviar totalmente os sintomas e reduzir o uso da medicação, ou seja, evitar ter tapetes e carpetes em casa,

pois acumulam poeira; manter os ambientes bem arejados; usar produtos ou objetos antialérgicos.

A rinite não tratada aumenta a ocorrência de sinusites e otites.

## Resfriado



Resfriado é conceituado como uma inflamação aguda da mucosa do trato respiratório superior que pode acometer de forma independente ou concomitantemente o nariz, os seios nasais, a garganta e a laringe, podendo ocasionalmente acometer o trato respiratório inferior. O quadro clínico geralmente caracteriza-se por uma gama variável de sintomas, uma vez que a doença tem relação direta com o agente causador e com o indivíduo acometido.

## Causas

Grande parte dos resfriados comuns (em torno de 50%) é causado pelo rinovírus. Além dele, o coronavírus, o metapneumovírus, a influenza, o vírus sincicial respiratório e o vírus da parainfluenza, também são patógenos causadores do resfriado. Normalmente, nenhum agente infeccioso é determinado.

Pode ocorrer reinfecção devido a uma nova exposição ao mesmo tipo viral, porém, nesses casos, a doença costuma ser mais branda durando menos tempo. Pode haver ainda uma relação do resfriado comum com outros agentes como o adenovírus, e o enterovírus, quando isso ocorrer há comprometimento da faringe, além de infecções no trato respiratório inferior. Além disso, as bactérias *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* e *Haemophilus influenzae* podem ter relação ao resfriado comum, já que estão presentes no trato respiratório. Porém, essa relação não tem alusões no que se refere à antibioticoterapia para o resfriado comum típico.

Os agentes causadores do resfriado adentram o corpo através do nariz, boca e olhos. A contaminação pode ocorrer simplesmente pelo contato físico ou ar. Crianças e pessoas imunodeprimidas são mais suscetíveis à infecção podendo contrair resfriado.

Uma das vias de contaminação mais comum é levar a mão contaminada ao rosto ou ainda há possibilidade de os vírus chegarem até essas mucosas, pelas gotículas invisíveis que estão suspensas no ar, após a pessoa que está resfriada tossir, espirar ou falar.

## Epidemiologia

Quanto à incidência da doença, não há ligação significativa em relação ao gênero ou etnia. Grande parte dos casos de resfriado acontecem nos períodos mais frios, principalmente no inverno. Porém, supõe-se que haja diferentes tipos de vírus causadores do resfriado no inverno e no verão, com um poder de contaminante extremamente elevado.

A mortalidade e a morbidade relacionada a doença são baixas, apesar de ser uma doença que causa bastante desconforto e altos custos com relação à saúde.

## Sintomas

Os sintomas dos resfriados costumam surgir apenas dois ou três dias após o indivíduo ser exposto ao agente causador. Os sintomas mais comuns são: coriza que geralmente é transparente, tosse, espirros, cansaço, mal-estar, dor ou coceira na garganta, dor de cabeça e no corpo, lacrimejamento, febre baixa e de curta duração.

## Diagnóstico

O exame físico é primordial para o diagnóstico da doença. A avaliação da temperatura corporal é uma ferramenta interessante, uma vez que em adultos, uma temperatura elevada é incomum, porém é presente em crianças. Temperatura acima de 38 °C tem indicativo de gripe. O pulso e a pressão arterial também precisam ser mensurados para rejeitar o indicativo de choque séptico de causa bacteriana, como uma septicemia meningocócica, em pessoas que tem aparência de estarem doentes.

Um exame da região orofaringe pode ser indicativo de infecção viral típica com inflamação eritematosa inespecífica da faringe. A faringe posterior poderá apresentar sinais de uma drenagem purulenta. Quando há pus nas amígdalas o diagnóstico é sugestivo de uma amigdalite estreptocócica que precisa ser acompanhada de um exame dos linfonodos cervicais anteriores.

Já com relação às narinas, pode haver eritema e edema. Uma drenagem purulenta em ambas as narinas é um sintoma comum da doença. É imprescindível que a radiografia apresente um tórax limpo quando o diagnóstico é de resfriado comum. Se houver sinais no paciente que atingem o trato respiratório inferior, deverão ser considerados outros diagnósticos como uma pneumonia, uma doença pulmonar obstrutiva crônica ou até uma exacerbação aguda da asma.

Não há necessidade de exames laboratoriais para determinar o diagnóstico. A aplicação de um teste laboratorial para proteína C-reativa em locais de atenção primária no caso de indivíduos com indicativo de sintomas respiratórios agudos pode diminuir a administração de antibióticos, porém sem alterações nos resultados apontados pelo doente.

Nas consultas de acompanhamento, quando os sintomas ainda se manterem por tempo inadequado ao adequado, ou quando houver sinais e sintomas anormais, é justificável realizar mais algumas verificações laboratoriais, como uma radiografia torácica, para confirmar pneumonia, ou ainda um swab da garganta, para descartar faringite estreptocócica.

### **Tratamento**

O caráter do quadro clínico é autolimitado e os sintomas costumam sumir entre sete e dez dias. O tempo e a gravidade dos sintomas costumam ter relação com o que o paciente espera e observa sobre a terapia realizada, e a própria terapia disponibilizada deve ser percebida pelo paciente de forma empática, para que ocorra melhora no quadro clínico e dos marcadores bioquímicos.

Os pacientes também devem ser orientados com relação aos hábitos de higiene e como tentar não transmitir a doença para outras pessoas, bem como a necessidade do descanso e da hidratação. O alívio dos principais sintomas é o foco do tratamento.

É normal que os pacientes façam uso de medicamentos de venda livre que reduzem os sintomas do resfriado comum; no entanto, são poucas as evidências de bons resultados que confirmem a necessidade do uso destes medicamentos. Uso de analgésicos, antipiréticos, descongestionantes e/ou anti-histamínicos, aliviam dor, febre e sintomas nasais, respectivamente.

### **Prevenção**

É importante evitar contato com pessoas doentes e principalmente com o muco ou catarro nasal desses indivíduos, reduzindo assim a chance de contágio. As mãos precisam ser lavadas antes das refeições ou antes de levar a mão na região da face, principalmente nariz, boca e olhos. Fazer o descarte adequado dos lenços e papéis que contenham secreções nasais e evitar sair de casa também ajudam na não transmissão da doença para terceiros.

## Gripe ou influenza



A gripe ou também conhecida como influenza é uma infecção aguda que acomete o sistema respiratório, causada pelo vírus influenza sazonal A, B e C, que apresenta alto grau de transmissão, podendo ser contraída infinitas vezes durante a vida. Crianças, gestantes, idosos e pessoas com doenças cardiorrespiratórias, metabólicas e imunossuprimidas são mais susceptíveis a doença.

### Causas

O vírus da influenza sazonal é pertencente à família dos ortomixovírus. Seu genoma é composto de ácido ribonucleico (RNA) de fita simples segmentado, sendo que sua classificação pode ser como influenza A, B e C dependendo das alterações em seus antígenos, sendo que a proteína M e a nucleoproteína NP são os elementos principais que classificam a influenza.

Já a hemaglutinina, também conhecida como antígeno H e neuraminidase ou antígeno N são representantes da estrutura do vírus e têm relação com a patogênese da doença. O antígeno H tem papel fundamental na ligação e na entrada do vírus na célula, enquanto o antígeno N auxilia o vírus já maduro a sair da célula. Além da classificação A, B e C, os tipos A e B se dividem em outros subtipos que são definidos pelos antígenos H e N, sendo que o antígeno H apresenta três subdivisões (H1, H2 e H3) e o N duas subdivisões (N1 e N2), admitindo assim algumas combinações entre eles. Essas variações fazem com que haja a necessidade de medidas específicas para cada subtipo de H ou N, uma vez que, cada anticorpo só reage com seu tipo específico de antígeno H ou N.

A influenza A causa surtos frequentes, que ocorrem anualmente, de forma mais locais ou como epidemias maiores com intensidade variável a cada dois ou três anos, ou podendo causar ainda pandemias ocasionais. Já a influenza B apresenta surtos mais ou menos, a cada quatro anos, porém, normalmente a doença costuma ser mais leve que o tipo A. As epidemias na maioria das vezes acontecem entre o final do outono e o início da primavera, exatamente nos períodos mais frios do ano. Como o vírus é composto por RNA, mutações são comuns em suas proteínas, provocando variações antigênicas, dessa forma, há sempre a necessidade de fabricar novas vacinas todo ano. Quando essas mutações apresentam grande magnitude, as variações antigênicas podem acarretar pandemia. Para especificar qual é o vírus influenza, é necessário utilizar uma terminologia específica que

inclui a classificação (tipo), local e ano. A influenza C é o tipo de maior magnitude e não tem relação com epidemias ou pandemias.

### **Transmissão**

O vírus da gripe é transmitido através de gotículas respiratórias que estão infectadas e que são dispersas no ar por espirros, tosse ou fala. Raramente o contágio pode ocorrer por meio de objetos contaminados.

### **Fisiopatologia**

O vírus faz uma conexão com o epitélio ciliado traqueobrônquico e entra por ele através do antígeno H. A partir daí, há replicação viral, sendo que entre 48 e 72 horas após a infecção, ocorre a eliminação máxima de partículas virais de exposição ao vírus, depois vai reduzindo ao longo do tempo, até sumir após dez dias. Já em crianças e pessoas imunocomprometidas pode ocorrer eliminação do vírus por um período maior.

### **Sintomas**

Logo no início, os primeiros sintomas mais comuns são: febre, normalmente acima de 38 °C, com presença de dor muscular e de garganta, cansaço, dor de cabeça e tosse seca. A febre geralmente dura por volta de três dias e é o sintoma mais característico. Sua evolução é limitada, não passando de quatro dias se não for desenvolvida a forma mais grave da doença.

### **Fatores de risco**

Quando comparados a adultos jovens saudáveis, pessoas com mais de 60 anos de idade apresentam riscos mais contundentes de complicações graves de gripe, estando mais susceptíveis a comorbidades clínicas que podem ser acentuadas devido à doença, dessa forma essa população deve ser vacinada, uma vez que a enfermidade pode reduzir pela metade a incidência de infecção por influenza sorológica e clínica, além de reduzir significativamente o risco de hospitalização por pneumonia ou influenza.

Crianças com menos de 5 anos de idade também estão mais susceptíveis ao vírus, sendo que, aquelas com menos de 2 anos de idade apresentam alto risco de complicações relacionadas à gripe, podendo até serem hospitalizadas.

Além disso, pacientes com doenças cardiovasculares, respiratórias crônicas, doença renal crônica, diabetes, imunossuprimidas e grávidas, também estão mais susceptíveis de contrair a doença pelo seu estado de saúde.

## Diagnóstico

O exame físico auxilia no diagnóstico e os exames laboratoriais reduzem o uso inadequado de antibióticos e fornecem a opção de usar a terapia antiviral. O teste diagnóstico, junto com a vigilância, também pode identificar os tipos, subtipos e cepas de influenza circulantes predominantes. Exames diagnósticos disponíveis para a gripe incluem cultura, sorologia, teste de antígeno rápido, reação em cadeia da polimerase e ensaios de imunofluorescência virais.

## Tratamento

O tratamento está baseado na diminuição da intensidade e da duração dos sintomas, além de prevenir outras complicações que possam surgir. Além disso, no caso da saúde pública, o foco principal é prevenir ou conter surtos de gripe para que não ocorra epidemias ou pandemias.

Quando aconselhado, o tratamento antiviral, que é composto de inibidores da neuraminidase, deve ser iniciado preferencialmente nas primeiras 48 horas de suspeita ou confirmação do diagnóstico de gripe; já em pacientes mais graves a terapia pode ser iniciada 48 horas após o início dos sintomas.

## Prevenção

O Sistema Único de Saúde (SUS), oferece a vacina que protege contra os tipos A e B do vírus, sendo ela bastante segura e a intervenção mais importante para evitar casos graves e mortes pela doença. No ano de 2018, a Organização Mundial da Saúde deliberou que a vacina seria composta com duas cepas de influenza A (H1N1 e H3N2) e uma de influenza B.

Como prevenção secundária à gripe, oseltamivir e o zanamivir provaram eficácia como profiláticos contra a infecção quando utilizados logo após a exposição a um indivíduo contaminado com a doença.



Neste último capítulo vimos que a consequência mais importante devido a infecção por rubéola é o desenvolvimento da síndrome da rubéola congênita, que pode acontecer por infecção da mãe durante a gestação. Dessa forma, a vacina é uma forma de prevenção primária bastante eficiente no combate à doença. Já a bronquite pode ser classificada com aguda ou crônica dependendo do tempo de duração dos sintomas. O diagnóstico é essencialmente clínico e os antibióticos não são recomendados como tratamento. No caso da sinusite, também é dividida entre aguda e crônica

e a etiologia é viral na maior parte dos casos. Com relação a rinite alérgica os principais sinais e sintomas desenvolvidos pelo paciente são: congestão nasal, espirros e prurido em nariz, olhos e garganta com um padrão que tem relação direta com a gatilhos alérgicos. Já o resfriado é comum em toda a população, com pelo menos um episódio por ano, diferentemente da gripe que é caracterizada por sintomas do trato respiratório superior e inferior, rinorreia, cefaleia, tosse, febre, mialgia e calafrios podendo ocorrer em surtos, epidemias e até pandemias.

### CAPÍTULO 1

## Asma e lesões agudas por inalação

### Asma

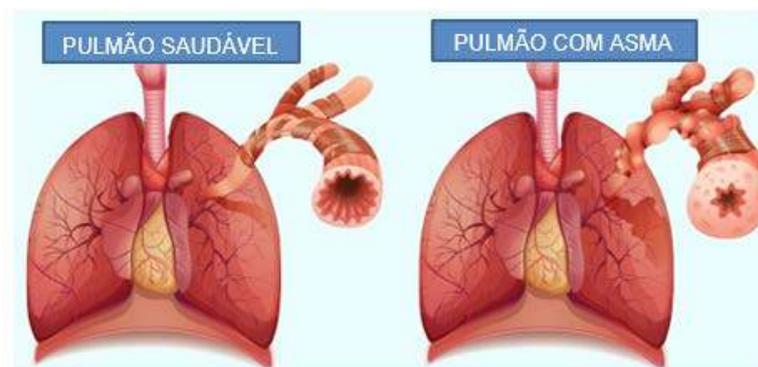


A asma é uma das doenças respiratórias crônicas mais comuns, juntamente com a rinite alérgica e a doença pulmonar obstrutiva crônica. As principais características dessa doença pulmonar são dificuldade de respirar, chiado e aperto no peito, respiração curta e rápida. Na figura 4 podemos ver as diferenças entre um pulmão sadio e um asmático.

A asma é uma das doenças crônicas mais comuns que afeta todos os tipos de pessoas, não escolhendo idade ou gênero. É um problema de saúde em todo o mundo, uma vez que acomete em torno de 300 milhões de pessoas. Já no Brasil, acredita-se que existam por volta de 20 milhões de asmáticos.

Segundo o banco de dados do Sistema Único de Saúde (DATASUS), ocorrem no Brasil, em média, 350.000 internações anualmente, sendo asma a terceira causa de hospitalizações pelo SUS, representando 2,3% do total, dependendo da faixa etária discriminada.

Figura 4. Diferenças entre um pulmão saudável e um com asma.



Fonte: <http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/asma>. Acesso em: 8 ago. 2019

## Causas

Tanto fatores ambientais como genéticos podem causar o quadro de asma. Com relação aos aspectos ambientais os principais fatores são: variações do clima, exposição à poeira, ácaros, fungos e baratas e infecções virais (como pneumonia ou resfriado). Já os fatores genéticos – dependentes de cada indivíduo –, podemos ressaltar que a presença de histórico familiar de asma ou rinite e obesidade, são indicativos relevantes para o desenvolvimento da doença.

Além disso, há fatores que agravam ainda mais o quadro do doente, piorando ou acarretando a novos sinais e sintomas. Os principais fatores que podemos citar, são:

- » **ÁCAROS:** os ácaros e seus dejetos pioram a asma devido ao aumento da inflamação dos brônquios, sendo que, como já dissemos anteriormente, são também fator ambiental para o surgimento da asma.
- » **FUNGOS:** já os fungos se reproduzem em ambientes úmidos e quentes, podendo ser encontrados em banheiros, armários, poeira e também pioram a asma por aumentar a inflamação dos brônquios.
- » **POLENS:** estão presentes mais em ambientes externos, principalmente me flores e árvores, sendo dispersados pelos pássaros, insetos e vento. Os polens também pioram a asma por devido ao aumento da inflamação dos brônquios.
- » **ANIMAIS DE ESTIMAÇÃO:** dependendo do tipo de animal, os pelos dos animais podem piorar o quadro do paciente, porém é a frequência com que o indivíduo é exposto é o que determina a intensidade dos sintomas. Não só os pelos, como a saliva, pele e excreções também são fatores que podem desencadear a exacerbação dos sintomas, além disso, mesmo após a remoção do animal, os fatores gatilhos podem persistir por até seis meses dentro do ambiente.
- » **FEZES DE BARATA:** o contato com fezes de barata pode desencadear sintomas de asma, além de piorar o quadro devido ao aumento da inflamação dos brônquios.
- » **INFECÇÕES VIRAIS:** algumas infecções por vírus têm capacidade de acarretar sintomas de asma ou de piorá-los. Os vírus da gripe e do resfriado comum são os mais comuns.

- » FUMAÇA DE CIGARRO: mesmo que o paciente não seja tabagista, a fumaça do cigarro é prejudicial ao asmático. Apenas a presença da fumaça já pode desencadear piora dos sintomas e maior gravidade da doença, propiciando aumento da inflamação dos brônquios.
- » POLUIÇÃO AMBIENTAL: tanto a exposição à poluição ambiental, como àquela relacionada ao ambiente de trabalho são fatores gatilhos para piorar o quadro clínico.
- » EXPOSIÇÃO AO AR FRIO: ar muito frio e seco ajuda a piorar os sintomas de asma por irritar os brônquios do asmático. Esses casos são típicos nos períodos de inverno.

### **Fatores de risco**

Os fatores de risco podem ser classificados como ambientais ou inerentes à pessoa. Dentre eles podemos citar características genéticas; principalmente obesidade, uma vez que pessoas obesas estão mais susceptíveis a asma e estudos demonstraram uma melhora da função pulmonar em pacientes asmáticos que reduziram a massa corporal; e gênero masculino, quando criança.

Já os fatores ambientais são representados pela exposição à poeira, pelo de animais, alérgenos como ácaros e pólen, infecções virais, fumaça de cigarro e poluição ambiental, produtos químicos, alterações climáticas, atividades físicas extenuantes, estresse emocional e uso de fármacos específicos. Quando não for possível impedir a exposição desses fatores, o paciente pode ter algumas premissas, como: não realizar exercício físico ao ar livre, principalmente no inverno; procurar não se expor em dias com baixa umidade e com muita poluição; não fumar e não ficar em locais fechados com tabagistas.

### **Sintomas**

A asma apresenta sintomas bem definidos, porém pode haver dúvida em relação a alguns deles quando comparado a outras doenças. Os principais sinais e sintomas incluem: tosse seca, dificuldade para respirar, chiado no peito, taquipneia ansiedade e desconforto torácico.

Além disso, a asma é uma enfermidade que pode causar outras complicações, que podem piorar a qualidade de vida do paciente, como: reduzir a capacidade física; dificultar a realização de atividades de vida diária; causar insônia; alterar permanentemente a função pulmonar; causar tosse persistente; dificultar a

respiração havendo necessidade de suplementação de ventilação; além da necessidade de internação por complicações graves da asma; bem como, efeitos colaterais devido ao uso de fármacos para controle dos sintomas.

## Diagnóstico

O diagnóstico da asma é basicamente clínico e pode ser obtido por meio de anamnese, histórico e exame físico, além de outros exames, como prova de função pulmonar ou espirometria. Por meio desse exame é possível confirmar o diagnóstico e ainda classificar a gravidade da doença para cada caso específico, porém esse exame só pode ser realizado por adultos, uma vez que há uma certa dificuldade em realizar os comandos necessários em cada manobra respiratória.

## Classificação da gravidade da Asma

A doença pode ser classificada em vários graus de gravidade, que podem melhorar ou piorar ao longo do tempo e dependendo do tratamento. O grau mais leve tem poucos sintomas, que são intermitentes, manifestam-se no máximo dois dias por semana e apenas duas noites em um período de trinta dias. A asma pode piorar podendo chegar até o grau 4, quando os sintomas são bastante graves e persistentes durante todo o dia, e até mesmo no período noturno e ocorrendo muitas vezes por semana. A seguir, é possível identificar e ver como é a classificação dos diferentes níveis de gravidade da asma.

Quadro 1. Classificação da gravidade da asma.

Manifestações Clínicas	Gravidade			
	Intermitente	Persistente leve	Persistente moderada	Persistente grave
Sintomas	2X na semana ou menos	Mais de 2x na semana, mas não diariamente.	Diários	Diários e contínuos
Despertares noturnos	2X/ mês ou menos	3-4X/mês	Mais de 1x por semana	Quase diários
Necessidade de agonista beta – 2 adrenérgico para alívio	2X/ semana ou menos	Mais de 2X/ semana	Diária	Diária
Limitação de atividades	Nenhuma	Presente nas exacerbações	Presente nas exacerbações	Contínua
Exacerbações	Igual 1/ano ou nenhuma/ano	Igual ou mais de 2/ano	Igual ou mais de 2/ano	Igual ou mais de 2/ano
VEF1 ou PFE	Igual ou maior que 80% do previsto	Igual ou maior que 80% do previsto	60-80% do previsto	Igual ou menor que 60% do previsto
Variação VEF1 ou PFE	Menor que 20%	Menor que 20-30%	Maior que 30%	Maior que 30%

Fonte: <http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/asma>. Acesso em: 8 ago. 2019.

## Tratamento

O objetivo principal do tratamento da asma é melhorar a qualidade de vida do paciente, por meio do controle dos sinais e sintomas e também garantir a melhora da função pulmonar. Sendo assim, o tratamento medicamentoso é indicado concomitantemente com medidas educativas e ações que ajudem no controle dos processos que podem resultar ou agravar a crise de asma.

O tratamento só é determinado a partir da análise dos sintomas, do histórico clínico do paciente e da avaliação funcional de forma totalmente individualizada e específica. Geralmente são administrados fármacos para melhora dos sintomas e para garantir do controle da crise asmática. A base do tratamento farmacológico é o uso de anti-inflamatórios contínuos, como por exemplo os corticosteroides inalatórios, também conhecido como bombinhas, podendo ainda haver associação desses medicamentos com efeito broncodilatador. No Brasil, o Sistema Único de Saúde garante desde 2011, tratamento para os pacientes asmáticos por meio do Programa Farmácia Popular.

Além disso, para todos os pacientes, é necessário diminuir a exposição a fatores de risco que podem desencadear ou até mesmo agravar as crises de asma, como tabaco, poluição e até mesmo produtos de limpeza. A identificação desses fatores precocemente, ajuda a controlar rapidamente os sintomas, havendo manutenção do quadro clínico e controle e monitoramento da doença.

Deve-se lembrar que a educação do paciente é parte fundamental da terapêutica da asma e deve fazer parte do tratamento em todas as fases da doença. Sempre deve-se considerar o conhecimento que o paciente tem da própria doença e incluir ações para melhora da qualidade de vida e adoção de um plano de autocuidado fundamentado na precoce identificação dos sintomas.

Após a melhora dos sintomas e a doença estando controlada é recomendado tentar reduzir as doses dos medicamentos mantendo sempre o controle do quadro clínico do paciente e minimizando qualquer efeito colateral.

## Prevenção

Como medidas simples para prevenir a asma devemos: manter o ambiente sempre limpo; evitar o acúmulo de sujeira ou poeira, tomar sol (a vitamina D tem relação com algumas doenças imunológicas, incluindo a asma), evitar gatilhos que possam desencadear uma crise asmática, se vacinar contra a gripe, não fumar, ter uma alimentação saudável; se hidratar frequentemente, praticar atividades físicas regulares e manter o peso ideal.

## Lesões agudas por inalação



A lesão por inalação é um tipo de enfermidade clínica que acontece quando o sistema pulmonar entra em contato com substâncias químicas tóxicas ou muito calor. Esses tipos de contado geralmente acontecem principalmente em locais de trabalho, devido a acidentes com materiais químicos ou em residências, por meio de exposição de gases ou fumaça, sendo que a origem e a gravidade doença tem relação direta com o tipo de tóxico, a concentração e a duração da exposição ao agente. Com a combinação desses fatores, a gravidade da doença pode ser leve ou até mesmo fatal, podendo trazer implicações crônicas para a pessoa exposta.

### Causas

A lesão por inalação é resultado de uma exposição a produtos químicos inalados, por acidente, ou até mesmo incêndios, tanto em empresas, quanto em residências. Esse tipo de inalação pode ser bastante evidente, porém em alguns casos, pode haver dificuldade em identificar quais foram as substâncias tóxicas inaladas, dependendo do tipo de acidente, uma vez que pessoas que aparentemente foram expostas da mesma forma, podem apresentar consequências e sintomas divergentes, já que o local onde houve a exposição pode apresentar mudanças consideráveis durante o evento. Os fatores que podem levar a lesões por inalação geralmente são: gases tóxicos, como monóxido de carbono; gases inertes, que são capazes de deslocar oxigênio, como nitrogênio e hidrogênio; calor; além de fumaça e pó. Já especificamente em locais de trabalho variam conforme o tipo de empresa e do que é fabricado, o que vigora a necessidade de sempre ter informações corretas sobre os tipos de materiais e substâncias presentes nesses locais. O tempo de exposição e a concentração da substância inalada são elementos primordiais para indicar a gravidade da lesão.

### Fisiopatologia

A fisiopatologia da lesão por inalação tem relação direta com o tipo de substância, a qual a pessoa foi exposta. Os principais tipos de lesões podem ser classificados como: asfixia, lesão térmica direta, lesão direta às vias aéreas e efeitos tóxicos sistêmicos.

A asfixia simples acontece quando há deslocamento em altas concentrações dos gases inertes que deslocam o oxigênio, como o nitrogênio e metano, por exemplo. Já o monóxido de carbono e o cianeto de hidrogênio, são asfixiantes químicos

absorvidos, que podem causar problemas metabólicos duradouros, uma vez que têm capacidade de parar o transporte de oxigênio para as células.

No caso da lesão térmica direta, geralmente acomete apenas as vias aéreas superiores, já que o ar seco durante um incêndio não consegue reter uma grande quantidade de calor, sendo dissipado ligeiramente nas vias aéreas superiores. Nesses casos pode haver comprometimento das vias aéreas e edema. Já no caso de lesões por vapor, a alta capacidade térmica do vapor é maior que a capacidade da via aérea de dissipar o calor.

Além disso, lesão direta às células das vias aérea pode ocorrer devido a inalação de materiais gasosos e particulados, como pó e fumaça, levando à broncoconstrição, obstrução das vias aéreas, morte de células epiteliais com descamação e morte. Outras substâncias gasosas que são absorvidas pelo sistema respiratório podem causar inflamação e toxicidade sistêmica. Sendo que, em pacientes queimados, essa implicação pode ser agravada, com consequência semelhante ao que ocorre em queimaduras de pele, provocando muitos casos de síndrome do desconforto respiratório agudo nesse tipo de paciente

## **Classificação**

Não há uma classificação oficial, mas a lesão por inalação geralmente é dividida em três tipos, que podem ocorrer simultaneamente: lesão térmica, lesão irritativa local e toxicidade sistêmica.

## **Fatores de risco**

Grande parte das lesões por inalação acontece em ocasiões a inalação de substâncias tóxicas, como explosões, incêndios ou vazamentos. Dessa forma, a exposição desse tipo de material é o principal fator de risco, tendo relação direta com o grau de exposição.

## **Sintomas**

Tosse, dispneia, rouquidão ou disfonia, cefaleia, tontura, taquipneia, hipóxia, queimaduras faciais, edema das vias aéreas superiores, estridor inspiratório, presença de sibilos e estertores. Em casos raros pode haver perda de consciência, convulsões, taquicardia, hipotensão e náuseas.

## Diagnóstico

Pessoas que apresentam lesão por inalação geralmente foram expostas a uma gama de substâncias tóxicas, que tem relação direta para o tipo de diagnóstico que será abordado. Inicialmente, o tipo de agente, a concentração da substância (quantidade) e o tempo de duração da exposição, são de extrema necessidade para facilitar na hora de determinar os tipos mais plausíveis de lesão. Porém, dependendo da complexidade do evento, ao qual o paciente foi exposto, pode ocorrer dificuldade para identificar exatamente quais os tipos de toxinas, mesmo quando se conhece todo o histórico da situação.

A busca por lesões deve ser tanto nas vias aéreas superiores incluindo o parênquima pulmonar, dentre outras estruturas, incluindo sintomas não respiratórios, como queimaduras de pele e traumas, uma vez que eles podem dificultar o diagnóstico e até mesmo o tratamento. Uma avaliação apropriada deve compreender pelo menos a história e exame físico detalhados.

O diagnóstico pode exigir também, estudos sorológicos e radiológicos, além de exames invasivos, como uma broncoscopia. Enfim, deve ser enfatizado aqui que podem ocorrer manifestações tardias devido a lesão por inalação, havendo necessidade de reavaliações frequentes até a confirmação da estabilidade do quadro clínico.

Inicialmente deve-se avaliar as vias aéreas superiores, a fim de garantir que as vias aéreas não estão ameaçadas; bem como, avaliar a asfixia celular, vias inferiores e parênquima pulmonar. O quadro a seguir indica os principais exames que devem ser realizados para o diagnóstico correto das lesões por inalação.

Quadro 2. Principais exames para diagnosticar lesões por inalação.

Exame	Indicação
oximetria de pulso	Útil para a avaliação inicial. A oximetria de pulso não utiliza CO-oximetria e será normal mesmo em casos de níveis significativamente elevados de carboxihemoglobina (CO-Hb).
gasometria arterial	Acidose grave pode sugerir hipoperfusão decorrente de choque, intoxicação por monóxido de carbono (CO) ou toxicidade por cianeto.
nível de CO-Hb	Os níveis normais estão entre 1% e 3%, e em pacientes tabagistas chega a 10%. A CO-oximetria deve ser usada para medir os níveis de CO-Hb. Não é necessário realizar coleta arterial, já que há uma alta correlação entre a coleta venosa e a arterial.
radiografia torácica	Aprisionamento de ar e atelectasia sugerem lesão, obstrução e colapso das vias aéreas. Edema pulmonar pode sugerir síndrome do desconforto respiratório agudo ou edema cardiogênico.

Exame	Indicação
eletrocardiograma (ECG)	Demanda cardíaca aumentada, inflamação e hipóxia sistêmica e celular, associadas a queimadura e lesão por inalação, predispõem à isquemia cardíaca.
monitorização cardíaca por telemetria	Demanda cardíaca aumentada, inflamação e hipóxia (CO) sistêmica e celular predispõem à isquemia cardíaca ou a arritmias.
exame toxicológico da urina	Há uma alta incidência de intoxicação entre vítimas de incêndios residenciais em particular.
nível sérico de etanol	Há uma alta incidência de intoxicação entre vítimas de incêndios residenciais em particular.
testes de função pulmonar (TFP)	Se disponível, o TFP pode permitir a caracterização e a mensuração em série da obstrução de fluxo aéreo.
laringoscopia e broncoscopia	Muitos médicos defendem esses procedimentos para a avaliação de edema das vias aéreas, embora não haja evidências claras quanto aos benefícios.
lactato sérico	Apesar de ser quase sempre interpretado como evidência de toxicidade por cianeto, esse teste é inespecífico e significa, mais comumente, hipoperfusão e intoxicação por CO.

Fonte: Baseado em: <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/656/pdf/656.pdf>. Acesso em: 8 ago. 2019.

## Tratamento

A lesão por inalação pode ser caracterizada por uma grande gama de sintomas, com gravidade bastante variável, como apenas uma leve tosse até um comprometimento grave das vias aéreas, levando à morte. Os principais fatores que fazem um tratamento ser eficiente são a prematuridade e o reconhecimento rápido da abundância de implicações que podem ocorrer referentes à exposição. Muitos tipos de tratamento são de suporte, contudo existem terapias exclusivas para algumas complicações específicas.

Para indivíduos que apresentam poucas complicações, o tratamento pode ser apenas observacional com aconselhamento para prevenir exposições periódicas. Outros, mais graves, porém, podem demandar cuidados intensivos de suporte, como hospitalização, ventilação mecânica, intubação, oxigenoterapia, suporte hemodinâmico e ressuscitação intravenosa. Ainda, estudos atuais recomendaram utilizar outros tipos de tratamento, como heparina nebulizada, antitrombina III, tocoferóis, vitamina C e corticosteroides, entretanto para esses casos, ainda há necessidade de mais estudos.

## Prevenção

A adesão às diretrizes publicadas pela US Occupational Safety and Health Administration é aconselhada para impedir acidentes e exposições tóxicas em rotinas de trabalho. Também é recomendado criar normas de segurança para prevenir e detectar precocemente incêndios residenciais, como instalação de detectores de fumaça.

## Prognóstico

Devido à grande gama de possibilidade da doença clínica, a evolução e o prognóstico da lesão por inalação são bastante variados. Com relação à inalação de fumaça, que é a causa mais comum por lesão por inalação, a mortalidade é estimada em torno de 5 a 8%, sendo que as sequelas decorrentes da doença dependem de outros fatores já discutidos nesse capítulo.



Neste capítulo vimos que, no caso da asma, os pacientes apresentam sintomas de dispneia, tosse, sibilância e contração torácica, sendo o tratamento realizado a partir dos principais sintomas. Dependendo da gravidade da doença, pode haver evolução para doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Já as lesões por inalação ocorrem quando substâncias nocivas, como fumaça, calor ou gases entram em contato com o sistema respiratório. Sendo que os principais sintomas são obstrução das vias aéreas superiores, obstrução do fluxo aéreo e síndrome do desconforto respiratório agudo. O tratamento geralmente é baseado em terapia de suporte.

# CAPÍTULO 2

## Câncer de pulmão

O termo câncer de pulmão engloba um grupo de tumores malignos com origem no epitélio que reveste o trato respiratório inferior, sendo subdividido nas categorias de células pequenas e células não pequenas, com base nos achados histológicos, sendo esses os principais tipos de câncer de pulmão.

### Tipos de câncer de pulmão

#### Câncer de pulmão de células pequenas

O câncer pulmonar de células pequenas é caracterizado como um tumor epitelial maligno que tem origem nas células que cobrem o trato respiratório inferior. As células tumorais apresentam tamanho pequeno, além de terem uma concentração densa, com pouca quantidade de citoplasma, cromatina nuclear de granulação fina e sem nucléolos.

#### Câncer pulmonar de células não pequenas

O câncer pulmonar de células não pequenas, também se originam nas células que recobrem o trato respiratório inferior, e é responsável por mais de 85% de todos os casos de cânceres de pulmão, sendo que existem três principais tipos, sendo eles: carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma e carcinoma de células grandes, que são reagrupados em outros subtipos.

#### Epidemiologia

A incidência do câncer de pulmão indica ter relação direta com a porcentagem de pessoas que faz uso de tabaco, uma vez que as taxas de incidência de câncer de pulmão cresceram de maneira drástica na metade do século XX, algumas décadas depois de um crescente aumento de tabagista em todo o mundo. Já, a redução da incidência de câncer que se vê atualmente pode estar relacionada a menor quantidade de pessoas fumantes na época recente. Além disso, a redução na incidência de câncer de pulmão nos homens teve início já nos anos 1980, enquanto que no caso das mulheres, essa redução foi apenas no final da década de 1990, uma vez que as mulheres só tiveram “liberdade” de fumar anos depois em comparação aos homens.

No Brasil, o câncer de pulmão foi responsável por mais de 22.000 mortes em 2011, com mais de 28.000 mortes em 2016, segundo o INCA. Como é uma

doença altamente letal, a sobrevida média acumulada em um período de cinco anos está entre 13 e 21% em países desenvolvidos e entre 7 e 10% em países em desenvolvimento, porém atualmente é considerada uma das principais causas de morte que podem ser evitadas, uma vez que o uso do tabaco é o principal fator de risco.

## Causas

A exposição e principalmente o uso do tabaco ainda é a causa principal para o surgimento de câncer de pulmão, sendo que 90% dos casos tem relação direta com o tabagismo. Isso se deve a fumaça do tabaco, que contém uma infinidade de substâncias carcinogênicas, como N-nitrosaminas, aminas aromáticas, hidrocarbonetos aromáticos polinucleares, dentre outros.

Além disso, o câncer de pulmão já teve relação com o gás radônio, um produto muito radioativo resultante do decaimento do urânio, que pode se infiltrar no solo e atingir locais como residências e empresas. A substância em si não é perigosa, porém outras substâncias que se originam de seu decaimento têm capacidade de emitir partículas alfa, que podem modificar o DNA causando câncer de pulmão. Outros fatores ocupacionais, como a exposição ao asbesto por exemplo e até a poluição do ar, mostram desempenhar algum papel significativo na etiologia da doença.

## Fisiopatologia

O câncer de pulmão de células pequenas é responsável por 15% dos casos de câncer de pulmão e tem associação direta ao hábito de fumar, quando comparado a outros subtipos de câncer. A incidência relativa tem diminuído, devido à redução no número de fumantes na população. Estes tumores geralmente se originam na região mais central do pulmão, havendo comprometimento do mediastino. Esse tipo de câncer é bastante agressivo em relação à malignidade, já que em quase 70% dos casos os pacientes apresentam metástases, enquanto apenas em torno de 30% tem a doença estagnada apenas na região do pulmão.

Já no câncer de células não pequenas, os três maiores tipos são carcinoma de células escamosas, carcinoma de células grandes e adenocarcinoma. Os adenocarcinomas correspondem a aproximadamente 45% dos casos desse tipo de câncer, que costumam se localizar mais região periférica dos pulmões. Atualmente, a frequência relativa do adenocarcinoma tem aumentado e sua histologia é a mais comum.

Os carcinomas de células escamosas respondem por 25% a 30% dos cânceres pulmonares e costumam afetar as vias aéreas centrais. Quando comparado com os

adenocarcinomas, supõem-se que os carcinomas de células escamosas apresentam metástases mais tarde durante o desenvolvimento da doença. Já os carcinomas de células grandes são 10% dos cânceres pulmonares, com tumores sem diferenciação e sem características histológicas peculiares a adenocarcinoma ou carcinoma de células escamosas, com tendência a surgir na região central. Há ainda um subconjunto denominado carcinoma sarcomatoide, porém ele é bem raro e pouco diferenciado. Em certos casos de câncer de células não pequenas pode haver dificuldade em classificar o tumor.

## Sintomas

Os sintomas mais comuns presentes no câncer de pulmão são: sangramento pelas vias respiratórias e tosse. No caso de indivíduos tabagistas, a tosse habitual é modificada, com alterações no ritmo e com surgimento de crises em momentos pouco comuns para o indivíduo. O surgimento de pneumonia de repetição pode, também, ser uma manifestação clínica inicial da doença, podendo ainda ocorrer fadiga, dispneia, perda de peso, dor torácica e outras anormalidades pulmonares.

## Fatores de risco

Os principais fatores de risco para o câncer de pulmão são: histórico familiar, tabagismo, ou exposição a fumaça do tabaco, presença de doença pulmonar obstrutiva crônica, exposição ao gás radônio, poluição, asbesto e envelhecimento.

## Diagnóstico

O rastreamento pode ser uma maneira de diagnosticar alguns tipos de cânceres de pulmão, porém a maioria é diagnosticada por queixa dos pacientes por sintomas apresentados. Para o diagnóstico de câncer de pulmão há uma variedade de exames que também identificam se há ocorrência de metástase. Além disso alguns exames têm especificidade para determinar quais os melhores tipos de tratamentos para atingir o objetivo e destruir as células cancerígenas.

Para grande parte dos cânceres, a biópsia é o único modo de fazer um diagnóstico definitivo da doença e confirmar sua existência.

Primeiramente realiza-se o exame físico e se investiga o histórico clínico do paciente. Além disso, um dos métodos de investigação mais fáceis e baratos de diagnosticar o câncer é através da radiografia de tórax concomitantemente com a tomografia computadorizada. A broncoscopia ou endoscopia respiratória, também deve ser feita para analisar a árvore traqueobrônquica e, possivelmente, permitir a realização da biópsia. É primordial confirmar o diagnóstico ou por meio da citologia ou pela

patologia. Uma vez obtido o diagnóstico de câncer, é realizado o estadiamento da doença, que classifica o estágio de evolução, ou seja, determina se a doença está estagnada apenas na região do pulmão ou se já atingiu outros órgãos, havendo metástase.

Esse estadiamento é realizado por meio de alguns tipos específicos de exames de sangue e radiológicos, como dosagens enzimáticas e ultrassonografia, respectivamente.

Com relação aos dois tipos de câncer, no quadro a seguir, temos as principais diferenças no diagnóstico, sinais e sintomas e exames.

Quadro 3. Diferenças entre o câncer pulmonar de células pequenas e de células não pequenas.

Doença	Sinais e Sintomas de Diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Câncer pulmonar de células pequenas</b>	<p>Características típicas incluem tosse, hemoptise, dor torácica, dispneia e rouquidão (se houver paralisia do nervo laríngeo recorrente). Aparência frequentemente debilitada, dispneia e sinais de recente perda de peso.</p> <p>O baqueteamento digital e a osteoartropatia hipertrófica podem estar presentes, mas são menos comuns no câncer pulmonar de células pequenas que no câncer pulmonar de células não pequenas (CPCNP).</p> <p>Em geral, estão presentes, exceto na doença em estágio inicial, sibilância decorrente de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou obstrução brônquica subjacentes, estertores decorrentes de pneumonia pós-obstrutiva ou atelectasia, ou murmúrios vesiculares reduzidos decorrentes de obstrução brônquica.</p> <p>Edema facial e dos membros superiores, veias jugulares distendidas e vasos colaterais dilatados podem indicar compressão da veia cava superior.</p> <p>Características relacionadas a metástases a distância (por exemplo, dor óssea e/ou fraturas patológicas em caso de metástases ósseas; confusão, alteração de personalidade, convulsões, fraqueza, déficit neurológico focal, náuseas e vômitos, e cefaleias em caso de metástases cerebrais).</p>	<p>A tomografia computadorizada (TC) do tórax frequentemente revela linfadenopatia maciça e invasão mediastinal direta, características comuns de câncer pulmonar de células pequenas.</p> <p>A citologia do escarro é um método diagnóstico relativamente simples e não invasivo com alta especificidade, mas baixa sensibilidade, e o custo pode superar a utilidade em termos de tratamento do paciente.</p> <p>A broncoscopia flexível associada à biópsia fornece confirmação patológica do diagnóstico. Amostras de massas endobrônquicas podem ser submetidas à biópsia com fórceps. Esfregaços endobrônquicos, lavados e lavagem alveolar aumentam o rendimento diagnóstico. Hoje é possível realizar biópsia por aspiração transbrônquica com agulha das lesões parenquimatosas acessíveis e dos linfonodos mediastinais. A ultrassonografia endobrônquica aumenta a detecção de lesões periféricas pequenas (&lt; 2 cm).</p>
<b>Câncer pulmonar de células não pequenas</b>	<p>A maioria dos sinais e sintomas são similares aos do câncer pulmonar de células pequenas (CPCP). Quadros típicos incluem tosse, hemoptise, dor torácica, dispneia e rouquidão (se houver paralisia do nervo laríngeo recorrente). Perda de peso, dispneia e mal-estar são outros possíveis sintomas manifestos.</p> <p>O baqueteamento digital e a osteoartropatia hipertrófica podem estar presentes e são mais comuns no câncer pulmonar de células não pequenas que no CPCP.</p>	<p>A tomografia computadorizada (TC) do tórax mostra o tamanho, o local e a extensão do tumor primário; avalia a linfadenopatia hilar e/ou mediastinal e as metástases à distância.</p> <p>A citologia da expectoração mostra células malignas características. A especificidade é maior que 95% e a sensibilidade varia entre 20% e 70%. Há maior probabilidade que ela seja positiva nas lesões centrais que nas periféricas.</p> <p>A coleta de amostras para diagnóstico por exames de patologia pode ser feita por biópsia guiada por TC ou por broncoscopia com biópsia transbrônquica (com ou sem ultrassonografia endobrônquica). Esfregaços e lavados endobrônquicos e lavado alveolar também podem proporcionar material informativo.</p>

Fonte: <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/1082>. Acesso em: 8 ago. 2019.

## Tratamento

O tratamento do câncer de pulmão será indicado para cada paciente considerando-se alguns fatores relativos à doença, como: tipo de histologia das células, ou seja, do que a célula é formada considerando suas características; se houve extensão da doença, no caso o seu estadiamento; se a doença está contida apenas na região do pulmão ou se houve metástase, atingindo outros órgãos; como estão as condições clínicas do doente e se há outras comorbidades associadas. A partir desses fatores, o tratamento mais adequado será iniciado.

Historicamente, os principais tratamentos que podem ser parte integrante na estratégia para combater o câncer são: a própria cirurgia, ou ainda cirurgia vídeoassistida, que geralmente é realizada quando o tumor está contido apenas na região do pulmão, sem metástase; radioterapia, também para tratar tumores mais localizados; ablação por rádio frequência, quando a radioterapia não pode ser realizada; quimioterapia, no caso de haver metástase; e imunoterapia, que faz uso do próprio sistema imunológico do paciente no combate das células cancerosas ou na diminuição dos efeitos colaterais de outros tratamentos.

Atualmente esses tratamentos são cada vez mais eficientes no combate ao câncer, com menos efeitos colaterais e novos estudos estão sempre sendo feitos na procura de um tratamento mais efetivo, sempre visando à cura do paciente.

## Prevenção

Como a exposição ao tabaco tem relação com o surgimento de câncer de pulmão, independentemente do tipo, a primeira prevenção é não fazer uso de cigarro e seus derivados, nem ficar exposto a fumaça, para prevenir a doença. Só essa medida incide na diminuição do número de casos, além de reduzir a mortalidade. Quando comparados com indivíduos não tabagistas, os fumantes um risco trinta vezes maior de ter câncer de pulmão.

Deve-se ainda evitar, a exposição a de substâncias químicas como asbesto, o arsênico, radônio, berílio, níquel, cromo, urânio, dentre outros, que estão geralmente presentes em locais de trabalho, como indústrias.

Além disso, a poluição do ar, a presença de infecções pulmonares, doença pulmonar obstrutiva crônica, bem como fatores genéticos e familiares podem favorecer o surgimento de câncer de pulmão.



Vimos que o câncer de pulmão compreende um grupo de tumores malignos que têm origem no epitélio que reveste o trato respiratório inferior, que podem ser divididos em câncer de células pequenas e células não pequenas, dependendo dos achados histológicos. O câncer de células pequenas é bastante agressivo, uma vez que quase 70% dos pacientes apresenta metástase. Já no caso de câncer de células não pequenas os três principais tipos são: adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas e carcinoma de células grandes. São mais comuns em idosos e tabagista e as principais manifestações clínicas são: tosse, dor torácica, hemoptise, dispneia e perda de peso.

# CAPÍTULO 3

## Doença pleural



A pleura é uma camada pequena de fino tecido que recobre os pulmões denominada pleura visceral, além da parede interna do tórax, conhecida como pleura parietal. Em pessoas saudáveis há um fluxo contínuo de líquido entre essas duas camadas finas, porém, as doenças pleurais podem causar um acúmulo de líquido entre as pleuras, dentre outros comprometimentos. A seguir veremos os principais tipos de doenças pleurais.

### Derrame pleural

O derrame pleural ocorre quando há acúmulo de líquido entre as pleuras parietal e visceral no tórax, sendo que normalmente há uma fina camada de líquido presente nesse espaço (em torno de 15 ml/dia), que tem por função lubrificar e facilitar o movimento do pulmão durante a inspiração e a expiração. Porém, se houver interrupção desse fluxo normal de líquido, com excesso ou retirada insuficiente, ele será acumulado, resultando em uma doença que é conhecida como derrame pleural.

### Causas

O derrame pleural pode acontecer por diversos problemas e situações, porém, geralmente ele ocorre quando a taxa de produção do líquido é maior do que a quantidade que é removida. Um derrame pode ser classificado como exsudativo ou transudativo. No caso de derrame exsudativo, o líquido fica abundante em proteína e lactato desidrogenase (LDH) e há alterações de fatores locais, que podem ser relacionadas com inflamação do pulmão ou da pleura promovendo o extravasamento capilar do líquido para o espaço pleural, infarto ou tumor. Já um derrame transudativo acontece por problemas em fatores sistêmicos, como pressão portal elevada por cirrose, pressão capilar pulmonar visceral elevada por insuficiência cardíaca do lado esquerdo ou do lado direito, ou ainda por pressão oncótica baixa em decorrência de hipoalbuminemia e o líquido pleural tende a ter baixas concentrações de proteína e LDH. Na prática clínica, transudatos geralmente são de causa multifatoriais, sendo uma trílogia comum a combinação entre insuficiência renal, insuficiência cardíaca e desnutrição

Grandes derrames pleurais devido a embolia pulmonar são muito pouco prováveis, porém, quando ocorrem é devido à hipóxia do tecido local associada à liberação de citocinas inflamatórias e vasoativas resultando em inflamação da pleura, com aumento na quantidade de líquido. O derrame pleural também pode ser uma manifestação clínica quando o paciente foi submetido à cirurgia torácica, com diversos fatores indiciados, como interrupção cirúrgica da drenagem linfática mediastinal, resfriamento cardíaco tópico, possível pericardite subjacente e pleurite. Além disso, o derrame pleural pode ocorrer devido ao uso de medicamentos, porém ocorrem muito raramente e seu mecanismo é pouco compreendido.

### **Sintomas**

Os principais sintomas relatados pelos pacientes são: dispneia, macicez à percussão na área do derrame, dor torácica pleurítica, tosse e murmúrio vesicular diminuído, além de redução ou ausência do frêmito tátil e redução da transmissão vocal na base do pulmão

### **Fatores de risco**

Os principais fatores de risco para o derrame pleural são: insuficiência cardíaca congestiva, pneumonia, malignidade, cirurgia de revascularização recente; em alguns casos: embolia pulmonar, infarto agudo do miocárdio recente e doença pulmonar ocupacional.

### **Diagnóstico**

Inicialmente deve-se confirmar o diagnóstico de derrame pleural por meio do exame de ultrassonografia. A aspiração diagnóstica ajuda na determinação do tipo de derrame, se é um exsudato ou um transudato, conseguindo estabelecer a etiologia da doença. A partir disso, associado à história do paciente é possível determinar se há necessidade de outros exames específicos.

Os principais exames realizados para o diagnóstico do derrame pleural são: radiografia torácica posteroanterior e lateral; ultrassonografia pleural, lactato desidrogenase (LDH) e proteína no líquido pleural e no soro; contagem de eritrócitos no líquido pleural; contagem de leucócitos e diferencial do líquido pleural; citologia do líquido pleural; cultura do líquido pleural; pH do líquido pleural; glicose no líquido pleural; nível de colesterol no líquido pleural; gradiente

de proteína; hemograma completo; proteína C reativa; hemocultura; coloração de Gram e cultura da expectoração; pró-peptídeo natriurético do tipo B N-terminal (NT-próPNB) no líquido pleural.

## Tratamento

O tratamento de um derrame pleural tem relação direta com a causa subjacente. Pacientes com grandes derrames e sintomáticos podem ter recomendação de oxigenoterapia. Não há necessidade de realizar uma radiografia torácica depois de aspiração de um derrame, a ser que haja suspeita de pneumotórax, como aspiração de ar. É indicado radiografia torácica quando realizada drenagem com dreno torácico.

A seguir, veremos o tratamento baseado nas causas relacionadas:

- » Insuficiência Cardíaca Congestiva: derrames pleurais devido à insuficiência cardíaca devem ser tratados com terapia diurética. O tratamento inicialmente é realizado com diuréticos de alça. Podem ser administradas por via oral ou intravenosa a furosemida ou bumetanida acertadas em resposta aos sinais clínicos evitando assim a depleção de volume em demasia. Em pacientes que apresentam sobrecarga de volume refratária, são recomendados diuréticos não de alça, que podem ser administrados conjuntamente com diuréticos de alça para melhora da diurese. Se deve levar em consideração a toracocentese terapêutica caso o derrame pleural seja muito grande e esteja causando sintomas significantes.
- » Infeccioso: muitos pacientes com pneumonia podem desenvolver derrames parapneumônicos, porém, quando a antibioticoterapia adequada é administrada rapidamente, o líquido logo desaparece. Primeiramente, todos os pacientes devem receber antibioticoterapia empírica intravenosa baseado nas diretrizes locais de microbiologia para atingir os agentes causadores, que podem ser aeróbios e anaeróbios. Os resultados da cultura do líquido pleural indicarão qual a melhor estratégia no uso de antibióticos, que geralmente deve ser de amplo espectro e ser administrado via intravenosa.
- » Maligno: derrames malignos apresentam dificuldade no tratamento, pois normalmente se voltam a acumular mesmo após a drenagem. Inicialmente é recomendada a toracocentese terapêutica, principalmente se a expectativa de vida do paciente seja muito curta. Já pacientes com expectativa de vida mais

longa, há três opções: inserção de um cateter pleural de demora tunelizado; inserção de um dreno torácico temporariamente, com introdução de talco em suspensão quando todo o líquido pleural do paciente tiver sido drenado; ou uma aplicação de talco no momento da toracoscopia clínica ou cirúrgica. Pacientes que desejam ser tratados de forma ambulatorial e que podem ficar em casa podem usar um cateter de demora.

Além de tudo que foi exposto aqui, em relação ao tratamento estudos comprovaram que a fisioterapia, incluindo exercício nos membros inferiores e superiores, técnicas de mobilização, além de exercícios de respiração profunda e espirometria promoveu melhora significativa na capacidade vital forçada e na aparência da radiografia torácica, além de diminuir o tempo de internação hospitalar, quando comparada ao tratamento convencional.

## Prevenção

Para prevenir as causas primárias da doença; deve-se realizar imunização para impedir o desenvolvimento de pneumonia pneumocócica, fazer anticoagulação para prevenir embolia pulmonar e evitar doença cardíaca que impedirão derrames pleurais decorrentes dessas causas. O uso da colchicina pode ser relevante nos períodos pós-operatórios de cirurgia cardíaca para prevenir derrames pleurais e pericárdicos. A repetição do derrame pleural pode ser evitada mediante tratamento apropriado e relacionado com a causa primária.

## Mesotelioma



O mesotelioma maligno é caracterizado como uma neoplasia epitelial maligna que tem origem no revestimento do pulmão, pericárdio, abdome e túnica vaginal. É um dos poucos tipos de câncer que tem associação direta com fatores ligados à exposição ambiental. Normalmente o asbesto é o agente causador da doença, havendo maior incidência em homens, caucasianos e idosos.

## Causas

A exposição ao asbesto é considerada o principal fator de risco para o desenvolvimento do mesotelioma; uma vez que, aproximadamente 80% dos casos têm histórico de exposição ao asbesto, sendo que alguns subtipos de asbesto,

como amosita e crocidolita (compostos por ferro), são mais carcinogênicos que outros compostos. Há ainda, relação entre a dose e resposta a exposição, pois o período de latência entre o primeiro contato e o surgimento da neoplasia é entre 20 e 40 anos.

Outros fatores também podem ser causadores da doença, como exposição prévia à radioterapia; predisposição genética, com mutação do gene BAP1; e contato com o vírus símio 40 (SV-40).

## **Fisiopatologia**

Estudos mostram que a exposição ao asbesto promove recrutamento e ativação de neutrófilos e macrófagos alveolares, que tem o ferro como principal catalisador, com subsequente geração de espécies reativas de nitrogênio e oxigênio.

O estresse oxidativo e a inflamação crônica tendem a originar danos no ácido desoxirribonucleico (DNA), promovendo modificações na expressão gênica, principalmente em genes supressores de tumor, que pode se transformar em neoplasia. Todavia, a maneira exata de essas modificações induzidas por asbesto causarem o surgimento de mesotelioma pleural maligno ainda é hipotético exigindo mais investigações. Além disso, modificações genéticas também estão associadas ao surgimento de mesotelioma maligno.

## **Sintomas**

Os principais sintomas apresentados pelos pacientes com mesotelioma são: dispneia, murmúrio vesicular reduzido, macicez à percussão, dor torácica, tosse, fadiga, sudorese, perda de peso e febre.

## **Fatores de risco**

Como já ficou evidente, a exposição ao asbesto é o principal fator de risco para o surgimento do mesotelioma. Essa relação foi descoberta pela primeira vez em 1960 na África do Sul, onde pessoas que trabalhavam em minas de asbesto desenvolveram a doença. Desde esse episódio, esse fator de risco vem sendo confirmado por várias pesquisas epidemiológicas. A idade também parece ser um fator de risco, uma vez que, há um período latente de 20 a 40 anos, entre a exposição ao asbesto e o desenvolvimento do mesotelioma; portanto, a maioria dos pacientes são adultos idosos.

## Diagnóstico

Os principais exames solicitados pelo médico para concluir o diagnóstico são: radiografia torácica; tomografia computadorizada do tórax; toracocentese; biópsia pleural; ressonância nuclear magnética do tórax; teste de função pulmonar e hemograma completo em alguns casos.

## Tratamento

Infelizmente não há um tratamento padrão para o mesotelioma pleural maligno. Por ser um tipo de tumor raro, poucos estudos foram realizados para determinar quais seriam as melhores abordagens para o tratamento.

A terapia sempre deve ser individualizada e baseada no estágio da doença com relação a apresentação, histologia e quadro clínico do paciente. No geral o tratamento é baseado em cirurgia (dois tipos: pneumonectomia extrapleural e pleurectomia com decorticação); quimioterapia; radioterapia e nos casos mais graves e recorrentes, apenas procedimentos paliativos, como redução dos sintomas e intervenções psicoterapêuticas.

## Prevenção

A eliminação da exposição ao asbesto é a melhor maneira para diminuir consideravelmente a chance de desenvolver asbestose e de ocorrer modificações pleurais relacionadas à exposição, incluindo o mesotelioma pleural maligno. Já há muitas leis em todo o mundo, que proíbem o uso de asbestos no ambiente de trabalho. Talvez isso explique a estagnação da incidência da doença ou até mesmo a regressão no número de casos no mundo.

A redução da exposição através de processos de trabalho encapsulados ou com exaustores é outra abordagem que ajuda na diminuição do risco da doença depois da substituição do asbesto. Máscaras com respiradores com alto poder de proteção e pressão positiva devem ser usados em condições e ambientes de trabalho com exposição química. Para garantir que o asbesto não seja transmitido para outros locais, há necessidade de lavar sempre as roupas de trabalho no próprio local e separar através de um chuveiro, estantes e armários para roupas limpas e contaminadas, com finalidade de reduzir a exposição da própria família do trabalhador, ao asbesto.

Além disso, até mesmo a cessão do tabagismo deve ser incentivada para prevenir degradação da função pulmonar. Imunizações para prevenir infecções pulmonares, também são indicadas.

## Empiema

A definição de empiema é caracterizada como a presença de pus franco no espaço pleural. O empiema geralmente ocorre mais em homens, com uma razão de 2:1, em relação as mulheres. Ele também acomete mais idosos e crianças do que adultos. A incidência de empiema é aproximadamente de 3.3 casos por 100,000 crianças por ano no mundo e há evidências de que essa incidência tem crescido.

### Causas

O empiema é a situação mais grave com relação à inflamação pleural por resposta à uma infecção. Primeiramente, quando a inflamação do espaço pleural ocorre um derrame parapneumônico que é uma situação simples e com fluxo livre. Quando há tratamento com antibióticos, nesse caso há resolução dos sintomas. Porém, em torno de 10% dos casos evoluem para um derrame parapneumônico mais complicado, que se mau tratado, se torna um empiema.

Aproximadamente 70% das infecções pleurais acontecem devido a uma pneumonia. A inflamação do espaço pleura se transforma em um derrame parapneumônico com presença de bactérias no espaço pleural. Outros fatores que podem causar empiema são fatores iatrogênicos (cerca de 20% dos casos) e trauma, que chega a 3% dos casos, uma vez que, o hemotórax que não é drenado pode apresentar infecção de forma secundária. Após uma intervenção iatrogênica no espaço pleural, como drenagem torácica, cirurgia torácica, toracocentese e aspiração de pneumotórax ou derrames pleurais, pode ocorrer empiemas.

Apesar do empiema surgir normalmente após uma pneumonia, sua microbiologia é diferente em relação à pneumonia. No caso de empiema, por ser polimicrobiano, o organismo só é determinado em apenas 60% das infecções pleurais. Já na infecção por pneumonia, as bactérias mais comuns são as aeróbias Gram-positivas, principalmente as dos grupos *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus milleri* e estafilococos. As bactérias anaeróbias correspondem a apenas 16% dos casos, embora elas apresentem dificuldade no cultivo. Já, os estafilococos, principalmente o *Staphylococcus aureus* são os organismos mais encontrados em infecções hospitalares.

## Fisiopatologia

O empiema é a representação do estágio terminal de um processo crescente que ocorre inicialmente de uma pequena quantidade de líquido pleural sem infecção e de fluxo livre para se tornar uma grande quantidade de pus franco, que pode resultar em espessa descamação pleural. O desenvolvimento do empiema é dividido em 3 estágios, normalmente: exsudativo, fibrinopurulento e organizacional.

No estágio 1 ou exsudativo, o líquido pleural estéril fica acumulado no espaço pleural após à inflamação, havendo maior permeabilidade da pleura visceral. Já o estágio 2 ou fibrinopurulento começa com a invasão bacteriana do espaço pleural e é caracterizado pela deposição de fibras nas membranas pleurais visceral e parietal com formação de loculações, septos fibrinosos e aderências. A alta atividade metabólica leva à redução na concentração de glicose e do pH do líquido pleural, com ruptura dos neutrófilos que promove crescimento nos níveis de lactato desidrogenase (LDH). Se a infecção avançar, o empiema irá se organizar e chegar ao estágio 3, com espessa descamação pleural e não elástica e formações de septações fibrinosas densas que bloqueiam a expansão pulmonar como implicação da proliferação de fibroblastos, causando encarceramento pulmonar.

## Sintomas

Fadiga, dispneia, febre, perda de peso, anorexia, mal-estar, pirexia, calafrios, macicez à percussão, redução dos murmúrios vesiculares e da ressonância vocal, sinais de sepsis, tosse produtiva e dor torácica pleurítica são os sinais e sintomas principais do empiema.

## Fatores de risco

Os principais fatores de risco para a doença são: pneumonia; intervenções iatrogênicas no espaço pleural; trauma torácico; comprometimento imunológico (AIDS, câncer) e comorbidade pulmonar, como presença de DPOC ou outra doença pulmonar.

## Diagnóstico

Os principais exames diagnóstico para confirmação da doença são: hemocultura, proteína C reativa, contagem leucocitária, radiografia torácica, toracocentese (para análise da aparência; odor; pH; concentração de proteínas totais; nível de lactato desidrogenase (LDH); concentração de glicose; diferencial de leucócitos; microscopia,

cultura e sensibilidade, do líquido pleural); tomografia computadorizada torácica com contraste; ultrassonografia torácica; ressonância nuclear magnética do tórax; reação em cadeia da polimerase do líquido pleural e tomografia por emissão de pósitrons.

## Tratamento

Pacientes que apresentam empiema e derrame parapneumônico complicado devem iniciar tratamento com antibióticos e realizar drenagem do líquido pleural. O foco principal do tratamento é esterilizar o espaço pleural. Mesmo antes da confirmação do diagnóstico, pode haver necessidade de ressuscitação fluidica de emergência e administração de antibióticos intravenosos, caso o paciente se apresente séptico.

No caso de o paciente não responder à terapia de drenagem por dreno torácico, há necessidade de considerar o procedimento cirúrgico, caso o paciente não esteja apto para a cirurgia, deve-se tentar fibrinolíticos intrapleurais ou inserir um cateter pleural de demora.

No início, todos os pacientes adultos precisam receber antibioticoterapia empírica intravenosa baseada nas diretrizes de microbiologia para garantir que os prováveis organismos causadores da doença, como bactérias aeróbias e anaeróbias sejam eliminadas.

Medicamentos que respondem bem em relação ao espalho pleural são as penicilinas, penicilinas combinadas com betalactamase, metronidazol e cefalosporinas. Já os aminoglicosídeos apresentam penetração inadequada no espaço pleural e baixa eficácia em ambientes ácidos, dessa forma devem ser evitados. No caso de alergia à penicilina clindamicina com ou sem uma cefalosporina pode ser administrada. Empiemas que foram adquiridos na comunidade precisam ser tratados com uma cefalosporina de segunda geração ou antibiótico betalactâmico adjunto a antibiótico com cobertura para bactérias anaeróbias.

No caso de empiema adquirido em hospital a antibioticoterapia empírica deve ser baseada em antibióticos de espectro mais amplo, incluindo tratamento para bactérias dos grupos *Staphylococcus aureus* e bactérias anaeróbias, como por exemplo penicilina antipseudomona, carbapenema, ciprofloxacino ou cefalosporina de terceira geração.

Pode-se ainda administrar antipiréticos e analgésicos caso haja necessidade.

## Prevenção

Não há uma prevenção primária. Apenas a terapia medicamentosa e a drenagem da cavidade pleural reduzem o risco de evolução da doença para uma infecção pleural crônica ou encarceramento pulmonar.

## Pneumotórax



O pneumotórax acontece quando o ar penetra e fica acumulado no espaço pleural. As fraturas de costela e o pneumotórax são as comorbidades mais comuns quando há lesão torácica significativa, sendo que o pneumotórax ocorre entre 40% a 50% dos casos de trauma torácico.

## Causas

O pneumotórax espontâneo primário acontece quando não há nenhum trauma precedente ou qualquer evento que justifique a comorbidade, sendo que ele se desenvolve em pessoas que não apresentam doença pulmonar clinicamente aparente. Os pacientes que estão mais pré-dispostos a desenvolver a doença são os tabagistas, pacientes com síndrome de Marfan, homocistinúria ou com histórico familiar de pneumotórax. Geralmente o pneumotórax espontâneo primário acomete mais homens altos, magros e jovens, em comparação a outros grupos.

Já o pneumotórax espontâneo secundário acontece devido a complicação de uma doença pulmonar prévia. A doença pulmonar obstrutiva crônica desencadeada pelo hábito de fumar é o fator de pré-disposição mais típica nos EUA e responde por cerca de 70% desses tipos de casos de pneumotórax.

Outros fatores respiratórios que podem causar pneumotórax são: tuberculose, fibrose cística e infecção respiratória por *Pneumocystis jirovecii*, sendo que a gravidade das comorbidades pulmonares que o paciente apresenta tem relação direta com a possibilidade de desenvolver pneumotórax espontâneo secundário.

Outros tipos de pneumotórax, são o catamenial, que acontece como comorbidade secundária à endometriose torácica; o pneumotórax traumático que acontece devido à lesão penetrante ou contusão do tórax e o pneumotórax hipertensivo que pode complicar o pneumotórax espontâneo primário e secundário e traumático.

## Fisiopatologia

Pneumotórax faz referência ao ar presente dentro do espaço pleural, sendo que geralmente, a pressão alveolar é maior quando comparada a pressão intrapleural, e a pressão intrapleural é menor em relação à pressão atmosférica. Assim, caso haja uma comunicação entre um alvéolo e o espaço pleural ou entre a atmosfera e o espaço pleural, os gases acompanharão o gradiente de pressão e irão fluir em direção ao espaço pleural. Esse fluxo irá permanecer até que o gradiente de pressão não dure mais ou que essa comunicação anormal seja descontinuada. Como a cavidade torácica geralmente está abaixo do volume de reserva e o pulmão está acima desse volume, a cavidade torácica acaba sendo ampliada e o pulmão fica menor quando ocorre um pneumotórax.

Já o pneumotórax hipertensivo é um caso emergencial, que acontece no caso da pressão intrapleural ficar maior do que a pressão atmosférica, principalmente durante a expiração, sendo resultado de um mecanismo de válvula que gera o acúmulo inspiratório de gases pleurais. Com acúmulo de pressão dentro do espaço pleural há insuficiência respiratória e hipoxemia devido a compressão do pulmão.

A fisiopatologia do pneumotórax catamenial não é conhecida. Estudos sugerem que o ar tem acesso à cavidade peritoneal durante o período menstrual e depois ao espaço pleural por problemas diafragmáticos. Como alternativa, algumas suposições indicam que a endometriose intratorácica ectópica promove o surgimento de erosões pleurais viscerais, causando um pneumotórax.

## Sintomas

Os sintomas mais comuns relatados pelos pacientes com diagnóstico de pneumotórax são: dor torácica, falta de ar, hemitórax ipsilateral hiperexpandido, hemitórax ipsilateral com hiper-ressonância e murmúrios vesiculares ipsilaterais ausentes ou diminuídos.

## Fatores de risco

Tabagismo, história familiar de pneumotórax, estrutura corporal alta e magra, idade inferior a 40 anos, procedimento invasivo recente, trauma torácico e presença de doenças respiratórias (DPOC, asma aguda grave, tuberculose, infecção por *Pneumocystis jirovecii* relacionada à AIDS, fibrose cística, linfangioleiomiomatose, síndrome de Birt-Hogg-Dube, histiocitose pulmonar das células de Langerhans, e

doença de Erdheim-Chester), síndrome de Marfan, homocistinúria ou procedimento clínico invasivo recente são os principais fatores de risco para a doença.

## Diagnóstico

A radiografia de tórax, tomografia computadorizada, broncoscopia e ultrassonografia torácica são os exames diagnósticos.

Geralmente, a radiografia torácica anteroposterior é a ferramenta utilizada para quantificar a dimensão do pneumotórax. Sendo que um pneumotórax apresenta um critério para determinar o seu tamanho, por meio de uma diretriz da British Thoracic Society:

- » Pneumotórax pequeno: quando apresenta uma borda visível de menos de 2 cm entre a margem do pulmão e a parede torácica no nível do hilo quando visto através de radiografias torácicas anteroposteriores.
- » Pneumotórax grande: uma borda visível de no mínimo 2 cm entre a margem do pulmão e a parede torácica no nível do hilo nas radiografias torácicas anteroposteriores.

A escolha de um pneumotórax de 2 cm como parâmetro para determinar seu tamanho acaba sendo um problema uma vez que determinar o tratamento compreende escolher entre o risco teórico de realizar uma punção pulmonar com agulha em um pneumotórax de pequeno tamanho, ou identificar volume e tempo decorrido significativos para o desaparecimento de um pneumotórax maior de forma espontânea. Porém, como o colapso pulmonar ocorre de maneira diferente em cada paciente, estimar o tamanho desses pneumotóraces acaba sendo uma tarefa difícil. Outra forma de estimar o tamanho do pneumotórax é por meio da tomografia computadorizada, porém há necessidade de adquirir um *software* específico para essa avaliação.

## Tratamento

No caso do pneumotórax espontâneo os objetivos do tratamento são: extrair o ar do espaço pleural e reduzir a possibilidade de uma nova ocorrência. Caso haja suspeita de pneumotórax hipertensivo deve-se imediatamente descomprimir o hemitórax que foi comprometido. O tratamento começa com oxigenoterapia suplementar associada a observação do quadro clínico, além de aspiração percutânea do ar no espaço pleural e realização de toracotomia com dreno torácico, dependendo do tipo e do tamanho do pneumotórax. Pode haver

necessidade de realizar toracoscopia ou toracotomia assistida por vídeo com a finalidade de eliminar o local de escape de ar. A pleurodese é utilizada para reduzir novas ocorrências, sendo realizada pela introdução de uma substância no espaço pleural que irrita as superfícies pleurais com a adesão subsequente das pleuras parietal e visceral ou pela abrasão mecânica da pleura. A escolha do procedimento vai depender das características e do quadro clínico do paciente.

## Prevenção

O fim do tabagismo é a única medida preventiva que realmente é considerável no caso do pneumotórax espontâneo primário e secundário. O diagnóstico precoce e o tratamento de infecções respiratórias importantes, como tuberculose e infecção respiratória por *Pneumocystis jirovecii* em casos AIDS são medidas necessárias na prevenção de pneumotórax. A adesão ao tratamento prescrito também é quesito primordial na redução do risco de um pneumotórax espontâneo secundário nesse tipo de paciente.

## Quilotórax



O quilotórax é o acúmulo de linfa no espaço pleural. O sufixo quilo apresenta relação com a consistência leitosa da linfa, que é feito essencialmente de gordura (figura 5), sendo que o quilotórax pode acontecer pela dificuldade na passagem da linfa, pela obstrução ou laceração do ducto torácico.

Figura 5. Aspecto leitoso da linfa por quilotórax.



Fonte: <http://www.medicinanet.com.br/conteudos/casos/5226/quilotorax.htm> Acesso em: 8 ago. 2019.

## Causas

Lesões por trauma, como traumas cirúrgicos, acidentes e procedimentos diagnósticos; neoplasias; aneurisma de aorta; infecções; cirrose hepática; pancreatite; trombose venosa; e problemas congênitos são as causas mais comuns para o surgimento da quilotórax (VAZ; FERNANDES, 2006).

## Fisiopatologia

Como vimos no parágrafo inicial sobre a doença, os mecanismos fisiopatológicos que resultam na formação do quilotórax são a dificuldade no escoamento da linfa, a obstrução, a laceração do ducto torácico e más-formações linfáticas (VAZ; FERNANDES, 2006).

## Sintomas

Os principais sintomas que podem ocorrer são: dor no peito, falta de ar, taquicardia, queda na pressão arterial, taquipneia e tosse, sendo sintomas comuns a quase todas as doenças respiratórias, tornando o diagnóstico normalmente difícil (VAZ; FERNANDES, 2006).

## Diagnóstico

O diagnóstico é sugestivo de quilotórax quando há presença de líquido com consistência leitosa, adquirido pelo exame de toracocentese. Geralmente o diagnóstico é confirmado, quando a dosagem de triglicérides encontrados no líquido pleural é maior que 110 mg/dl. Outro exame que também pode ser realizado, porém não é comum é a detecção de gordura na microscopia óptica do líquido pleural e de glóbulos de gordura (VAZ; FERNANDES, 2006).

Nos casos de quilotórax não traumático, deve-se realizar uma busca exaustiva para determinar a causa da enfermidade, uma vez que as causas mais comuns são as neoplasias, principalmente o linfoma (VAZ; FERNANDES, 2006).

Não há nenhum achado radiológico específico que seja capaz de diferenciar o quilotórax de outros tipos de derrame pleural (figura 6). A tomografia computadorizada de tórax, talvez seja um dos métodos que mais ajuda no diagnóstico, uma vez que por meio dele é possível avaliar a presença de doença mediastinal, sendo que quando há dúvida com relação à etiologia do quilotórax, a tomografia deve ser realizada (VAZ; FERNANDES, 2006).

Figura 6. Radiografia de tórax sugestivo de derrame pleural, sem especificação de tipo.



Fonte: <https://www.tuasaude.com/quilotorax/>. Acesso em: 8 ago. 2019.

Dependendo da localização geográfica do paciente é possível realizar outros exames complementares que podem ter bastante utilidade, com relação à causa da doença, porém, geralmente são exames encontrados apenas em centros de referência. A linfografia de ducto torácico é um tipo de exame complementar, que pode ser determinante para identificar o local da lesão do ducto torácico, e principalmente as más-formações linfáticas (VAZ; FERNANDES, 2006).

Já a linfocintilografia auxilia na determinação de ascite quilosa e na confirmação do diagnóstico de quilotórax, principalmente nos pacientes que apresentam níveis de triglicérides no líquido pleural entre 50 e 110 mg/dl, nos dão margem à dúvida com relação a um diagnóstico positivo (VAZ; FERNANDES, 2006).

O exame de ultrassonografia de tórax, geralmente não apresenta nenhuma informação adicional ao diagnóstico diferencial do quilotórax, sendo realizada apenas se houver outro problema associado, como a avaliação de septação pleural. Alguns estudos têm recomendado a ressonância nuclear magnética como técnica para suprir a linfografia. Porém, além da técnica necessitar de um protocolo bastante complexo no que diz respeito à aquisição das imagens do ducto torácico, ainda tem sua visualização comprometida pelo fato de haver líquido pleural (VAZ; FERNANDES, 2006).

A cateterização da cisterna do quilo, por meio de radioscopia, junto com a linfografia contrastada, permite uma boa visualização do ducto torácico, além de ajudar na identificação de seus ramos colaterais e ainda garantir a embolização de todos eles, entretanto, essa técnica é de difícil acesso, não sendo encontrada em todos os países (VAZ; FERNANDES, 2006).

## Tratamento

O tratamento mais conservador baseia-se em dieta hipogordurosa, triglicerídeos de cadeia média e drenagem pleural. A expansão pulmonar nestes casos é primordial, uma vez que a aposição da pleura sobre a fístula antecipa o fechamento dela. A drenagem pleural ajuda no controle do débito diário da fístula do ducto torácico, promovendo maior facilidade no controle das perdas hidroeletrólíticas. Foi constatado em alguns estudos que a drenagem pleural apresenta melhor resultado quando comparada à toracocentese de alívio (VAZ; FERNANDES, 2006).

A nutrição parenteral total com jejum oral é bastante utilizada, porque as dietas pobres em triglicérides bem como aquelas que contêm triglicérides de cadeia média podem levar ao aumento do débito do quilo (VAZ; FERNANDES, 2006).

Quando existe redução do débito da fístula, é possível realizar a pleurodese com agentes químicos como nitrato de prata, tetraciclina e até mesmo talco. Quando a fístula já estiver sem débito devido ao tratamento conservador, a dieta hipergordurosa já pode ser recomendada mesmo antes do dreno ser retirado, para confirmar o fechamento completo da fístula (VAZ; FERNANDES, 2006).

Atualmente, a somatostatina tem sido utilizada para o controle do débito da fístula do ducto torácico, por ter ação de bloquear as secreções pancreática, intestinal, gástrica e biliar. Quando o volume das secreções digestivas é diminuído, espera-se que haja redução no fluxo do ducto torácico, promovendo o fechamento da fístula. Ela pode apresentar alguns efeitos colaterais, como diarreia, dor abdominal, náuseas, hiperglicemia e, em alguns casos, colelitíase (VAZ; FERNANDES, 2006).

Paralelo a isso, a radiação e a quimioterapia têm apresentado bons resultados no tratamento de quilotórax quando os pacientes apresentam linfomas mediastinais e carcinomas. Além disso, a irradiação dos linfáticos pleurais pode ter fator adjuvante para promover o fechamento das fístulas (VAZ; FERNANDES, 2006).

Dentre todos os tratamentos, a cirurgia acaba sendo a terapia mais difícil de ser realizada, uma vez que não há consenso sobre quando ela é a melhor opção ou por quanto tempo o tratamento clínico pode ser conduzido, para que ao final, caso não haja resposta é indicado a cirurgia. Alguns estudos acreditam que o tempo máximo que deve ser realizado o tratamento conservador é de catorze dias; a partir daí este há indicativo do procedimento cirúrgico (VAZ; FERNANDES, 2006).

O procedimento cirúrgico atual tem por objetivo determinar e conectar o ducto torácico. Estudos comprovam que, com este tratamento ocorre redução de 50% para

15% na taxa mortalidade de pacientes com quilotórax traumático, porém há outros tipos de cirurgia que podem ser realizadas (VAZ; FERNANDES, 2006).

Com a criação nos anos 1990, da cirurgia torácica assistida por vídeo, ocorreu um grande avanço no em relação ao procedimento cirúrgico do quilotórax. Isto teve relação direta com menores taxas de morbidade e mortalidade garantidas pela técnica, causando menos dor e reduzindo o risco de haver disfunção pulmonar após a cirurgia. Dessa forma, esse tratamento propiciou melhores resultados, principalmente para pacientes que não apresentam um bom quadro clínico. Como consequência do tratamento cirúrgico acredita-se em rápida diminuição no débito dos drenos torácicos (VAZ; FERNANDES, 2006).

Tanto no método conservador como na cirurgia, é administrada uma refeição hipergordurosa antes do dreno ser removido, esse protocolo garante que a fístula do ducto torácico está completamente fechada. Quando não há aumento do volume de secreção após este procedimento é confirmado o sucesso do tratamento cirúrgico (VAZ; FERNANDES, 2006).

Em relação ao método conservador, a ligadura do ducto torácico é considerada a técnica mais eficaz no tratamento de quilotórax. Nos casos de quilotórax em crianças, técnica cirúrgica deve ser levada em consideração como uma das primeiras opções no tratamento, uma vez que o tratamento conservador pode ocasionar atraso inútil, promovendo aumento no risco de piora do imunocomprometimento e do estado nutricional, bem como pode causar complicações do acesso venoso central. Dessa forma, é recomendado pela literatura, tanto para crianças quanto adultos, a escolha do tratamento conservador por apenas uma semana; caso não haja resposta depois desse período deve-se realizar o tratamento cirúrgico, com a ligadura do ducto torácico, acompanhado da pleurodese (VAZ; FERNANDES, 2006).

Quilotórax secundários a doenças clínicas com más-formações linfáticas e doenças subjacentes, como neoplasia, necessitam de atenção especial, já que o tratamento da doença de base é imprescindível para o melhor resultado terapêutico do quilotórax. Nestes casos, especificamente, é possível descartar o tratamento cirúrgico quando o tamanho do quilotórax for pequeno e quando não houver repercussão clínica, além disso, a drenagem pleural deve ser evitada, a não ser que esteja planejado realizar o tratamento cirúrgico caso a drenagem não apresente sucesso, para impedir que ocorra espoliação e complicar o tratamento destas doenças adjuntas (VAZ; FERNANDES, 2006).

## Prevenção

Não há métodos preventivos que promovam o não desenvolvimento da doença, apenas o diagnóstico e tratamento precoces são de extrema importância com objetivo de prevenir consequências adquiridas devido à doença, como a má nutrição e o comprometimento do estado imunológico do indivíduo.



Neste último capítulo vimos os principais tipos de doenças pleurais, dentre elas: derrame pleural, mesotelioma, empiema, pneumotórax e quilotórax. O derrame pleural ocorre quando há acúmulo de líquido entre as pleuras parietal e visceral no tórax. O mesotelioma é uma neoplasia maligna que ocorre devido à exposição ao asbesto. Já o empiema é definido como presença de pus no espaço pleural e o pneumotórax é caracterizado por acúmulo de ar no espaço pleural. E por último o quilotórax é o acúmulo de linfa no espaço pleural, que é rica em gordura. Apesar de todas terem relação com algum comprometimento das pleuras, pudemos perceber que cada uma tem sua particularidade e suas características diferem entre elas.

# DOENÇAS RESPIRATÓRIAS INTERSTICIAIS DE CAUSA CONHECIDA

## UNIDADE III

### CAPÍTULO 1

#### Doenças pulmonares intersticiais de causa conhecida

Neste capítulo veremos as principais doenças pulmonares intersticiais que apresentam uma causa conhecida, dentre elas estudaremos as pneumoconioses, as doenças causadas por infecções, por drogas, colágeno e tabaco.

#### Pneumoconiose



Pneumoconioses são um conjunto de doenças pulmonares intersticiais, que apresentam relação com situações ocupacional, ou seja, basicamente de trabalho, sendo causadas por inalação de poeira de origem mineral ou metálica. Neste capítulo veremos as doenças mais características desse grupo, sendo elas: silicose, doença do pulmão negro ou também conhecida como pneumoconiose dos trabalhadores do carvão e doença crônica por exposição ao berílio.

#### Causas

A causa da pneumoconiose tem relação direta com a exposição e consequente inalação da substância mineral ou metálica.

A sílica é a combinação do elemento silicone associado ao oxigênio formando a substância  $\text{SiO}_2$ . Geralmente quase todos os tipos de sílica são fibrogênicas, sendo que quando é aquecida, como acontece quando entra em contato com metal fundido em uma fundição ou por processos geológicos, de forma natural, se transforma em tridimita e cristobalita, substâncias tóxicas que podem ser inaladas e causarem o desenvolvimento da doença.

Já o carvão é composto predominantemente por carbono associado aos elementos hidrogênio, oxigênio e um pouco de enxofre. Há alguns tipos de carvão como o betuminoso que apresenta entre 75 a 91% de carbono; a antracite com mais de 91%; e o de lignite com menos 75% de carbono. Quando esse composto é queimado, principalmente em carvoarias, a fumaça pode desencadear a doença.

No caso do minério de berílio, ele é composto por ciclossilicato de berílio com alumínio ou bertrandita, ou hidróxido de silicato com berílio. Normalmente em uma caldeira quando o berílio é utilizado, este é separado e combinado com outros metais para formar novas ligas metálicas, ou ainda pode ser materializado como óxido de berílio para ser usado em cerâmicas. Para a realização desses processos, dentre outros utilizados nas indústrias, são produzidas fumaça e poeira que contém berílio, que é prejudicial ao ser humano.

Além das causas já citadas, existem outras responsáveis pela pneumoconiose, porém normalmente são menos comuns e muitas nem desencadeiam problemas respiratórios. Apenas por curiosidade, outras pneumoconioses são: aluminose, pneumoconiose por grafite, por xisto betuminoso, baritose, siderose, talcose e estanose.

## **Fisiopatologia**

No caso da sílica, suas menores partículas, aquelas que apresentam menos de 5 microns, conseguem acessar os alvéolos pulmonares, sendo ingeridas pelos macrófagos e causando a citólise destes. A toxicidade das células do pulmão pode ser reduzida por meio de modificações nas características superficiais dos particulados e também do processo de captação de secreções e detritos das células. Com isso, ocorre uma rápida resposta inflamatória onde a sílica sofreu deposição. Em resposta a esse depósito de sílica, os macrófagos produzem proteínas fibrogênicas, como interleucinas [IL]-1, além de fatores de crescimento derivados de fibronectina e plaquetas que promovem a síntese de colágeno. Apesar de ainda não estar definido qual a finalidade dos fatores imunológicos, uma grande quantidade de pacientes com silicose apresenta fatores antinucleares, imunocomplexos e reumatóides, além de hipergamaglobulinemia policlonal.

Tanto o carvão quanto a sílica, apresentam uma consequência lítica, além de ativar os macrófagos alveolares, sendo que o carvão que apresenta maior concentração de carbono, é o que possui mais radicais livres, havendo maior liberação de citocininas inflamatórias. O carvão e a sílica são responsáveis pelas mesmas alterações imunológicas séricas já descritas no parágrafo anterior.

Já o berílio possui uma fisiopatologia diferente do que foi visto para os outros materiais que são responsáveis pela pneumoconiose. O berílio não apresenta uma resposta definida no que diz respeito a sua exposição; porém sabe-se que quanto maior a duração da exposição, pior são os sintomas da doença. A partir da exposição ao berílio, as células T se unem a essa substância, fazendo com que a ligação dos peptídeos com as células T, reajam de uma maneira completamente diferente a outros antígenos, sendo que a possibilidade dessa ligação acontecer tem relação com a presença de um polimorfismo do aminoácido na posição 69 da cadeia beta antígeno leucocitário humano (HLA)- DP1 (MCCANLIES, *et al.* 2003).

### **Sintomas**

Os principais sintomas são: tosse e dispneia ao esforço, não havendo qualquer alteração na ausculta do tórax no início da doença.

### **Fatores de risco**

Exposição ocupacional por sílica, carvão e berílio; bem como, altas doses acumuladas de sílica ou carvão inalado; associados com o hábito de fumar são os principais fatores de risco para o surgimento da pneumoconiose.

### **Diagnóstico**

Os principais exames solicitados para o diagnóstico são: radiografia torácica anteroposterior e lateral; espirometria; biópsia e/ou lavagem broncoscópica; tomografia computadorizada de alta resolução do tórax, teste da proliferação linfocitária induzida pelo berílio, quando há suspeita do agente contaminante ser o berílio; e em alguns casos gasometria arterial.

### **Tratamento**

O tratamento da silicose, da pneumoconiose proveniente do carvão e da doença relacionada à exposição ao berílio é semelhante ao de outras doenças pulmonares crônicas. O tratamento para cada paciente é singular e depende do grau de comprometimento e do quadro clínico, porém geralmente se faz uso da oxigenoterapia, com reabilitação pulmonar e, caso haja obstrução, realiza-se terapia com broncodilatadores. Quando a pneumoconiose ocorre devido à exposição ao berílio pode-se fazer uso de corticoterapia oral.

## Prevenção

A abolição da exposição ao agente etiológico por meio da substituição por outros materiais é a medida preventiva que extingue o risco de desenvolver as pneumoconioses. A redução da exposição por meio de delimitadores dos processos de trabalho, como máscaras e exaustores também podem ser uma excelente abordagem para diminuir o risco da doença.

A proteção da pele também se faz necessária no caso de exposição ao berílio, uma vez que parece haver relação também com o contato do material. O rastreamento genético pode ser útil para descartar indivíduos com risco aumentado para o desenvolvimento da doença por exposição ao berílio, porém não é uma técnica extremamente eficiente, além de não ser barata. Aconselha-se adotar medidas que garantam que o berílio não seja levado através de roupas, para outros locais, como o próprio domicílio do trabalhador, fazendo com que outras pessoas de sua família e de seu convívio sejam expostas também.

As pessoas que apresentam a silicose devem fazer exame para tuberculose também, por meio de testes tuberculínicos ou exames de sangue específicos. Em alguns casos pode-se ainda, fazer o rastreamento para o câncer de pulmão, principalmente no caso de trabalhadores expostos à sílica ou ao berílio e que são tabagistas. E para os pacientes que estiverem fazendo uso de corticosteroides de longo prazo para pneumoconiose por exposição ao berílio também podem realizar tratamento com bifosfonatos para prevenir o desenvolvimento de osteoporose.

## Infecções

Neste tópico veremos doenças pulmonares intersticiais causadas por infecções; dentre as principais estudaremos a paracoccidioidomicose, a pneumocistose e a infecção por *Staphylococcus aureus*.

### Paracoccidioidomicose

A paracoccidioidomicose é a micose sistêmica que mais acomete pessoas em toda a América Latina, sendo seu agente causador, o fungo dimórfico *Paracoccidioides brasiliensis*, que apresenta maior incidência em homens trabalhadores de zona rural. A doença ocorre através da inalação de partículas infecciosas do fungo que, quando atinge os pulmões, provoca infecção primária. São achados comuns da doença linfonodomegalia e lesões mucocutânea. Outros órgãos também podem ser acometidos, porém em menor frequência como sistema nervoso central, ossos, rins,

fígado, glândulas adrenais e vias aéreas, podendo haver granulomas epitelioides, necrose e abscessos (BALDI, *et al.*, 2017).

Com relação às imagens radiográficas podemos encontrar bronquiectasias, opacidades reticulares, consolidações, áreas de “halo invertido”, enfisema paracicatricial e cavitações pulmonares. Em alguns casos podem ser vistos cistos pulmonares na maioria das vezes difusos e com paredes finas, sem haver uma distribuição preferencial e em poucas quantidades. Acredita-se que os mecanismos responsáveis pela formação dos cistos são: a retração elástica ao redor das lesões; a obstrução brônquica por meio da fibrose centrolobular; além da formação de granulomas peribrônquicos fazendo com que haja dilatação das vias aéreas ou a necrose central (BALDI, *et al.* 2017).

### **Pneumocistose**

A pneumocistose é provocada pelo fungo *Pneumocystis jiroveci* e acomete pacientes imunossuprimidos, como pessoas infectas pelo vírus HIV com contagem de linfócitos CD4 abaixo de 200 células/mm<sup>3</sup>, pessoas que fizerem transplante de medula óssea e pacientes em terapia com imunossupressores. Os sintomas mais comuns são tosse não produtiva, falta de ar e febre baixa, e em alguns casos pode ocorrer pneumotórax espontâneo, que se não for tratado pode evoluir para insuficiência respiratória e até causar a morte. A baixa concentração de linfócitos no sangue (linfopenia), além de altos níveis de lactato desidrogenase ajudam a confirmar o diagnóstico. A realização de tomografia mostra áreas em vidro fosco extensas, que estão situadas preferencialmente nas regiões mais centrais e peri-hilares, havendo espessamento septal e, em alguns casos, derrame pleural e linfadenomegalias. O espessamento do septo intralobular em associação com opacidades em vidro fosco podem acarretar ao padrão de “pavimentação em mosaico”. Os cistos podem ser um achado clínico, principalmente em pessoas infectadas pelo HIV, possuindo forma, tamanho e espessura variáveis, tendendo a ter predileção pelos lobos superiores. Casos os cistos sofram ruptura pode ocorrer pneumomediastino e pneumotórax (BALDI, *et al.* 2017).

### **Infecção por *Staphylococcus aureus***

As infecções por *Staphylococcus aureus* podem promover o surgimento de pneumatoceles, que são espaços aéreos com presença de conteúdo gasoso, resultado da dilatação das vias aéreas através de mecanismo valvular, associado à inflamação e também necrose do parênquima. Pneumatoceles ocorrem mais frequentemente em crianças com até um ano de vida e em usuários de drogas injetáveis, porém as lesões podem ser solucionadas com o tratamento adequado da infecção.

## Drogas

Uma grande quantidade de drogas, principalmente fármacos antineoplásicos, pode atingir de várias formas, os pulmões. Os critérios para determinar o diagnóstico são: histórico relacionado à exposição da droga antes do início das manifestações pulmonares; os resultados dos exames de imagem adequados; as evidências histológicas da lesão pulmonar e a eliminação de outras causas das doenças pulmonares intersticiais, como infecção ou exposição a metais ou substâncias tóxicas. Caso ocorra diminuição dos sinais e sintomas com a suspensão da droga, o diagnóstico pode ser confirmado.

Na maior parte dos casos, a lesão não depende da dose ou de quanto tempo a droga foi utilizada, uma vez que pode ocorrer um período de latência entre o início da exposição e o surgimento da doença, podendo ocorrer em poucos meses ou até mesmo depois de muitos anos após o término do uso da droga (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2012).

As doenças pulmonares intersticiais causadas por uso de drogas são classificadas como agudas, subagudas ou crônicas e as reações apresentadas pelo usuário podem ser resultado de efeitos diretos ou até mesmo indiretos. Um exemplo disso é que o desenvolvimento da lesão pode ter relação com a idade do paciente, o uso conjunto de oxigênio, ou até mesmo uma radioterapia anterior e também a combinação de outras drogas.

Os achados histológicos normalmente não ajudam no diagnóstico. Geralmente é possível detectar pneumonia eosinofílica, pneumonia granulomatosa, pneumonia intersticial não específica, pneumonia em organização e dano alveolar difuso. Há dificuldade em concluir o diagnóstico pelos achados histológicos, porque uma droga pode apresentar diferentes padrões de histologia, sendo que outras possuem um único padrão. Com relação aos achados tomográficos, são capazes de indicar as lesões histológicas subjacentes, porém a exatidão desses resultados de imagem é considerada bastante limitada (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2012).

As drogas que têm maior capacidade de causar lesão pulmonar são: metotrexato, nitrofurantoína, amiodarona, minociclina e bleomicina. Além disso, os agentes biológicos e antineoplásicos se caracterizam como drogas importante e de uso crescente para o tratamento de cânceres e doenças reumáticas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2012).

## Colagenoses

As colagenoses, que também são conhecidas como doença do colágeno, representam um conjunto de doenças autoimunes e inflamatórias que afetam o tecido conjuntivo do organismo infectado, fazendo com que a sustentação e os mecanismos de defesa do corpo fiquem comprometidos. As principais colagenoses são: o lúpus, a esclerodermia, dermatomiosite ou polimiosite, a doença de Sjogren e a doença mista do tecido conjuntivo que é a sobreposição das outras quatro colagenoses.

As principais alterações provocadas por essas doenças podem ser a pele, os pulmões, vasos sanguíneos e tecidos linfáticos. No caso do lúpus, o sistema imunológico reage contra as próprias células saudáveis do indivíduo, fazendo com que haja uma grande produção de anticorpos que podem atacar rins, coração, pele, cérebro e pulmões. Neste caso, quando o pulmão é atingido, pode ocorrer pleurite com ou sem derrame pleural. Para a remissão da doença deve administrar imunossupressores, justamente para reduzir a imunidade.

Já a esclerodermia, não causa uma inflamação, mas sim fibrose, uma vez que há indução para agregar fibroblastos, com produção de colágeno e consequente cicatrização. Pode ser localizada, afetando apenas a pele, porém pode ser sistêmica chegando a atingir outros órgãos, como esôfago, rins e pulmão. Quando prejudica o pulmão pode haver fibrose pulmonar evoluindo para hipertensão pulmonar. Nesse caso o tratamento deve ser com corticoides e imunossupressores.

A dermatomiosite ou polimiosite é uma miopatia inflamatória que apresenta manifestações cutâneas, relacionadas com dano vascular que pode causar manifestações adicionais como envolvimento cardíaco com insuficiência cardíaca e manifestações pulmonares como pneumonite induzida por medicamentos e insuficiência pulmonar por fraqueza muscular torácica.

A doença de Sjogren também é autoimune e sistêmica, caracterizada pelo paciente apresentar olhos e boca seca com consequente infiltração de linfócitos nas glândulas lacrimais e salivares, porém pode haver comprometimento de outras regiões levando a neuropatias periféricas, linfoma, distúrbios renais e pulmonares.

Com relação a todas as doenças colagenosas acima descritas, a prevalência é sempre maior em mulheres em idade fértil, havendo relação com os níveis de estrógeno circulante.

## Tabaco

O tabagismo tem mostrado relevância no desenvolvimento de várias doenças pulmonares intersticiais, como pneumonia intersticial descamativa, bronquiolite respiratória associada a doença pulmonar intersticial, histiocitose pulmonar de células de Langerhans, associação entre fibrose pulmonar com enfisema, fibrose pulmonar idiopática e fibrose pulmonar tabaco-relacionada. Além disso, a pneumonia eosinofílica aguda acomete indivíduos que iniciaram o consumo de tabaco ou que retornaram ao hábito, sendo que a associação de doenças relacionadas com o uso do tabaco pode ser observada no mesmo indivíduo.



Com relação ao tratamento veremos mais especificado na Unidade seguinte, quando estudaremos as doenças pulmonares intersticiais idiopáticas ou por causas desconhecidas.



Neste capítulo estudamos as principais doenças pulmonares intersticiais de etiologia conhecida, sendo elas: pneumoconioses; doenças causadas por infecções; por abuso de drogas, incluindo alguns fármacos; colagenoses e doenças tabaco relacionadas.

## **CAPÍTULO 1**

### **Pneumonia intersticial idiopática e linfoides**

#### **Pneumonia intersticial idiopática**



As pneumonias intersticiais idiopáticas correspondem a um amplo e heterogêneo conjunto de doenças relacionadas ao interstício pulmonar ou também conhecidas como doenças difusas do parênquima pulmonar. Este conjunto representa cerca de 200 tipos diferentes de doenças que podem ser agudas ou crônicas, com ou sem inflação e fibrose. Podemos inferir que as principais doenças que fazem parte desse grupo são: fibrose pulmonar idiopática, pneumonia organizante, pneumonia intersticial não específica, pneumonia intersticial bronquiocêntrica, pneumonia intersticial aguda e pneumonia intersticial descamativa.

Como esse grupo de doenças é bastante amplo, estudaremos mais a fundo a fibrose pulmonar intersticial, uma vez que ela é a forma mais comum quando comparada as outras doenças pulmonares intersticiais. Além disso, ela apresenta características clínicas muito semelhantes em relação a maioria das moléstias pertencentes a esse conjunto.

#### **Fibrose pulmonar intersticial**

É uma doença crônica, idiopática e que apresenta risco ao longo de toda a vida, tendo como principal característica formação de tecido cicatricial nos pulmões, além de dispneia progressiva.

## Causas

A causa de fibrose pulmonar intersticial é desconhecida. A teoria mais aceita é que algum agente irritante não determinado prejudica o epitélio, o endotélio e a membrana basal dos alvéolos.

Exposição ao tabaco, metal, poeira e fumaça; bem como presença de infecção, refluxo gastroesofágico e diabetes parecem apresentar relação com a fibrose pulmonar, porém qual fator é o principal responsável pela doença ainda é uma incógnita. A única certeza que se tem é que o tabagismo tem uma significância forte no que diz respeito ao desenvolvimento da doença. Outros estudos indicam que as exposições ocupacionais ou ambientais, principalmente com relação a exposição de pó de serragem e metal, poeira orgânica e inorgânica, além de serviços relacionados à pecuária e criação de pássaros são fatores de risco para o aparecimento da fibrose.

## Prevalência

A prevalência e incidência da doença são desconhecidas. Sabe-se que a prevalência é maior em idosos, uma vez que mais de 60% dos pacientes têm mais de 60 anos de idade quando são diagnosticados com a doença. Além disso acomete proporcionalmente mais homens do que mulheres, não havendo diferenças entre etnias. Há evidências que indicam um aumento na incidência da doença e acredita-se que o tempo de sobrevida a partir do diagnóstico seja de dois a cinco anos de vida.

## Fisiopatologia

Mesmo não havendo confirmação do agente causador, a lesão ocorrida provoca uma resposta pró-fibrótica e pró-inflamatória com a presença de um influxo de macrófagos, fibroblastos e outras células inflamatórias. A partir disso, devido a um desbalanço no processo de reparo normal, a atividade fibroblástica e miofibroblástica continua ocorrendo, formando focos fibroblásticos, característica determinante da doença, com depósito ininterrupto de proteínas da matriz extracelular e fibrose progressiva.

Outra evidência que também sugere o surgimento da doença, é a falha no mecanismo de regeneração celular causada pelo encurtamento dos telômeros. Além disso, acredita-se que o excesso de mucina pode ter relação na formação de fibrose, com possível comprometimento da defesa do indivíduo, ou até promovendo pausas nos mecanismos de reparo alveolar. O padrão encontrado de lesão é bastante difuso, uma vez quando se realiza biópsia, pode haver focos

fibroblásticos em diferentes estágios de desenvolvimento localizados na região parênquima alveolar normal. Essa desigualdade de achados pode indicar que a fibrose pulmonar intersticial pode ser motivada por lesões frequentes com resposta anormal associada a cada dano.

Devido a atividade anormal de fibroblastos e miofibroblastos, ocorrem alterações como destruição alveolar, distorção arquitetônica do parênquima pulmonar e infiltração do espaço intersticial com fibrose, que são sinais clínicos da doença, que também incluem padrão de restrição e difusão, dispneia progressiva e hipoxemia, além de faveolamento e bronquiectasia de tração nos achados de imagem.

Inicialmente ocorre depósito de proteínas da matriz extracelular pelos fibroblastos, o que justifica a falta de infiltrados inflamatórios ativos e de opacidades em vidro fosco na biópsia cirúrgica e na tomografia computadorizada, respectivamente. Com isso, pode ainda haver uma explicação pelo fato de o tratamento anti-inflamatório não proporcionar resultado na contenção na evolução da doença.

## **Sintomas**

A maioria dos pacientes com a doença pode apresentar falta de ar, mal-estar, fadiga, perda de peso, tosse, cansaço e em alguns casos baqueteamento digital. Na ausculta pulmonar pode haver estertores e presença de infiltrados pulmonares difusos nos exames de imagem, com inflamação e fibrose em biópsia.

## **Fatores de risco**

Como fatores de risco para a doença temos: idade avançada, gênero masculino, histórico familiar e tabagismo.

## **Diagnóstico**

Para diagnóstico da doença, a radiografia torácica e a tomografia computadorizada de alta resolução são os métodos mais utilizados, porém, teste de função pulmonar, fatores antinucleares, fator reumatoide, biópsia pulmonar cirúrgica, lavagem broncoalveolar e biópsia transbrônquica também podem ser solicitados pelo médico.

Inicialmente, o diagnóstico das pneumonias intersticiais idiopáticas deve ter uma anamnese exaustiva, para tentar excluir as causas que podem ter origem determinada, como relação ocupacional, uso de medicamentos ou drogas, tabaco, HIV, doenças cardíacas, vasculites e doenças de tecido conectivo.

Tentar determinar quando a doença teve início, por meio de exames anteriores pode ser uma solução. A tomografia e o raio X pode ajudar também nesse quesito. Realização de prova de função pulmonar também é um auxílio diagnóstico para determinar o padrão respiratório.

Com relação aos exames laboratoriais deve-se avaliar, as funções renais e hepática, sorologia para HIV, pesquisa de anticorpos antinucleares, precipitinas séricas no caso de exposição a alguma substância específica, fator reumatoide, autoanticorpos ou sorologias específicas para determinadas doenças do tecido conectivo ou vasculites, que possam vir a causar alterações pulmonares.

A biópsia brônquica e pulmonar transbrônquica com lavado broncoalveolar deve ser indicado para todos os pacientes que não tiverem contraindicações para broncofibroscopia, porém esse tipo de biópsia não ajuda em caso de pneumonia intersticial usual, nem fibrose, devido a suas dimensões serem pequenas. Porém, pode ser ferramenta adjuvante para confirmar o diagnóstico de sarcoidose, pneumonia eosinofilia, dentre outras doenças.

Já a biópsia pulmonar cirúrgica só deve ser realizada para pacientes com menos de 70 anos de idade, sem obesidade mórbida e problemas cardiorrespiratórios graves. É uma das mais utilizadas na confirmação do diagnóstico de pneumonia intersticial usual e fibrose pulmonar intersticial, quando o quadro clínico é atípico.

## **Tratamento**

As diretrizes da *American Thoracic Society*, da *European Respiratory Society*, e da *Latin American Thoracic Association* não aconselham a administração de varfarina; imatinibe; combinação de prednisolona, azatioprina e acetilcisteína; e ambrisentana. Além disso, há outros medicamentos que apresentam uso condicional dependendo do quadro do paciente.

Diversas medidas de suporte também podem ser consideradas na melhora da qualidade de vida do paciente, além de ajudar na redução de fatores que promovem a progressão da doença. O transplante de pulmão pode ser a única solução para alguns pacientes.

Programas de reabilitação pulmonar também indicaram serem eficientes na melhorar do estado funcional e da qualidade de vida. A combinação de exercícios físicos, associado a educação e suporte psicossocial pode melhorar a tolerância ao exercício. Além disso, para a dispneia poucos estudos recomendam a administração de opioides.

Há necessidade do monitoramento de todos os pacientes quanto a hipoxemia, que representa  $\text{PaO}_2$  menor ou igual 55 mmHg e saturação de oxigênio inferior a 89%. Nesse caso a suplementação de oxigênio tanto em repouso como em exercício é fortemente recomendado pelas diretrizes internacionais, uma vez que, pode promover melhora na tolerância aos exercícios e diminuir o risco no desenvolvimento de cor pulmonale e hipertensão pulmonar.

Os pacientes tabagistas devem ser aconselhados a abandonar o hábito de fumar e medicamentos tóxicos, que podem causar lesão pulmonar adicional, devem ser proibidos. Refluxo gastroesofágico é uma comorbidade prevalente em pacientes com fibrose pulmonar, havendo a hipótese de que a microaspiração em casos de refluxo pode desencadear fibrose. As diretrizes internacionais recomendam o tratamento clínico de refluxo mesmo em casos assintomáticos.

Uma parte dos pacientes com fibrose pulmonar tem hipertensão pulmonar associada, mas ainda não é conclusivo se a terapia anti-hipertensão pulmonar é positiva para esses casos. sendo que, as diretrizes internacionais não confirmam categoricamente essa recomendação. No caso de doentes mais graves, que necessitam de transplante de pulmão, medidas paliativas devem ser consideradas.

Além disso, medidas paliativas domiciliares sugerem melhora na qualidade de vida, reduzem a depressão e a ansiedade de pacientes com fibrose pulmonar, porém mais estudos ainda são necessários para determinar os melhores métodos para melhor qualidade de vida desses pacientes.

## Linfoides



O sistema linfático representa um conjunto de órgãos, vasos, tecidos linfáticos e linfonodos, que estão localizados em regiões específicas do corpo para proteger e ajudar a combater infecções que possam tentar atingir o organismo, sendo que esse sistema tem por função produzir e transportar as células de defesa do corpo.

No grupo de doenças linfoides, a pneumonia intersticial linfocítica, a bronquiolite linfoide, a granulomatose linfomatoíde, a hiperplasia linfoide reativa e o linfoma formam as principais doenças que iremos estudar.

Nessas doenças, é observado proliferação linfocitária, com formação de centros germinativos e folículos linfoides. A bronquiolite linfoide e a hiperplasia linfoide reativa são as doenças que mais afetam pacientes que apresentam doenças

sistêmicas, já a pneumonia intersticial linfoide apresenta associação com o lúpus eritematoso sistêmico, doença de Sjögren, miastenia grave, hepatite, HIV e outras infecções.

Além disso, é de fundamental importância avaliar a imuno-histoquímica dos linfócitos, para diferenciar uma monoclonalidade de uma policlonalidade, uma vez que, a monoclonalidade caracteriza uma proliferação neoplásica maligna, também conhecida como linfoma.

Das doenças linfoides pulmonares malignas podemos citar: Linfoma não Hodgkin de pequenos linfócitos; linfoma de tipo BALT; linfoma não Hodgkin de células grandes; linfoma B, angiocêntrico; granulomatose linfomatoide; histiocitose de células de Langerhans. Todas são englobadas no mesmo subgrupo de linfoma primário de pulmão.

A seguir veremos as principais doenças linfoides pulmonares.

## **Linfoma**

O linfoma é caracterizado pelo comportamento anormal das células do sistema linfático que crescem desordenadamente e disseminam para todo o organismo. Sabe-se que a doença apresenta maior incidência em pessoas acima de 60 anos.

### **Causas**

Alguns linfomas têm relação com infecções crônicas, que podem predispor à mutação das células linfáticas. Já em outros casos, pode haver relação com fatores ambientais e até mesmo a exposição, contato e inalação de agentes químicos. Porém, em grande parte dos casos, a causa não consegue ser determinada, sendo idiopática.

### **Diagnóstico**

O primeiro sinal do linfoma é o surgimento de linfonodos, mesmo quando não há presença de infecção. Ao notar esse crescimento desordenado, é indicado realizar biópsia onde está presente o gânglio alterado. Com a confirmação do diagnóstico, realiza-se o estadiamento da doença e faz investigações para determinar se não há outras regiões comprometidas. Geralmente exames de imagem também podem ser conclusivos para o diagnóstico da doença.

## Tratamento

Como tratamento a quimioterapia é a mais utilizada, podendo ou não ser associada, a radioterapia, dependendo do quadro clínico do paciente. Além disso, a terapia através de anticorpos monoclonais, que são as proteínas presentes no sistema de defesa do organismo, modificadas em laboratório, são outra opção no tratamento, que muitas vezes a feito concomitantemente com a quimioterapia.

## Prevenção

Deve-se evitar a exposição de produtos químicos, bem como realizar autoexame frequentemente para localizar linfonodos, uma vez que, quanto mais cedo for realizado o diagnóstico, maiores são as chances de cura.

Pacientes portadores de HIV são mais suscetíveis em desenvolver a doença, assim como idosos. Dessa forma, essa população deve redobrar a atenção com relação aos sintomas.

## Pneumonia intersticial linfocítica

É um tipo raro de pneumonia intersticial, que apresenta um infiltrado linfocítico policlonal difuso.

## Causas

A etiologia é multifatorial que pode ter relação com vírus e até doenças autoimunes. Portadores de HIV apresentam predisposição à doença, podendo inclusive ser uma das causas já vistas na literatura.

## Sintomas

A doença incide predominante mais em mulheres entre 40 e 70 anos e os principais sinais e sintomas clínicos são: falta de ar e tosse seca, além de, sudorese noturna, fadiga, febre e perda de peso.

## Diagnóstico

Exames de imagem são recomendados, sendo que a partir deles é possível encontrar opacidades em vidro fosco; nódulos em distribuição linfática, cistos e espessamento septal. Além disso, com relação à prova de função pulmonar, geralmente o paciente apresenta padrão restritivo.

A biópsia cirúrgica é obrigatória, uma vez que, há necessidade de determinar se a natureza da doença é policlonal por meio dos estudos imuno-histoquímicos.

### **Tratamento**

A administração de corticosteroides é o tratamento básico inicial, sendo que em mais da metade dos casos há uma resposta positiva. Já para pacientes com HIV, a terapia antirretroviral pode ser a mais adequada.

O prognóstico é bastante variável, uma vez que, em alguns casos há evolução para faveolamento e vão a óbito sem resposta ao tratamento. Em poucos casos (em torno de 5%) pode surgir linfoma de células B de baixo grau.

### **Bronquiolite folicular**

A bronquiolite folicular também é um tipo de doença pulmonar linfoide, sendo que a diferença principal dela para a pneumonia intersticial linfocítica é o infiltrado linfocítico bronquiolocêntrico, que não atinge outras localidades do interstício pulmonar. Além disso, o paciente apresenta padrão obstrutivo com aprisionamento aéreo na prova de função pulmonar.

Uma compressão extrínseca do tecido linfoide em conjunto com os brônquios representa o mecanismo principal para o surgimento dos cistos, causando um fenômeno valvular, mas também podendo haver relação com a isquemia bronquiolar por obstrução vascular. Os cistos se assemelham aos encontrados na pneumonia intersticial linfocítica, com localização especialmente em região peribroncovascular além de paredes finas. Podem surgir nódulos ou opacidades em vidro fosco centrolobulares nos exames de imagem para diagnóstico.



Neste capítulo vimos dois tipos principais doenças intersticiais idiopáticas, as pneumonias que compreendem um grande grupo de doenças como: fibrose pulmonar idiopática, pneumonia organizante, pneumonia intersticial não específica, pneumonia intersticial bronquiolocêntrica, pneumonia intersticial aguda e pneumonia intersticial descamativa; além das doenças pulmonares linfoides que apresenta proliferação linfocitária, com formação de centros germinativos e folículos linfoides. Dentre as principais doenças linfocitárias estudamos: o linfoma, a pneumonia intersticial linfocítica e a bronquiolite folicular.

# CAPÍTULO 2

## Doenças granulomatosas e miscelânea

No capítulo seguinte veremos as principais doenças granulomatosas e um grupo de doenças denominadas como miscelânea, uma vez que apresentam característica opostas a todos os outros tipos estudados, além de não apresentarem causa definida.

### Granulomatosas



Muitas doenças pulmonares difusas podem apresentar granulomas, que podem ou não serem necrotizantes, quando realizada as biopsias do tipo transbrônquica ou cirúrgica, sendo que as doenças granulomatosas podem ser tanto de origem infecciosas ou não, conhecidas ou mais raras. Assim sendo, veremos nos tópicos seguintes as principais doenças granulomatosas.

### Sarcoidose

A sarcoidose é uma doença do tipo granulomatosa crônica, que é caracterizada pelo acúmulo de macrófagos e linfócitos em vários órgãos, principalmente pulmão, uma vez que, os pulmões e linfonodos são os locais mais afetados na maioria dos casos. A evolução clínica da doença é bastante imprevisível e heterogênea, sendo que a incidência é de aproximadamente 6 pessoas para cada 100.000 por ano.

Sabe-se que o risco de sarcoidose é maior na raça negra, quando comparada a caucasiana, porém, pessoas de origem escandinava tem maior probabilidade de desenvolver a doença. Além disso, as manifestações extratorácicas variam conforme a etnia da população; no caso de pessoas negras a uveíte crônica é mais insidiosa, enquanto em latinos, o lúpus pérnio é mais comum; e em europeus, o eritema nodoso. Ainda no caso de pessoas negras, há maior probabilidade de ocorrer envolvimento ocular, na medula óssea, fígado e linfonodos. Tanto a sarcoidose cardíaca, como a ocular parece ser mais comum no Japão.

Além disso, um histórico familiar de sarcoidose indica risco significativamente para sarcoidose. Já quando comparamos gênero, mulheres apresentam mais chances de ter envolvimento ocular e neurológico, assim como eritema nodoso, enquanto homens têm maior predisposição a desenvolver hipercalcemia.

## Causas

A etiologia da sarcoidose é desconhecida. Contudo, várias causas são hipotetizadas, como herança genética, fatores imunológicos e infecciosas, como alguns vírus e bactérias.

## Fisiopatologia

O achado clínico que melhor representa a doença é a existência de granulomas não caseosos com células gigantes multinucleadas na região central. Os linfócitos CD4 estão distribuídos em todo o granuloma, e as células CD8 se encontram em grupos mais na região periférica. O linfócito CD4 e as citocinas, como a interleucina (IL)-2, IL-12 e gamainterferona, são responsáveis por manter os granulomas. Os macrófagos alveolares apresentam função de células secretoras versáteis produzindo variedades de citocinas, fatores de crescimento, fator de necrose tumoral (TNF)-alfa e interleucinas IL-12 e IL-15.

O padrão imunológico das células presentes no infiltrado indica que os granulomas sarcoides sejam produzidos a partir de um estímulo antigênico persistente e que pouco se degrada, promovendo resposta imune local mediada por célula T com um padrão oligoclonal. Em decorrência da estimulação crônica, os macrófagos produzem mediadores inflamatórios locais, promovendo acúmulo de células T “helper” do tipo 1 em locais onde a inflamação é constante, colaborando para a constituição da estrutura do granuloma.

## Classificação

A classificação da sarcoidose depende do envolvimento de órgãos e sistemas. A partir disso temos, a classificação no quadro a seguir.

Quadro 4. Classificação da sarcoidose.

Classificação	Comprometimento
Sarcoidose sistêmica	Acomete vários sistemas, associado com fadiga crônica.
Sarcoidose pulmonar	Pulmões envolvidos em mais de 90% dos casos.
Sarcoidose cutânea	Presença de placas; lúpus pérmio.
Sarcoidose ocular	Uveíte anterior
Sarcoidose cardíaca	Presente em 5% dos casos, pode haver bloqueio cardíaco, evoluindo para cardiomiopatia, e até hipertensão arterial pulmonar.
Neuro sarcoidose	Ocorrem em menos de 10% dos pacientes, havendo convulsões e cefaleia.

Fonte: <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/109/pdf/109.pdf>. Acesso em: 9 ago. 2019.

## Sintomas

Os principais sintomas dos pacientes acometidos pela sarcoidose são: dispneia, tosse, artralgia, fadiga crônica, linfadenopatia, sibilância, roncos, olhos doloridos e avermelhados, fotofobia e visão turva.

## Fatores de risco

Idade entre 20 e 40 anos, histórico familiar com sarcoidose, origem escandinava e etnia negra e gênero feminino são os principais fatores de risco para a doença.

## Diagnóstico

Os principais exames diagnósticos são: radiografia torácica, uma vez que nos achados o paciente diagnosticado com sarcoidose pode apresentar adenopatia hilar e/ou paratraqueal predominantemente no lobo superior, infiltrados bilaterais; derrames pleurais e calcificações em casca de ovo, que são raras. Além disso, hemograma completo, ureia sérica, creatinina, enzimas hepáticas, cálcio sérico, teste de função pulmonar, eletrocardiograma (defeitos de condução) e derivado proteico purificado da tuberculina.

Em alguns casos pode haver necessidade de realizar tomografia computadorizada de tórax, lavagem broncoalveolar, biópsia transbrônquica, cálcio urinário de 24 horas, enzima conversora da angiotensina sérica, cintilografia com gálio-67, aspiração por agulha transbrônquica guiada por ultrassonografia endobrônquica, ressonância nuclear magnética e tomografia por emissão de pósitrons (PET) com fluordesoxiglucose.

## Tratamento

Nem todos os pacientes diagnosticados com sarcoidose precisam de tratamento. Não há nenhuma terapia específica que seja recomendada por todas as diretrizes internacionais, uma vez que as evidências clínicas pertinentes às várias terapias são relacionadas apenas a partir dos poucos ensaios clínicos realizados.

As dosagens e as vias de administração de corticosteroides e de outros fármacos ainda são discutidas. Geralmente, há remissões espontâneas da sarcoidose pulmonar entre 55% e 90% dos casos classificados no estágio I, 40% a 70% dos pacientes classificados no estágio II e em cerca de 20% dos pacientes no estágio III, porém raramente há remissão no estágio IV da sarcoidose pulmonar. Além disso, grande parte dos pacientes podem ser assintomáticos, mesmo

apresentando radiografia torácica anormal ou alterações nas concentrações de enzimas hepáticas. Dessa forma, o tratamento é destinado para os pacientes que apresentam sarcoidose sintomática.

Corticosteroides orais geralmente representam o tratamento para estágios II a IV sintomáticos, e também podem ser administrados no estágio I quando há sintomas em associação com adenopatia. Os corticosteroides orais promovem melhora dos achados radiográficos, dos sintomas e da espirometria entre 3 meses e dois anos de terapia. Contudo, poucas melhoras ocorrem na função pulmonar. Além disso, pesquisas tem se limitado a administrar o medicamento por mais de dois anos, advertindo que estes podem causar modificações na progressão da doença quando usado a longo prazo.

Corticosteroides administrados por vias inalatórias podem trazer benefícios em alguns casos de sarcoidose pulmonar. Os medicamentos de segunda linha, como o metotrexato, e a azatioprina, podem ser usados como terapia não corticosteroide em pacientes que apresentam intolerância a altas doses de esteroides ou ainda como tratamento adjuvante nos casos que a resposta aos corticosteroides é insatisfatória.

Os pacientes que realizam corticoterapia devem adotar medidas preventivas para osteoporose. Suplementação de cálcio ou vitamina D deve ser monitorada, uma vez que, a doença pode provocar hipercalcúria e hipercalcemia pelo aumento na concentração de vitamina D endógena. O cálcio sérico e o cálcio urinário de 24 horas devem ser monitorados no início e após um mês de terapia.

A oxigenoterapia também pode ser realizada no caso de pacientes que tenham saturação de oxigênio em repouso ou durante exercício de inferior a 88% ou  $\text{PaO}_2$  menor ou igual a 55 mmHg na gasometria arterial. Os pacientes são classificados no estágio IV da doença, quando ocorre graves reduções graves dos volumes pulmonares, nas taxas de fluxo e na capacidade de difusão do monóxido de carbono, associados a outros sintomas que não apresentam resolução mesmo com tratamento. Nesses casos, o transplante de pulmão é a única opção para esses pacientes.

A sarcoidose é a segunda recomendação mais comum de transplante pulmonar no caso de doença pulmonar intersticial e é responsável por 2,6% de todos os transplantes de pulmão que ocorrem no mundo.

### **Pneumonite por hipersensibilidade**

A pneumonite por hipersensibilidade, que também pode ser designada por alveolite alérgica extrínseca, ocorre por uma inflamação imunológica que não é mediada por

imunoglobulina E. A pneumonite por hipersensibilidade é promovida pela inalação frequente de proteínas de origem animal ou vegetal, ou ainda a conjugação de uma proteína humana das vias aéreas com uma substância química, como por exemplo a albumina. As manifestações da inflamação dessa pneumonite acontecem nos alvéolos e nos bronquíolos distais e dependem da concentração e da frequência da exposição. A doença pode ser classificada como aguda, subaguda e crônica tendo distintas formas de apresentação. Muitos casos de pneumonite ocorrem por exposição ocupacional, porém sua prevalência é desconhecida, e tem relação direta com o tipo de antígeno, concentração da exposição e fatores do próprio indivíduo que ainda não estão esclarecidos.

### **Causas**

Algumas causas já foram identificadas; dentre elas os agentes etiológicos mais comuns são bactérias do tipo Actinomycetes termofílicos, que são responsáveis por várias outras síndromes, como pulmão de “fazendeiro” e de “colhedor de cogumelos”; além de proteínas de origem animal, como a proteína aviária responsável pelo pulmão “do avicultor”, podendo ainda ser implicado a exposição a animais de grande porte.

Fungos também podem ser agentes etiológicos, assim como produtos químicos reativos como anidridos, di-isocianatos e agentes usados nos trabalhos com metais. Nesses casos, a exposição a fluidos de usinagem com metais mostrou ser a causa mais comum de pneumonite por hipersensibilidade ocupacional, sendo responsável por mais da metade dos casos no Reino Unido. Medicamentos também podem causar a pneumonite, como o metotrexato e rituximabe.

### **Fisiopatologia**

Os mecanismos fisiopatológicos que promovem a inflamação característica da pneumonite por hipersensibilidade ainda não estão completamente esclarecidos. Estudos de lavagem broncoalveolar em pacientes com pneumonite sintomática indicam que as células envolvidas na fisiopatologia são os linfócitos T CD3+, que são CD8+ ou CD4+ com um fenótipo Th1. A inflamação da pneumonite apresenta um infiltrado celular com linfócitos, plasmócitos e neutrófilos com a presença de macrófagos espumosos ativados e de granulomas não caseosos.

A inflamação tem a tendência de apresentar uma distribuição broncocêntrica ou bronquiolocêntrica. Em estágios mais avançados, a alveolite linfocítica não é tão exacerbada e pode haver fibrose intersticial com paredes bronquiolares espessas devido ao colágeno. Na pneumonite por hipersensibilidade aguda, os principais

sintomas e achados, como febre, dispneia, taquipneia, padrão pulmonar restritivos e a diminuição da capacidade de difusão do monóxido de carbono pelo pulmão são devido à alveolite linfocítica. Já na fase subaguda, a inflamação não é tão evidente podendo haver fibrose com ocorrência de dispneia, mal-estar, tosse, padrão pulmonar misto e reduzida capacidade de difusão do CO. Na última fase, a crônica, há pouca inflamação com fibrose que resulta em perda de peso, dispneia, mal-estar, padrão pulmonar misto e baixa capacidade de difusão do CO.

### **Sintomas**

Dispneia, tosse improdutivo e produtiva nas formas subaguda e crônicas; presença de febre e calafrios, mal-estar, perda de peso, anorexia, presença de estertores bibasilares, e estertores difusos e baqueteamento digital são os sintomas referentes a doença.

### **Fatores de risco**

Os fatores de risco listados abaixo apresentam relação com o desenvolvimento da doença, porém não determinantes para o surgimento da pneumonite por hipersensibilidade. Tabagismo, infecção viral, exposição a antígeno proteico aviário, exposição a antígeno de bolor, exposição a antígeno bacteriano, exposição a diisocianato (por exemplo, resina epóxi), exposição a antígeno ácido de anidrido (por exemplo, recuperadores de pintura), exposição a fluidos de usinagem com metais, nitrofurantoína, metotrexato, roxitromicina e rituximabe podem ser fatores de risco para a pneumonite.

### **Diagnóstico**

Os primeiros exames que devem ser solicitados pelo médico para diagnóstico da doença são: resposta imunológica ao antígeno causador, hemograma completo, velocidade de hemossedimentação, albumina, radiografia torácica (presença de infiltrados, nodulares ou irregulares; fibrose); tomografia computadorizada de tórax, testes de função pulmonar, capacidade de difusão do monóxido de carbono, lavagem broncoalveolar e biópsia pulmonar.

### **Tratamento**

O objetivo mais importante que deve ser levado em consideração quando há o diagnóstico de doença pulmonar de causa alérgica é justamente evitar o antígeno causador. No caso de exposição ocupacional, deve-se realocar o indivíduo em seu trabalho. Contudo, medidas como a redução da umidade e melhora da ventilação

já são capazes de reduzir a exposição ao antígeno, evitando a possibilidade de realocação. Já quando a exposição não é por fator ocupacional, medidas ambientais acabam sendo a melhor solução, como limpeza da casa ou de locais que podem ser responsáveis por desencadear a doença.

A pneumonite por hipersensibilidade não é uma doença muito estudada, dessa forma o tratamento recomendado baseia-se na administração de corticosteroides orais principalmente nos estágios agudo e subagudo da doença, com relato de casos com melhora dos sintomas e da função pulmonar. Quando o antígeno é evitado, os corticosteroides podem chegar até serem suspensos da terapia após 6 semanas. Já no caso de pacientes com pneumonite por hipersensibilidade na fase crônica, corticoides de dosagem baixa são administrados a longo prazo.

### **Prevenção**

A prevenção primária foca na diminuição da exposição ambiental ao antígeno causador da pneumonite por hipersensibilidade, fazendo com que haja melhora significativa apenas com essa medida.

Além disso, evitar o agente causador é fundamental para diminuir os sintomas; como realocar o indivíduo em seu trabalho ou realizar intervenções ambientais, como melhoras a umidade e ventilação do ambiente, bem como melhorar a limpeza.

## **Doenças pulmonares granulomatosas incomuns**



Apenas a título de curiosidade, segue nesse tópico algumas doenças pulmonares granulomatosas incomuns.

### **Imunodeficiência comum variável**

A imunodeficiência comum variável, ou hipogamaglobulinemia tem por característica apresentar baixos níveis de imunoglobulinas séricas, também conhecidas como anticorpos acarretando ao doente um aumento da susceptibilidade a infecções. A causa normalmente não é determinada. É o tipo mais comum de imunodeficiência, sendo que o tipo e o grau da deficiência das imunoglobulinas dependem de cada indivíduo. Há casos de redução das imunoglobulinas G e A. E há outros em que o paciente apresentam deficiência também na imunoglobulina M.

## Causas

As causas dessa imunodeficiência ainda não são claras. Porém, estudos atuais indicam que pode haver uma implicação da doença, por um pequeno conjunto de genes que estão presentes em alguns doentes. Esses estudos mostram três importantes anomalias nos linfócitos. Na maioria dos casos, o paciente tem níveis normais de linfócitos B, porém eles não são capazes de sofrer uma maturação normal para se tornarem plasmócitos capazes de produzir diferentes tipos de anticorpos e imunoglobulinas.

Há ainda, outro caso que a função dos linfócitos T “helper” está prejudicada, não ocorrendo uma resposta padrão dos anticorpos; e um terceiro que possui uma grande quantidade de linfócitos T citotóxicos, apesar de ainda haver dúvida sobre o papel destas células na imunodeficiência.

## Sintomas

Os sintomas podem variar, sendo leves e até mesmo graves. Pode haver infecções frequentes em todas as fases da vida, desde a infância até a fase adulta. Geralmente o diagnóstico só ocorre na fase adulta entre 30 e 40 anos, porém em aproximadamente 20% dos casos, os sintomas da doença começam a aparecer antes dos 16 anos de idade.

A maioria dos doentes com imunodeficiência comum variável tem infecções constantes nos brônquios, pulmões, ouvidos e seios perinasais. Quando essas infecções são pulmonares e graves ocorrendo repetidas vezes, poderá haver danos imutáveis na árvore brônquica com desenvolvimento de doença crônica nos brônquios, com formação de bronquiectasias.

Além disso, se houver o desenvolvimento de uma doença pulmonar crônica, poderá ocorrer redução na tolerância aos esforços e atividades físicas, além de uma capacidade vital diminuída.

## Diagnóstico

O exame físico com ausculta pulmonar pode revelar evidências de bronquiectasia (estertores, chiado agudo na inspiração, roncosp). Além dos exames de imunoglobulina séricas e hemograma completo, no caso de alterações pulmonares há necessidade de realizar teste de função pulmonar e exames radiológicos, para detectar infecção aguda, bronquiectasia, linfadenopatia e doença granulomatosa.

## Tratamento

Os objetivos do tratamento nas infecções pulmonares devem ser a prevenção da sua recorrência e a redução dos danos crônicos relacionados ao tecido pulmonar. O tratamento da imunodeficiência comum variável é semelhante ao de outras doenças que apresentam baixos níveis de imunoglobulinas séricas.

Quando não há um problema importante nos linfócitos T ou em algum órgão, o tratamento por meio de substituição com imunoglobulina apresenta sucesso na redução dos sintomas. Essa imunoglobulina administrada é extraída de uma grande quantidade de doadores de plasma humano e é composta principalmente por imunoglobulina G, que contém anticorpos importantes presentes em indivíduos saudáveis. Os doentes que apresentarem doença pulmonar crônica deverão fazer uso de antibióticos de largo espectro a longo prazo. Caso as infecções sejam por bactérias específicas, outros tipos de antibióticos deverão ser administrados. No caso de bronquiectasias, fisioterapia e drenagem postural para remoção das secreções são indicadas.

## Prevenção

Familiares de pacientes que apresentem alterações genéticas conhecidas que provocam hipogamaglobulinemia são aconselhados a realizar testes genéticos, uma vez que se sabe que mesmo em parentes de segundo grau há hereditariedade familiar entre 10 a 20% dos casos de imunodeficiência. Diagnóstico genético pré-implantacional tem sido realizado também quando já é sabido que os pais são portadores dessas alterações.

## Doença inflamatória intestinal



A doença inflamatória intestinal é uma nomenclatura geral, que representa um grupo de doenças como enterocolite actínica, colite isquêmica, retocolite ulcerativa inespecífica, doença de Crohn, colite linfocítica, colagenosa, dentre outras, sendo que a retocolite ulcerativa inespecífica e a doença de Crohn representam de 80% a 90% dos casos de doenças intestinais, sendo que quando usamos o termo doença inflamatória intestinal idiopática se refere, a essas duas doenças.

## **Causas**

A doença inflamatória intestinal é caracterizada pela inflamação crônica do intestino que se manifesta sem uma causa determinada, com incidência variada com relação à etnia, classe social e gênero, sendo responsável por diversos problemas de saúde e na qualidade de vida de seu portador. Geralmente o diagnóstico é determinado mais em crianças e jovens, sendo que há recidivas frequentes das inflamações e com formas clínicas bastante graves. A doença pode atingir todas as partes do trato gastrointestinal a partir da boca até a área perianal, porém, na maioria dos casos atinge as regiões perianal e íleo terminal.

Os fatores que podem estar relacionados com o desenvolvimento da doença são genéticos, com modificações em algumas estruturas; além de ambientais, como o tabagismo, uso de contraceptivos orais, dieta com muito açúcar refinado, deficiências nutricionais, principalmente zinco e agentes infecciosos.

## **Sintomas**

A doença possui muitas manifestações extraintestinais, porém algumas delas são pulmonares, como nos primeiros relatos da doença, como escarro purulento crônico sem causa definida. A doença intestinal pode ainda provocar doença das vias aéreas; doenças pulmonares intersticiais, principalmente bronquiolite obliterante com pneumonia em organização; pneumonia intersticial não específica e sarcoidose, bem como, vasculite pulmonar, nódulos pulmonares necróticos e serosite.

Outras manifestações pulmonares são a toxicidade induzida por medicamentos e agentes anti-TNF (anti fator de necrose tumoral), bem como diversas infecções. Pode ocorrer ainda, pneumonia em organização relacionada com inflamação granulomatosa crônica não necrosante asséptica.

## **Sintomas**

Os principais sinais e sintomas clínicos são: fadiga, perda de peso, diarreia, febre, dor abdominal e sangramento gastrointestinal.

## **Diagnóstico**

O diagnóstico é realizado por meio de exame físico e história familiar associados a outros exames como: perfil metabólico completo, hemograma completo, teste de proteína C-reativa e exame de velocidade de hemossedimentação. Concentrações de ferro e de vitamina B12 devem ser analisados. Exames de imagem como radiografias e

radiologia com contraste também são indicados, porém a colonoscopia com intubação do íleo é o exame padrão-ouro para a confirmação da doença.

### Tratamento

O tratamento é bastante complexo e deve ser realizado por especialistas na doença, uma vez que ele é baseado em cada paciente e seu quadro clínico. Especificamente para os sintomas pulmonares, os corticosteroides são o tratamento mais comum e que promovem melhora dos sintomas em 90% dos casos. No entanto, a recidiva costuma ocorrer em 12 a 30% dos pacientes após a redução ou suspensão da terapia, havendo necessidade do aumento da dose ou de uma nova administração do medicamento. O prognóstico da doença pulmonar em pacientes com DC é geralmente favorável, com alta taxa de resposta à terapia

### Granulomatose broncocêntrica



A granulomatose broncocêntrica é uma doença, caracterizada por reação granulomatosa necrosante localizada nos brônquios e bronquíolos. Não possui nenhum agente etiológico determinado e inicialmente foi relacionada a paciente portadores de asma associada à aspergilose broncopulmonar alérgica.

### Causas

A forma idiopática da doença não tem fator etiológico conhecido e apenas os resultados histológicos realizado por meio de biópsia pulmonar conclui o diagnóstico da doença, apenas depois da exclusão meticulosa das causas dos granulomas broncocêntricos.

### Sintomas

Os sintomas podem ser variáveis, porém geralmente ocorrer febre, dor torácica e tosse. Já com relação aos achados clínicos encontra-se consolidação lobar com atelectasia e massa solitária representam quando realizado tomografia computadorizada, bem como nódulos, opacidades lineares, infiltrados difusos e até cavitação pulmonar.

### Diagnóstico

A granulomatose broncocêntrica costuma ter manifestações radiológicas, clínicas e laboratoriais bastante parecidas com processos infecciosos, imunológicos ou

neoplásicos, que são acompanhados de lesões broncocêntricas como a tuberculose e artrite reumatoide, sendo que para a determinação do diagnóstico a biópsia pulmonar mostrou-se ser o melhor método.

### Tratamento

Para o tratamento da forma idiopática da doença, corticosteroides têm-se mostrado ótima opção apresentando bons resultados em relação a melhora dos sintomas e sem ocorrer reincidivas.

### Micobactérias não tuberculosas



As micobactérias não tuberculosas são do gênero *Mycobacterium*, porém apresentam propriedades diferentes daquelas responsáveis pela tuberculose, como as *Mycobacterium tuberculosis*. No geral, as mais comuns são: *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. abscessos*, *M. marinum*, *M. ulcerans* e a *M. kansasii*. Pelo fato das micobactérias não tuberculosas estarem presentes no ambiente, especula-se que os locais onde elas vivem sejam a própria fonte de infecção para as pessoas. Porém, as infecções provocadas por elas não são um problema de saúde pública, apesar de algumas espécies apresentarem grande capacidade de transmitir a doença podendo até causar morte.

### Causas

Esse tipo de micobactéria apresenta maiores chances de provocar doença pulmonar quando há outros fatores adjuvantes, como a presença de doenças imunossupressoras como o HIV; doença pulmonar obstrutiva crônica; fibrose cística; tuberculose e até mesmo transplante. Acredita-se que reservatórios naturais de água são os principais locais percursos para disseminação dessas micobactérias.

### Sintomas

Os sintomas relacionados ao sistema respiratório geralmente não são específicos, porém geralmente há tosse crônica, expectoração e fadiga. Em poucos casos, mal-estar, falta de ar, hemoptise, febre e perda de peso podem ocorrer nas fases mais avançadas da doença.

### Diagnóstico

A doença pulmonar por micobactérias não tuberculosas necessitam de um diagnóstico particular para se definir o tratamento, já que a terapia depende

diretamente do tipo de micobactéria. Quando comparamos através de imagens radiográficas, as lesões pulmonares provocadas pelas micobactérias não tuberculosas com àquelas causadas pela tuberculose, as cavidades possuem paredes menos espessas e menor quantidade de infiltrado parenquimatoso ao seu redor; além disso a dispersão é mais frequentemente por contiguidade do que bronco-gênica e há implicação considerável da pleura nas regiões comprometidas. A apresentação histológica baseia o diagnóstico de presunção, porém é a prova tuberculínica que determina o organismo causador da doença. Lavado brônquico e coleta de escarro também são recomendados.

### **Tratamento**

O tratamento tem relação direta com o agente etiológico, ou seja, é preciso determinar o tipo de bactéria para definir qual antibiótico será administrado. Geralmente a Claritromicina, Azitromicina e Rifampina são os mais utilizados.

### **Pneumonia aspirativa**



A pneumonia por aspiração ou aspirativa ocorre devido a inalação de conteúdo orofaríngeo nas vias aéreas inferiores, promovendo infecção bacteriana e lesão pulmonar. Esse tipo de pneumonia acomete mais pacientes que apresentam problemas neurológicos com redução no reflexo da deglutição.

### **Causas**

Geralmente, a lesão pulmonar é provocada pela aspiração de alguma substância orofaríngea que é constituída de bactérias aeróbias e anaeróbias. Os indivíduos que estão mais predispostos a desenvolver a doença são aqueles acometidos por disfunção de deglutição, refluxo gastroesofágico, doença neurológica ou deficiência do trato digestivo superior relacionada a fatores externos, como uma traqueostomia.

Em pessoas saudáveis o evento não promove a pneumonia, uma vez que primeiramente as bactérias entram no pulmão devido a aspiração, porém mecanismos protetivos como a ação dos cílios, tosse e a própria defesa celular e humoral evitam o desenvolvimento da doença, porém quando há qualquer problema nesses mecanismos de defesa, pode ocorrer pneumonia por aspiração.

A bacteriologia da pneumonia por aspiração é semelhante àquela que não ocorre por aspiração.

## **Fisiopatologia**

A aspiração causa uma reação inflamatória que é conhecida como pneumonite. Essa reação pode provocar problemas ao parênquima pulmonar, os quais podem promover uma resposta que leva à tosse, à febre ou ao aumento no número de leucócitos. A partir disso, pode haver ainda uma nova infecção bacteriana secundária, que devido ao parênquima já estar lesado, causa a pneumonia por aspiração.

A pneumonia pode ser considerada na verdade uma ruptura do microbioma e não apenas uma infecção. Normalmente, quando a aspiração ocorre com o indivíduo sentado, a região basal dos lobos inferiores do pulmão são as mais afetadas, já em decúbito as regiões posteriores dos lobos superiores ou as regiões apicais dos lobos inferiores são as mais comprometidas.

## **Sintomas**

Os sintomas comuns são: tosse, falta de ar e dor torácica pleurítica, podendo ocorrer por mais de uma semana após a aspiração. Além disso, febre, taquipneia, presença de estertores e expectoração espumosa ou purulenta também são indicativos da doença. Pode ainda haver odor malcheiroso quando a infecção é por bactérias anaeróbias.

## **Fatores de risco**

Os fatores de risco da pneumonia por aspiração são: idade avançada, problemas de dentição, disfunção na deglutição e presença de traqueostomia.

## **Diagnóstico**

A história clínica é de grande importância, porque a aspiração consciente nem sempre ocorre, e às vezes o paciente nem se lembra do ocorrido.

Os exames iniciais são semelhantes ao de pneumonia típica. A radiografia torácica e o hemograma completo são indicados como os primeiros testes.

A leucocitose geralmente está associada à pneumonia por aspiração. Além disso, o monitoramento das saturações de oxigênio, bem como gasometria arterial são recomendados dependendo do quadro clínico do paciente.

A coloração de Gram da expectoração também é uma ferramenta adicional que pode detectar o organismo causador da doença, sendo de baixo custo e fácil de realizar. A cultura da expectoração pode ser um outro método, porém nem sempre é conclusivo.

A broncoscopia é uma opção quando o material aspirado é de grande volume, porém não há estudos conclusivos sobre o sucesso desse método.

Dessa forma, se conclui que na pneumonia por aspiração, a obtenção de uma boa amostra de expectoração ou do trato respiratório inferior é a melhor técnica diagnóstica, de acordo com as diretrizes de pneumonia vinculadas aos cuidados de saúde e hospitalar.

### **Tratamento**

Os devidos antibióticos devem ser administrados logo após a confirmação do diagnóstico para tratar a infecção e prevenir o desenvolvimento de complicações como abscessos pulmonares e empiema.

Nos indivíduos com tubos endotraqueais ou traqueostomia, as vias aéreas devem ser sempre aspiradas e situações que possam promover piora do quadro devem ser descontinuadas. O tratamento não medicamentoso compreende oxigenoterapia, manejo da hipotensão e terapia para síndrome do desconforto respiratório agudo e choque séptico, caso ocorram.

Não há protocolos específicos para que o paciente seja internado, nem qual deve ser o nível de cuidado, tudo isso se baseia no quadro clínico. Os antibióticos intravenosos só são administrados em pacientes hospitalizados e a internação na unidade de terapia intensiva só é justificada pela intubação, hipotensão ou estado mental alterado do paciente. Os escores de gravidade da pneumonia, não são usados para pacientes com pneumonia por aspiração.

### **Pneumonia intersticial de células gigantes**



A pneumonia intersticial de células gigantes ou doença pulmonar por metal duro é rara e causada devido exposição de partículas de ligas de metal duro, que são compostas principalmente por carboneto de tungstênio (as mais comuns), cobalto ou cobalto e diamante.

Cromo, tântalo, titânio, nióbio e níquel também podem causar a doença, porém, em menores proporções. Esses materiais são utilizados principalmente em ferramentas de afiação e corte, próteses dentárias, perfuração de poços e polimento de diamantes, devido a sua composição e dureza. A partir da exposição deles, suas partículas são absorvidas pelos pulmões e trato gastrointestinal podendo desencadear a doença.

## Causas

Acredita-se que a patogênese da doença intersticial ocorre devido a uma reação de hipersensibilidade ao material. Além disso, fatores genéticos também podem ter relação com as causas da doença, porém mais estudos são necessários.

Além disso, a exposição ao cobalto pode provocar diversas comorbidades, como asma e até outras doenças intersticiais. A apresentação histopatológica que mais define a doença é a pneumonia intersticial de células gigantes que é representada por células gigantes multinucleadas, que possuem aspectos “canibalísticos”, em espaços alveolares.

A fisiopatologia da doença ainda é desconhecida.

## Diagnóstico

Com relação ao diagnóstico, a tomografia computadorizada indica presença de opacidades em vidro fosco e opacidades lineares irregulares. Já no teste de função pulmonar há confirmação de padrão ventilatório restritivo para todos os pacientes. Além disso, células gigantes multinucleadas no lavado broncoalveolar são características da doença e confirmam o diagnóstico se houver necessidade de biópsia.

Os sintomas clínicos podem apresentar variações para cada paciente, porém com a evolução do quadro ocorre redução na capacidade de difusão no monóxido de carbono. A história clínica e ocupacional é de extrema importância para o diagnóstico, principalmente quando associados aos exames de imagem por radiografia ou tomografia. Uma amostra para análise citológica ou histológica também são recomendadas.

## Tratamento

O tratamento da pneumonia intersticial de células gigantes tem por objetivo remover a exposição do agente causador, que pode ser capaz de estabilizar ou melhorar a função pulmonar. A administração de corticosteroides é a terapia medicamentosa recomendada, porém em alguns casos se fazem uso de imunossupressores.

O transplante pulmonar pode ser uma opção quando a doença está muito avançada e quando não há resposta ao tratamento medicamentoso.

## Talcose intravenosa

A talcose intravenosa costuma ocorrer quando usuários crônicos de drogas injetam por via intravenosa drogas ou medicamentos em forma de comprimidos, os quais são triturados e dissolvidos em água (ESCUISSATO, *et al.* 2017).

### Causas

As medicações e drogas injetadas mais frequentemente são pentazocina, meperedina, cocaína, anfetamina e metilfenidato (ritalina). A maioria dos pacientes é assintomática, porém, podem apresentar insuficiência respiratória.

### Sintomas

Os sintomas podem ser inespecíficos, mas pode haver dispneia lentamente progressiva, febre, tosse seca persistente, perda de peso, insuficiência respiratória crônica causada por enfisema e complicações decorrentes de fibrose ou hipertensão pulmonar. Outras complicações do abuso de drogas por via intravenosa que podem ocorrer devido a contaminação das injeções são infecções, embolia séptica, hepatite C e HIV (ESCUISSATO, *et al.* 2017).

### Diagnóstico

Para o diagnóstico, além do histórico clínico de abuso de drogas e exame físico, recomenda-se realizar radiografia, a qual apresenta padrão granular, micronódulos disseminados, distribuição difusa e uniforme nos dois pulmões, podendo encontrar opacidade nos lobos superiores devido a fibrose, em casos mais tardios. Além disso, tomografia computadorizada, acusando presença de micronódulos e com diâmetro da artéria pulmonar aumentado, bem como, outros sinais de hipertensão pulmonar, são característicos da doença. A biópsia pulmonar também pode ser uma ferramenta diagnóstica.

### Tratamento

Não existe um protocolo específico com relação ao tratamento para talcose. Inicialmente os doentes devem parar com as drogas injetáveis e abandonar o tabagismo, caso sejam fumantes. Muitos estudos indicam que a administração de esteroides e de imunossupressores não apresenta sucesso ao tratamento. Caso haja hipertensão pulmonar ela deve ser tratada com vasodilatadores. O transplante de pulmão pode ser uma opção dependendo do quadro clínico, principalmente quando o doente já está em fase terminal.

## Vasculites



As vasculites pulmonares podem ser classificadas como primárias ou secundárias. O primeiro grupo é caracterizado pela inflamação dos vasos pulmonares quando não há diagnóstico de doença reumatológica ou neoplásica. Já quando a inflamação dos vasos é devido a fatores ambientais ou drogas, essas pertencem ao segundo grupo.

### Causas

O processo inflamatório é a resposta a algum agente não reconhecido pelo corpo, sendo que ele se inicia com os neutrófilos atuando nas paredes dos vasos pulmonares. A partir dessa resposta pode haver acometimento das artérias e veias de todos os calibres, inclusive capilares. Dependendo do tipo de vaso acometido, o grau e o tipo de lesão histológica apresentada, bem como os sinais e sintomas e os achados diagnósticos, a lesão será confirmada como vasculite pulmonar.

### Sintomas

Os sinais e sintomas tem relação com a presença de isquemia ou sangramento da região do pulmão que foi acometida. A isquemia ocorre devido à inflamação da parede dos vasos pulmonares com redução da luz do vaso, com redução na perfusão do tecido adjacente. Já o sangramento acontece pela ruptura da parede dos vasos lesados, ou da formação de aneurismas devido ao processo de reparação ou da inflamação dos capilares.

### Diagnóstico

O diagnóstico de vasculite pulmonar tem relação com casos de hemoptise ou sangramento alveolar e quando há nódulações e/ou opacidades pulmonares múltiplas.

Os exames diagnósticos recomendados são o radiograma de tórax anteroposterior e lateral, para determinar a presença de nódulos e opacidades, bem como verificar a existência de infiltrado interstício-alveolar bilateral característico da hemorragia alveolar (BARBAS, *et al.* 2005).

Uma angiotomografia de tórax também pode ser realizada para analisar a árvore vascular pulmonar e para melhor diferenciação do parênquima pulmonar. A angiografia pulmonar só é recomendada em casos de aneurismas da árvore pulmonar e a arteriografia brônquica quando há hemoptise (BARBAS, *et al.* 2005).

Outros exames que também podem ser realizados não só para confirmar o diagnóstico de vasculite pulmonar, mas também outras comorbidades associadas são: hemograma (para verificar a presença de eosinofilia, leucocitose e plaquetose); velocidade de hemossedimentação; e exame de anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (BARBAS, *et al.* 2005).

### Tratamento

A partir do diagnóstico, o tratamento geralmente é baseado em corticosteroides e imunossuppressores e, caso haja necessidade, pulsoterapia, imunoglobulina endovenosa e plasmaferese nos casos mais avançados da doença.

### Miscelânea

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

### Linfangioleiomiomatose



A linfangioleiomiomatose é uma doença pulmonar que acomete principalmente mulheres em idade fértil, tendo uma incidência de 5 para cada 1.000.000.000 de mulheres, ou seja, é uma doença rara. Pode acometer homens, porém a incidência é mais baixa ainda. Ela caracteriza-se por cistos pulmonares, alterações no sistema linfático e pode provocar tumores nos rins. Os sintomas são progressivos, porém cada mulher pode desenvolver a doença de diversas formas. Em alguns casos os sintomas são bem leves, porém em outros a doença é tão devastadora que só um transplante pulmonar pode resolver (MEDEIROS JUNIOR; CARVALHO, 2004).

### Causas

As causas da doença ainda não estão completamente definidas. A linfangioleiomiomatose pode se apresentar de duas formas: quando ocorre isoladamente, sem estar associada a outra doença, denominada de linfangioleiomiomatose esporádica; ou pode se desenvolver juntamente com esclerose tuberosa.

## Linfangioleiomiomatose esporádica

A infangioleiomiomatose esporádica não apresenta características hereditárias, porém ocorrem mutações genéticas nos genes responsáveis por uma das duas proteínas (tuberina e hamartina) presentes no tecido. Essas proteínas são responsáveis por conter o crescimento de células de infangioleiomiomatose, porém quando há alterações nelas ocorre um crescimento desordenado.

## Esclerose tuberosa e linfangioleiomiomatose

A esclerose tuberosa é uma doença hereditária, na qual há mutação genética em quase todas as células. Devido a essa mutação ocorre maior chance de o paciente desenvolver a linfangioleiomiomatose, quando ele também tem a esclerose tuberosa. Nesse caso, sabe-se que aproximadamente 80% das mulheres que atingem os 40 anos de idade e apresentam a esclerose tuberosa desenvolvem a linfangioleiomiomatose ainda que possam ser assintomáticas. O estrogênio parece ter alguma relação na doença, uma vez que quando os níveis desse hormônio estão mais elevados parece acelerar a doença. Geralmente a doença é diagnosticada depois dos 30 anos e raramente acomete crianças.

## Fisiopatologia

Quando há o desenvolvimento da doença, o pulmão não apresenta crescente transformação cística em seu parênquima. As alterações surgem aparentemente devido à propagação de células lisas atípicas, próximas as estruturas bronquiolares. Essas modificações resultam em obstrução ao fluxo aéreo, lesão da matriz de sustentação alveolar, colapso aéreo terminal e em muitos casos formações bolhosas subpleurais. Quando há proliferação muscular na região das vênulas pode ocorrer bloqueio do fluxo venoso e hipertensão arterial pulmonar retrógrada (MEDEIROS JUNIOR; CARVALHO, 2004).

Acredita-se que existam três formas celulares distintas na doença: células fusiformes grandes, células fusiformes pequenas e células epitelioides. Esses tipos celulares apresentam distinta imunofenotipagem, além de diferentes funções na patogênese da lesão pulmonar. Além disso, indicam que há um desequilíbrio na degradação das fibras elásticas, resultante de maior atividade das elastases, na etiopatogenia da destruição pulmonar.

Outros estudos demonstram que a perda do suporte alveolar causada pela destruição da matriz extracelular parece colaborar absolutamente para o colapso

e tortuosidade das vias aéreas adjacentes. O resultado disso parece ser o principal responsável pela crescente transformação cística do pulmão e pela obstrução ao fluxo aéreo (MEDEIROS JUNIOR; CARVALHO, 2004).

### Sintomas

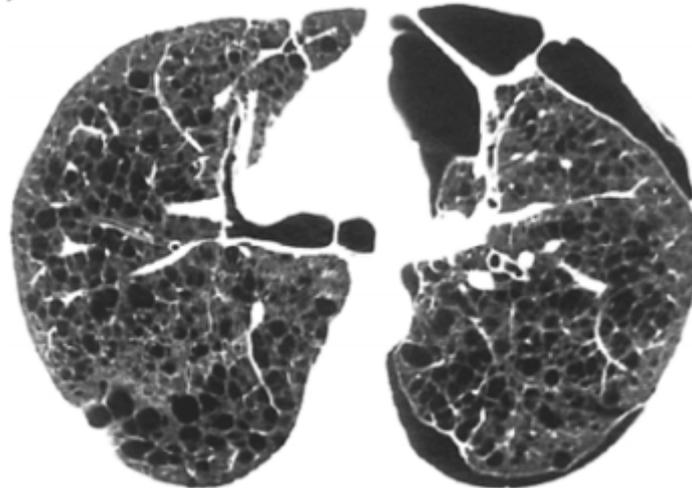
Quando há dispneia e tosse seca de forma progressiva, em mulheres no período fértil, que não apresentam história de doença cardiorrespiratória ou fator associado, deve-se suspeitar de linfangioleiomiomatose, principalmente se há o surgimento de pneumotórax espontâneo. Quilotórax e dor torácica também são manifestações clínicas que podem ser encontradas. Raramente pode haver outros sintomas como: hemoptise, quiloptise, ascite quilosa, derrame pericárdico, pneumoperitônio, baqueteamento digital, abdome agudo e linfedema. Geralmente a ausculta pulmonar é normal, mas podem surgir crepitações basais e roncos. Cistos difusos são achados clínicos.

Além disso, a linfangioleiomiomatose apresenta características com padrão pulmonar obstrutivo progressivo, com redução contínua do volume expiratório forçado no primeiro segundo e piora da capacidade vital resultando em aumento crescente do volume residual, o que resulta na manutenção da capacidade pulmonar total em níveis normais ou até elevados. Raramente o padrão é considerado restritivo, mas quando isso acontece tem relação com a presença de quilotórax ou pneumotórax. Pode ainda ocorrer redução da difusão do monóxido de carbono.

### Diagnóstico

A linfangioleiomiomatose apresenta sintomas muito semelhantes a outras doenças pulmonares, principalmente asma, bronquite e DPOC, dessa forma pode ser muito difícil determinar o diagnóstico. Segundo as diretrizes da *European Respiratory Society* para realizar um diagnóstico adequado da doença são necessários exames de imagem como tomografia computadorizada que ajuda na determinação de cistos no pulmão e outras comorbidades associadas como a presença de esclerose tuberosa, tumor renal ou quilotórax. Os cistos da linfangioleiomiomatose são de paredes finas e se localizam na região peribroquiovascular, de forma difusa pelo pulmão (figura 7). Análises sanguíneas que indique elevado nível da proteína fator de crescimento endotelial vascular D (VEGF-D) no sangue também tem auxílio-diagnóstico. Em alguns casos mais raros, pode ser necessário fazer biopsia (MEDEIROS JUNIOR; CARVALHO, 2004).

Figura 7. A figura mostra através de tomografia computadorizada, cistos de paredes finas. A direita podemos visualizar irregularidades pleurais e a esquerda evidência de pneumotórax.



Fonte: Medeiros Junior e Carvalho (2004).

Além disso, deve-se sempre correlacionar o diagnóstico da doença com a presença de dispneia e tosse seca, em mulheres jovens. Paralelamente, linfonodomegalias mediastinais podem ocorrer, porém não são necessariamente características da doença. A presença de angiomiolipoma renal sugere linfangioleiomiomatose, devendo ser melhor investigado pela extensão dos cortes tomográficos até a região abdominal (MEDEIROS JUNIOR; CARVALHO, 2004).

### **Tratamento**

Inicialmente deve-se ter atenção com as outras comorbidades associadas como a ascite quilosa, pneumotórax e quilotórax. Quando há pneumotórax a drenagem torácica, e a pleurodese, tanto química quanto cirúrgica, são recomendadas. Porém, caso haja necessidade de realizar um transplante pulmonar futuramente, a pleurodese, caso seja possível, deve ser evitada. No caso de quilotórax, pode haver necessidade de ligadura cirúrgica do ducto torácico associado à dieta rica em triglicérides de cadeia média.

A administração de broncodilatadores podem melhorar o quadro respiratório, além da suplementação de oxigênio que ajuda na dispneia. O sirolimus ou também conhecido como rapamicina é um medicamento que ajuda no caso de perda da função pulmonar. Além disso, devido a doença acometer mulheres em fase reprodutiva, o tratamento anti-hormonal tem sido realizado, uma vez que, partindo do pressupondo que as células miofibroblásticas apresentam receptores de estrogênio e de progesterona e que esses auxiliam no processo proliferativo, esse tipo de tratamento tem como base suprimir a secreção desses hormônios.

Já em casos muito graves, o transplante pulmonar pode ser a última opção quando não há mais respostas dos outros tratamentos.

## Proteinose alveolar



Proteinose alveolar pulmonar é uma doença bastante rara, com baixa prevalência (0,37 casos para cada 100 mil pessoas) que é definida pelo acúmulo de material lipoproteínico no interior dos alvéolos, que nada mais é do que o excesso de surfactante nos alvéolos.

### Causas

Os primeiros relatos da doença ocorreram em 1958, e mesmo assim as causas da doença ainda são desconhecidas, sendo que ela pode ser de origem primária, que representa a grande maioria dos casos, ou secundária a outros fatores, como por exemplo, exposição de agentes químicos, como silicose, alumínio, celulose e cimento. Outras situações como doenças malignas hematológicas, infecção por *Pneumocystis jirovecii*, ou imunossupressão também podem estar relacionadas. Formas congênitas rara também podem desencadear insuficiência respiratória neonatal.

A doença não faz distinção de gênero, acometendo tanto homens quanto mulheres, sendo que geralmente eles são indivíduos saudáveis com idade entre 30 e 50 anos.

### Fisiopatologia

Ainda não está claro se os casos idiopáticos e secundários apresentam a mesma fisiopatologia, porém nos últimos anos algumas hipóteses fisiopatológicas foram surgindo para tentar determinar como ocorre a doença.

Acredita-se que um descontrole na produção de citocinas; um defeito nas funções dos macrófagos pulmonares; uma expressão anômala do fator estimulador de colônia granulocítica-macrofágica; uma estrutura anormal da proteína surfactante ou de seus receptores nos macrófagos alveolares pulmonares e pneumócitos tipo II poderiam responder sobre as causas da doença, uma vez que, em todos os casos haveria um problema no catabolismo e acumulação dentro dos alvéolos de proteínas surfactantes (THOMPSON, *et al.* 2006).

## Sintomas

A apresentação clínica da doença varia conforme o paciente, contudo os sintomas mais comuns são dispneia progressiva principalmente durante esforço, tosse, mal-estar, perda de peso e fadiga. Quando há indício de infecção pulmonar secundária, febre, dor torácica e hemoptise também podem ocorrer. No exame físico podem ser encontrados ruídos inspiratórios, baqueteamento digital e cianose periférica e/ou central dependendo da gravidade da doença.

## Diagnóstico

Gasometria arterial, desidrogenase láctica, marcadores tumorais, proteínas surfactantes, testes de função pulmonar e exames como radiografia de tórax e tomografia computadorizada geralmente são os exames mais realizados para diagnosticar a proteinose alveolar. Já lavagem broncoalveolar e biópsia transbrônquica são realizados para confirmar a doença, ainda o diagnóstico ainda está inconclusivo, porém o padrão-ouro para determinar a doença é a biópsia pulmonar.

No caso da radiografia, o exame mostra opacidades em campos pulmonares médios e inferiores bilateralmente, com distribuição em borboleta e hilos normais. Já quando se realiza a lavagem broncoalveolar, o líquido do lavado é leitoso ou opaco, com coloração PAS-positiva e presença de macrófagos dispersos e repletos de surfactante, com aumento de linfócitos T e altos níveis de surfactante apoproteína-A.

A tomografia indica opacificação em vidro fosco, espessamento de estruturas intralobulares e septos interlobulares em formatos poligonais típicos, porém esses achados também são característicos de alguns tipos de pneumonia, havendo necessidade de realizar exames complementares.

Os testes de função pulmonar indicam diminuição da capacidade de difusão do monóxido de carbono, redução da capacidade vital do volume residual, da capacidade pulmonar total e da capacidade residual funcional. Já a gasometria arterial pode revelar hipoxemia durante esforço leve a moderado ou em repouso, dependendo da gravidade da doença.

## Tratamento

A lavagem pulmonar total, a lavagem segmentar ou lobar broncoscópica e terapia de reposição com fator estimulador de colônia granulocítica-macrofágica são as que

apresentam melhores resultados no tratamento da proteinose alveolar pulmonar. Porém, outros tratamentos como a corticoterapia, uso de iodeto de potássio, estreptoquinase e tripsina, também são indicados (THOMPSON, *et al.* 2006).

## Pneumonia eosinofílica



A pneumonia eosinofílica representa um conjunto de doenças que são caracterizadas por apresentarem infiltração no parênquima pulmonar por eosinófilos, que podem ser acompanhados ou não de eosinofilia no sangue periférico. A prevalência e a incidência são desconhecidas, apesar de sua patologia indicar que não há predileção por etnia, gênero ou idade.

Há alguns relatos de pessoas que apresentavam diagnóstico de leucemia mieloide crônica sob terapêutica citostática ou com insuficiência respiratória pós-operatória, que apresentavam o mesmo quadro clínico, por tanto parece haver alguma relação entre essas doenças, bem como, pode haver relação também da pneumonia eosinofílica com o HIV e o vírus do Herpes (MACHADO, *et al.* 2002).

### Causas

Apesar da etiologia da doença ser desconhecida, há alguns indícios sobre o que poderia causar a pneumonia eosinofílica pulmonar. Dentre as principais suposições temos indicativos que alguns parasitas, alguns fungos (*Trichosporon* e *Trichoderma*), medicamentos como a penicilina, aspirina, antidepressivos, sulfonamidas, clorpropamida, ácido aminosalicílico e nitrofurantofna, além de agentes químicos (tricloroetano) e doenças vasculares de colágeno (ZILLE, *et al.* 2002).

O hábito de fumar, também pode ser um gatilho desencadeador da doença.

### Fisiopatologia

A fisiopatologia da doença também é desconhecida, porém, estudos indicam que há uma reação de hipersensibilidade aguda a um antígeno inalatório desconhecido em indivíduos saudáveis, havendo relação, portanto, com uma resposta aguda e anormal aos corticosteroides.

Além disso, acredita-se que a diminuição marcada da eosinofilia pulmonar e periférica com a terapia por esteroides, adjunta com melhora clínica e radiológica, suporta a tese de que os eosinófilos apresentam papel patogênico. Porém, ainda é discutível se irão

atuar como iniciadores da doença ou se serão uma forma de manifestação secundária da pneumonia eosinofílica.

Há ainda a hipótese de que a doença represente um fenômeno de sequestro agudo de eosinófilos, que são retirados da corrente sanguínea e ligeiramente encaminhados para o pulmão. Neste recrutamento maciço poderão intervir fatores quimiotáticos como interleucinas e fator estimulador de colônias granulocíticas-macrofágicas libertados no pulmão por linfócitos CD4 (MACHADO, *et al.*, 2002).

Há ainda a suposição que eosinófilos devem ser somente moduladores inespecíficos da inflamação e não terem relação direta com a lesão pulmonar; porém, já é sabido que estas células podem causar tanto uma reação inflamatória, quanto uma lesão no tecido, sendo tóxicos para as células do parênquima pulmonar.

Acredita-se que os eosinófilos operariam por meio da liberação de citocinas, sendo este possivelmente o aspecto central na fisiopatologia da doença. Sendo que, estudos demonstraram elevação nos níveis de IL5, além de ativação de eosinófilos no lavado broncoalveolar de doentes com pneumonia eosinofílica pulmonar, concluindo que as citocinas atuam tanto como ativadoras seletivas, quanto quimiotáticas para os eosinófilos (MACHADO *et al.*, 2002).

Além disso, outros marcadores de ativação, como CD69, CD54 e HLA-DR estariam elevados e indicariam a presença de eosinófilos do lavado broncoalveolar, porém não do sangue periférico.

### **Sintomas**

Geralmente, os principais sintomas da doença incluem tosse seca, taquipneia, taquicardia e dispneia, que pode vir acompanhada de febre mialgia e dor torácica pleurítica. A ausculta pulmonar pode indicar crepitações nas bases ou distribuídas difusamente em todo o pulmão, porém não há sinais de sibilos. Em pouco tempo, se não houver tratamento adequado a doença evolui para insuficiência respiratória hipoxêmica. Essa evolução aguda pode sugerir um quadro de pneumonia bacteriana aguda, porém de forma errada, fazendo com que haja um atraso na realização de uma terapia pertinente a doença (MACHADO *et al.* 2002).

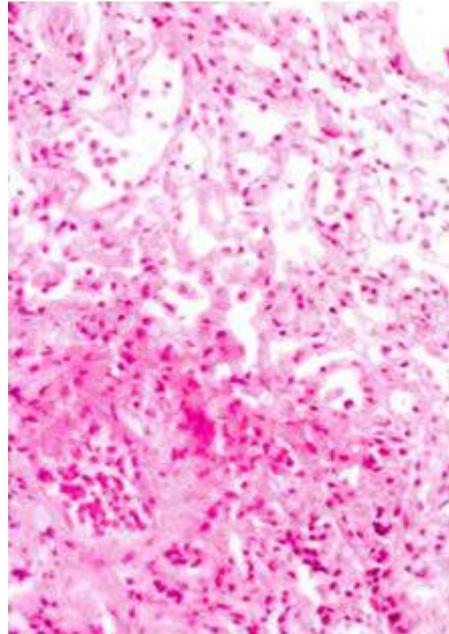
Na avaliação do paciente deve-se excluir fatores como exposições ambientais, infecções, uso de drogas ou comprometimento extrapulmonar.

## Diagnóstico

Os exames recomendados para o diagnóstico são:

- » Os radiológicos, que indicam presença de infiltrado intersticial discreto, sendo que em menos de 48 horas, há desenvolvimento de infiltrados alveolares e/ou intersticiais, distribuídos de forma irregular por todo o pulmão, com predomínio no eixo bronco vascular e septos interlobulares, que apresentam relação com insuficiência respiratória aguda. Pode-se ainda observar presença de derrame pleural de volume médio de ambos os lados, a gasometria arterial, que mostra alcalose respiratória associada à hipoxemia, frequentemente grave, por vezes refrataria ao oxigênio.
- » Os exames bacteriológico, micobacteriológico e micológico também são importantes e geralmente são negativos, porém há necessidade de realizá-los para excluir outras causas. No caso de diagnóstico confirmado para derrame pleural há existência de exsudado com elevada porcentagem de eosinófilos e alto pH alto por causa da libertação de conteúdo básico dos grânulos de eosinófilos.
- » Os exames parasitológicos de fezes são negativos; no entanto, devem ser realizados para exclusão de doença parasitária.
- » No teste de função pulmonar, na fase aguda da doença, o padrão ventilatório observado é restritivo, com redução da capacidade de difusão.
- » O lavado broncoalveolar é o melhor exame para diagnosticar a doença, não havendo necessidade de realizar biópsia pulmonar na grande maioria dos casos. Por meio dele é possível detectar a eosinofilia, além de linfócitos e neutrófilos.
- » O estudo histopatológico do tecido pulmonar, também ajuda no diagnóstico, uma vez que é possível observar tanto nos espaços alveolares quanto nas paredes brônquicas e também no interstício pulmonar, uma infiltração de eosinófilos, edema, lesões epiteliais e fibrose, que podem ser observados na figura 8.

Figura 8. Histologia do tecido pulmonar para diagnóstico de pneumonia eosinofílica.



Fonte: Machado *et al.* (2002).

## Tratamento

Alguns casos podem apresentar remissão da doença de forma espontânea, porém a melhora dos sintomas se dá após administração de corticosteroides, fazendo com que haja menor possibilidade de morte ou de internação hospitalar.

Dessa forma, recomenda-se realizar o lavado broncoalveolar caso haja suspeita da doença, para que assim o tratamento seja realizado o mais rápido possível, uma vez que os corticosteroides são responsáveis por modificar a quimiotaxia e a aderência, aumentar a apoptose e facilitar a *clearance* dos eosinófilos (MACHADO *et al.* 2002).

## Bronquiolite constrictiva



Bronquiolite constrictiva é uma doença rara e é caracterizada por alterações na parede dos bronquíolos membranosos e respiratórios, sendo que geralmente não há alterações extensivas nos ductos e paredes dos alvéolos.

## Causas

A bronquiolite constrictiva é a lesão mais comum que ocorre após agravo por inalação. Além disso, outros fatores externos podem causar a bronquiolite, como: inalação de poeira ou toxinas, infecções por vírus, reações a drogas, porém grande parte é idiopática.

Sua gravidade depende do tipo, extensão e intensidade da injúria pulmonar inicial (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 1999).

### Sinais e sintomas

As manifestações clínicas são semelhantes a uma doença pulmonar obstrutiva progressiva. As alterações histopatológicas indicam estreitamento concêntrico ou obliteração completa das pequenas vias aéreas. As lesões adjuntas indicam diversas anormalidades como um discreto infiltrado celular ao redor das pequenas vias aéreas, um extenso infiltrado celular associado à hiperplasia do músculo liso, bronquioloectasias com estase de muco, distorção, fibrose e obliteração bronquiolar cicatricial (NOBRE, *et al.* 2002).

### Diagnóstico

As bronquiolites são achados histológicos inespecíficos, sendo que devem-se correlacionar com os resultados clínicos e radiológicos. Os achados da tomografia computadorizada mostram redução do calibre dos vasos nestas áreas de menor atenuação havendo relação com a redistribuição vascular para áreas do pulmão menos afetadas, sendo este aspecto denominado de padrão de perfusão em mosaico. Já com relação à prova de função pulmonar a maioria dos pacientes apresenta padrão obstrutivo, principalmente com obstrução do fluxo em pequenas vias aéreas (NOBRE *et al.* 2002).

### Tratamento

Geralmente, recomenda-se repouso e dependendo do quadro clínico, administração de corticosteroides e imunossupressores.

### Doença de depósito



A doença de depósito de cadeias leves é caracterizada pela deposição de cadeias leves de imunoglobulinas monoclonais em diversas regiões como rins, fígado e coração, originada pela deficiência de clones de células plasmáticas subjacentes, em que as cadeias leves de imunoglobulinas ficam situadas em diversos tecidos, causando disfunção de alguns órgãos (SOUTO FILHO *et al.* 2016).

## Causas

Muitos casos da doença são de causa idiopática, porém em torno de 50% deles são secundários ao mieloma múltiplo ou alguma doença linfoproliferativa.

## Sinais e sintomas

O envolvimento renal é a manifestação mais comum, indicando proteinúria e insuficiência renal, que pode evoluir para comprometimento cardíaco e hepático. Dispneia pode ser relatado pelo paciente.

## Diagnóstico

Para excluir outros diagnósticos há necessidade de realizar o aspirado e biópsia de medula óssea para excluir de mieloma múltiplo e/ou amiloidose de cadeia leve. Tomografia computadorizada e PET Scan também são recomendados para avaliação de doenças sistêmicas. As manifestações tomográficas mais frequentes incluem nódulos, linfonomegalia e cistos difusos de paredes finas (SOUTO FILHO *et al.* 2016).

## Tratamento

Várias terapias podem ser realizadas, dependendo do caso clínico do paciente, dentre elas recomenda-se a administração de corticosteroides, imunomoduladores, quimioterapia e até transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas.



Neste último capítulo vimos as principais doenças granulomatosas e um grupo de doenças denominadas miscelânea, que apresentam característica distintas a todas as outras doenças estudadas nos capítulos anteriores. Todas as doenças estudadas nesse capítulo não apresentam causa definida e maioria delas tem baixa incidência e prevalência.

Ao final podemos concluir que por meio desse material pudemos aprender as características das principais doenças respiratórias infecciosas, ocupacionais e intersticiais que existem e que podem acometer o ser humano causando prejuízo em seu sistema respiratório e conseqüentemente em sua qualidade de vida.

# Referências

AGOSTINI, C. *et al.* New aspects of hypersensitivity pneumonitis. **Curr Opin Pulm Med.** v. 10, pp. 378-382, 2004.

ALMIRALL, J. *et al.* Differences in the etiology of community-acquired pneumonia according to site of care: a population-based study. **Respir Med.** Oct, v. 101, nº 10, pp. 2168-75, 2007.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Rubella. En: Pickering LK. 2009. **Red book: report of the committee on infectious diseases.** 28. ed. Elk Grove Village, I L; American Academy of Pediatrics, 2009.

AMERICAN THORACIC SOCIETY. Statement on sarcoidosis. joint statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG), adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. **Am J Respir Crit Care Med.** v. 160, pp. 736-755, 1999.

AMERICAN THORACIC SOCIETY & EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.** v. 161, pp. 646-64, 2000.

\_\_\_\_\_. International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. **Am. J. Resp. Crit. Care Med.** v. 165, pp. 277-304, 2002.

ATHAYDE, R.A.B. *et al.* Comprometimento pulmonar na doença de Crohn. **J Bras Pneumol.** v.44, nº 6, pp. 519-521, 2018.

GUEDES, B. B. *et al.* Doenças pulmonares císticas difusas: diagnóstico diferencial. **J. Bras. Pneumol.** v. 43, nº 2, pp. 140-149, 2017.

\_\_\_\_\_. Diffuse cystic lung diseases: differential diagnosis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia.** v. 43, nº 2, pp. 140-149, 2017.

BARBAS, C.S.V.; BORGES, E.R.; ANTUNES, T. Vasculites pulmonares: quando suspeitar e como fazer o diagnóstico. **J. Bras. Pneumol.** July; 31 ( Suppl 1 ), pp. s4-s8, 2005.

- BAUGHMAN, R. P. *et al.* Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. **Am J Respir Crit Care Med.** v.164, pp. 1885-1889, 2001.
- BEAUTÉ, J.; ZUCS, P. DE JONG, B. European Legionnaires' Disease Surveillance Network. Legionnaires disease in Europe, 2009-2010. **Euro Surveill.** v.18, p. 20417, 2013.
- BECKLES, M. A. *et al.* Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. **Chest.** 123 (1 suppl). pp. 97S-104S, 2003.
- BRAMBILLA, E.; TRAVIS, W.D.; COLBY, T.V. *et al.* The new World Health Organization classification of lung tumours. **Eur Respir J.** v. 18, pp. 1059-1068, 2001.
- BRAMAN, S.S. The global burden of asthma. **Chest.** Jul;130 (1 Suppl), pp. 4S-12S, 2006.
- BROADDUS, V. C. **Murray e Nadel: tratado de medicina respiratória.** Rio de Janeiro: Elsevier Ltda. 2017.
- CAMPOS, H. S. Manejo da doença micobacteriana não-tuberculosa. **Bol. Pneumol. Sanit.** v. 8, nº 2, pp. 39-50, 2000.
- CAMUSET, P.; REMMY, D. (2008). "Q Fever (*Coxiella burnetii*) Eradication in a Dairy Herd by Using Vaccination with a Phase 1 Vaccine". **Budapest: XXV World Buiatrics Congress.** Disponível em: <http://www.cdc.gov/qfever/>. Acessado em novembro de 2018.
- CARBONE, M.; LY, B.H.; DODSON, R. F. *et al.* Malignant mesothelioma: facts, myths, and hypotheses. **J Cell Physiol.** V. 227, pp. 44-58, 2012.
- CARNEIRO, M.S. *et al.* Doença pulmonar por micobactérias não tuberculosas em uma região de alta incidência de tuberculose no Brasil. **J Bras Pneumol.** v. 44, nº 2, pp. 106-111, 2018.
- CARRATALA, J.; GARCIA-VIDAL, C. An update on Legionella. **Cur Opin Infect Dis.** v. 23, pp. 152-157, 2010.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Pneumoconiosis and advanced occupational lungdisease among surface coal miners - 16 States, 2010-2011. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep.** v. 61, pp. 431-444, 2012.

## REFERÊNCIAS

CHEN, H. *et al.* Vitamin A for preventing acute lower respiratory tract infections in children up to seven years of age. **Cochrane Database Syst Rev.** nº 1 p. CD006090, 2008.

COLOHAN, S. M. Predicting prognosis in thermal burns with associated inhalational injury: a systematic review of prognostic factors in adult burn victims. **J Burn Care Res.** v. 31, pp. 529-539, 2010.

CVE/CCD/SES-SP. **Atualização das medidas de controle:** Sarampo/Rubéola, 2011. Disponível em: [http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/resp/pdf/sararub11\\_medida\\_controle.pdf](http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/resp/pdf/sararub11_medida_controle.pdf). Acessado em novembro de 2018.

DAVIES, H. E.; DAVIES, R. J.; DAVIES, C. W. Management of pleural infection in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. **Thorax.** v. 65 (suppl 2), pp. ii41-ii53, 2010.

DIVISÃO DE DOENÇAS DE TRANSMISSÃO RESPIRATÓRIA/CVE/INSTITUTO ADOLFO LUTZ/CCD/SES-SP. Protocolo de Coleta de Amostras Biológicas, 2006. Disponível em: [ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc\\_tec/RESP/sararubo6\\_protocolo.pdf](ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/RESP/sararubo6_protocolo.pdf). Acessado em outubro de 2018.

DIVISÃO DE IMUNIZAÇÃO/CVE/CCD/SES-SP. SUPLEMENTO DA NORMA TÉCNICA DO PROGRAMA DE IMUNIZAÇÃO. **Introdução de novas vacinas no Calendário Estadual de Imunização, SÃO PAULO**, 2011. Disponível em: [http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/imuni/pdf/imuni10\\_suple\\_norma\\_rev.pdf](http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/imuni/pdf/imuni10_suple_norma_rev.pdf). Acessado em outubro de 2018.

ELDIN, C. *et al.* From Q fever to Coxiella burnetii infection: a paradigm change. **Clin Microbiol Rev.** v. 30, pp. 115-190, 2017.

EPIDEMIOLOGY AND PREVENTION OF VACCINE-PREVENTABLE DISEASES. **The Pink Book:** Course Textbook - 12th Edition Second Printing (May 2012).

ESCUISSATO, D. L. *et al.* Talcose pulmonar causada por injeção intravenosa de metadona. **J Bras Pneumol.** v. 43, nº 2, pp. 154-155, 2017.

EUROPEAN ACADEMY OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY. **Global atlas of allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis.** Zurich, Switzerland: EAACI; 2015.

GINDE, A. A. *et al.* High-dose monthly vitamin D for prevention of acute respiratory infection in older long-term care residents: a randomized clinical trial. **J Am Geriatr Soc.** v. 65, pp. 496-503, 2017.

GOMOLLÓN, F.; DIGNASS, A.; ANNESE, V. *et al.* 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. **J Crohns Colitis**. Jan;11, nº 1, pp. 3-25, 2017.

GROHSKOPF, L. A. *et al.* Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices-United States, 2018–19 influenza season. **MMWR Recomm Rep** v. 67 (Nº. RR-3), pp. 1–20, 2018.

HARRIS, A.M. *et al.* Appropriate antibiotic use for acute respiratory tract infection in adults: advice for high-value care from the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. **Ann Intern Med**. v. 164, pp. 425-434, 2016.

HARTZELL, J. D. *et al.* Q fever: Epidemiology, diagnosis, and treatment. **Mayo Clin Proc**. v. 83, pp. 574-579, 2008.

HOOPER, C. *et al.* Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. **Thorax**. v. 65, (suppl 2), pp. ii4-ii17, 2010.

JANDA, S.; SWISTON, J. Intrapleural fibrinolytic therapy for treatment of adult parapneumonic effusions and empyemas: a systematic review and meta-analysis. **Chest**. v. 142, pp. 401-411, 2012.

JEFFERSON, T. *et al.* Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. **Cochrane Database Syst Rev**. Jul 6, nº 7, CD006207, 2011.

JOHNSON, J. L.; HIRSCH, C.S. Aspiration pneumonia. **Postgrad Med**. v. 113, pp. 99-102,105-106,111-112, 2003.

KARSCH-VÖLK, M. *et al.* Echinacea for preventing and treating the common cold. **Cochrane Database Syst Rev**. Feb, v. 20, nº 2, pp. CD000530. 2014.

LEONE, F.T. *et al.* Treatment of tobacco use in lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. **Chest**. 143 (suppl), pp. e61S-e77S, 2013.

LICHTENSTEIN, G. R. *et al.* ACG clinical guideline: management of Crohn's disease in adults. **Am J Gastroenterol**. Apr; v. 113, nº 4, pp. 481-517, 2018.

LIMA, T.M. Teste rápido molecular GeneXpert MTB/RIF para diagnóstico da tuberculose. **Rev Pan-Amaz Saude**. Jun; v. 8, nº 2, pp. 65-76, 2017.

## REFERÊNCIAS

- LLOR, C.; BJERRUM, L. Antibiotic prescribing for acute bronchitis. **Expert Rev Anti Infect Ther.** v. 14, pp. 633-642, 2016.
- MACHADO, M.A.; AMORIM, A.; WINCK, J.C. Pneumonia eosinofílica aguda Revisão clínica. **Revista Portuguesa de Pneumologia**, v. 8, nº 6, pp. 681-688, 2002.
- MANDELL, L. A. *et al.* Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. **Clin Infect Dis.** Mar 1; v. 44 (suppl 2), pp. S27-S72, 2007.
- MARIK, P.E. Pulmonary aspiration syndromes. **Curr Opin Pulm Med.** v. 17, pp. 148-154, 2011.
- MARTINEAU, A. R. *et al.* Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. **BMJ.** V. 356, pp. i6583, 2017.
- MAURIN, M.; RAOULT, D. Q fever. **Clin Microbiol Rev.** v. 12, pp. 518-553, 1999.
- MELTZER, E. O. *et al.* Burden of allergic rhinitis: allergies in America, Latin America, and Asia-Pacific adult surveys. **Allergy Asthma Proc.** Sep-Oct. v. 33 (suppl 1), pp. S113-41, 2012.
- MCGRATH, E.E.; ANDERSON, P.B. Diagnosis of pleural effusion: a systematic approach. **Am J Crit Care.** V. 20, pp. 119-27, 2011.
- MCCANLIES, E.C. *et al.* HLA-DPB1 and chronic beryllium disease: a HuGE review. **Am J Epidemiol.** v. 157, pp. 388-398, 2003.
- MCLEAN, H. Q. *et al.* Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. **MMWR Recomm Rep.** v. 62, pp. 1-34, 2013.
- MEDEIROS JUNIOR, Pedro; CARVALHO Carlos Roberto Ribeiro. Linfangioleiomiomatose pulmonar. **J. Bras. Pneumol.** Feb; v. 30, nº 1, pp. 66-77, 2004.
- MILLER, K.; CHANG, A. Acute inhalation injury. **Emerg Med Clin North Am.** v. 21, pp. 533-557, 2003.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Relatório da verificação dos critérios de eliminação da transmissão dos vírus endêmicos do sarampo e rubéola e da síndrome da rubéola

congênita (src) no Brasil. 2010. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/livro\\_relatorio\\_rubeola\\_2010\\_116pgs.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/livro_relatorio_rubeola_2010_116pgs.pdf). Acessado em novembro de 2018.

MIZUTANI, R.F. *et al.* Doença pulmonar por metal duro: uma série de casos. **J Bras Pneumol**. v. 42, nº 6, pp. 447-452, 2016.

MONIZ, D. Pneumonias intersticiais idiopáticas: abordagem diagnóstica. **Rev Port Pneumol** VII (4-5), pp. 386-92, 2001.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. **NCCN clinical practice guidelines in oncology**: small cell lung cancer. 2016. <http://www.nccn.org> last accessed 30 Octobre 2018.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program. **Expert panel report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma**. August 2007. <http://www.nhlbi.nih.gov/> Acessado em: 11 de outubro de 2018.

NERY, L. E.; FERNANDES, A. N. A. L. G.; PERFEITO, J. A. J. **Pneumologia**. Manole. 2006.

NERI, M. *et al.* Chemoprevention of asbestos-linked cancers: a systematic review. **Anticancer Res**. v. 32, pp. 1005-1013, 2012.

NOBRE, L.F. *et al.* Bronquiolite constrictiva: aspectos tomográficos e correlação anatomopatológica. **Radiol Bras**. Nov, v. 35, nº 6, pp. 335-339.

PAIVA, D. D. Patologia. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto**. UERJ. v. 5, pp. 35-39, 2006.

PALMIERI, T.L. Inhalation injury: research progress and needs. **J Burn Care Res**. v. 28, pp. 549-554, 2007.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. World Health Organization. **Elimination of rubella and congenital rubella syndrome in the Americas**. Fact Sheet 2015. April 2015. <http://www.paho.org/>. Acessado em 27 novembro 2018.

PARKER, N.R.; BARRALET, J.H.; BELL, A.M. Q fever. **Lancet**. v. 367, pp. 679-688, 2006.

PLOMMET, M. *et al.* Fièvre Q expérimentale des bovins. **Annales de recherches vétérinaires (in French)**. v. 4, nº 2, pp. 325-346, 1973.

## REFERÊNCIAS

- PLOTKIN, S. A.; ORENSTEIN, W. A.; OFFIT, P. A. **Vaccines**. 5. ed. Philadelphia: Saunders, 2008.
- QUIRCE, S. *et al.* Occupational hypersensitivity pneumonitis: an EAACI position paper. **Allergy**. v. 71, pp. 765-779, 2016.
- RABINOWITZ, P.M.; SIEGEL, M.D. Acute inhalational injury. **Clin Chest Med**. v. 23, pp. 707-715, 2002.
- RAOULT, D.; MARRIE, T.; MEGE, J. Natural history and pathophysiology of Q fever. **Lancet Inf Dis**. v. 5, pp. 219-226, 2005.
- RIVERA, M. P.; MEHTA, A.C.; WAHIDI, M. M. Establishing the diagnosis of lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3. ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. **Chest**. v. 143(suppl), pp. e142S-e165S, 2013.
- ROSENFELD, R.M. *et al.* Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. **Otolaryngol Head Neck Surg**. v. 152 (suppl 2), pp. S1-S39, 2015.
- ROSS, M.H.; MURRAY, J. Occupational respiratory disease in mining. **Occup Med (Lond)**. v. 54, pp. 304-310, 2004.
- SANTOS, J.W.A. *et al.* Granulomatose broncocêntrica idiopática em jovem não asmática. **J Bras Pneumol**. v. 29, nº 6, pp. 391-394, 2003.
- SCADDING, G. K. *et al.* Basic guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis (rev ed 2017). **Clin Exp Allergy**. v. 47, pp. 856-89, 2017.
- SILVA, JR. J. B. Tuberculose: guia de vigilância epidemiológica. **J. Bras. Pneumol**. June; v. 30, nº 1, pp. S57-S86, 2004.
- SLAVIN, R. G. *et al.* The diagnosis and management of sinusitis: a practice parameter update. **J Allergy Clin Immunol**. V. 116 (suppl 6), pp. S13-S47, 2005.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. **J Pneumol**. v. 25, nº nº 4, pp. 235-236, 1999.
- \_\_\_\_\_. Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **J Bras Pneumol**. v. 38 (Suppl 2), pp. S1-S133, 2012.
- SOUTO FILHO, J. T. D.; MONTEIRO, J. M. G.; ANDRADE, I.B. Treatment of idiopathic light chain deposition disease: complete remission with bortezomib and dexamethasone. **J. Bras. Nefrol**. Dec; v. 38, nº 4, pp. 450-454, 2016.

SVS/MS/Devep. **Guia de Vigilância Epidemiológica**. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

THOMPSON, J. C. Proteinose alveolar pulmonar: série de quatro casos. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 32, nº 3, pp. 261-266, 2006.

TO, H. *et al.* Coxiellosis in domestic and wild birds from Japan. **Journal of Wildlife Diseases**. v. 34, nº 2, pp. 310–6. doi:10.7589/0090-3558-34.2.310. PMID 9577778. 1998.

TOLOZA, E.M. *et al.* Invasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. **Chest**. v. 123 (suppl 1) pp. 157S-166S, 2003.

TRAVIS, W. D. *et al.* International Association for the Study of Lung Cancer/ American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. **J Thorac Oncol**. v. 6, pp. 244-285, 2011.

VAZ, M. A. C.; FERNANDES, P. P. Quilotórax. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. v. 32 (Suppl. 4), pp. S197-203, 2006.

WOODSON, L. C. Diagnosis and grading of inhalation injury. **J Burn Care Res**. v. 30, pp. 143-145, 2009.

ZILLE, A. I. *et al.* Pneumonia eosinofílica crônica. **J. Pneumologia**. Sep; v. 28, nº 5, pp. 281-284, 2002.

## Sites

<https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/656/pdf/656.pdf>. Acessado em outubro de 2018.

<https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/1082>. Acessado em outubro de 2018.

<https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/109/pdf/109.pdf>. Acessado em novembro de 2018.

<https://drauziovarella.uol.com.br/doencas-e-sintomas/pneumonia/>. Acessado em outubro de 2018.

<http://emedicine.medscape.com/article/227156-overview#aw2aab6b2b4aa>. Acessado em dezembro de 2018.

<http://www.medicinanet.com.br/conteudos/casos/5226/quilotorax.htm>. Acessado em novembro de 2018.

---

## REFERÊNCIAS

<http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/asma>. Acessado em outubro de 2018.

[http://revista.hupe.uerj.br/detalhe\\_artigo.asp?id=231](http://revista.hupe.uerj.br/detalhe_artigo.asp?id=231). Acessado em outubro de 2018.

<http://www.cdc.gov/qfever/symptoms/index.html>. Acessado em dezembro de 2018

<https://www.tuasaude.com/quilotorax/>. Acessado em novembro de 2018.