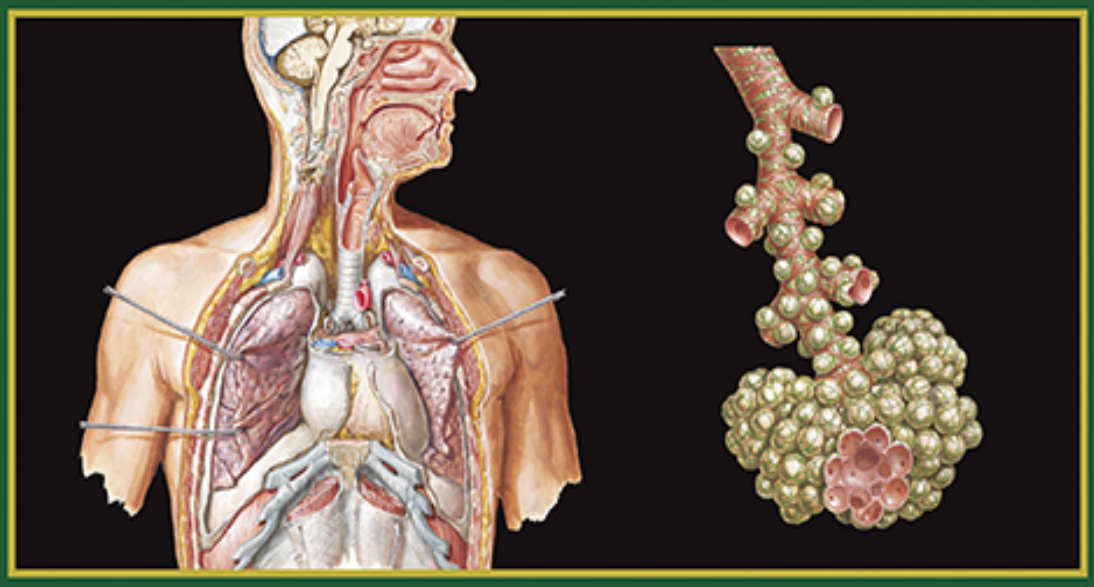
COLEÇÃO NETTER de Ilustrações Médicas

FRANK H. NETTER, MD



VOLUME 3

Sistema Respiratório

DAVID A. KAMINSKY

gen | GUANABARA KOOGAN

Tradução da 2ª Edição

Coleção Netter de Ilustrações Médicas – Sistema Respiratório

2ª EDIÇÃO

David A. Kaminsky, MD

Associate Professor
Pulmonary and Critical Care Medicine
University of Vermont
Burlington, Vermont

OceanofPDF.com

Sumário

Capa

Folha de rosto

Caderno zero

Copyright

Revisão científica e tradução

A coleção

O editor

Apresentação

O artista (texto da primeira edição)

Introdução da primeira edição

Conselho consultivo

Colaboradores

Capítulo 1: Anatomia e embriologia

- Sistema respiratório
- Arcabouço ósseo do tórax
- Costelas e articulações costovertebrais
- Parede anterior do tórax
- Face dorsal do tórax
- Nervos e artérias intercostais
- Diafragma – vista superior
- Topografia dos pulmões – vista anterior
- Topografia dos pulmões – vista posterior
- Face medial dos pulmões
- Segmentos broncopulmonares
- Relações da traqueia e dos brônquios principais
- Ramos bronquiais
- Mediastino
- Inervação dos pulmões e da árvore traqueobronquial
- Estrutura da traqueia e dos brônquios principais
- Vias aéreas intrapulmonares
- Estrutura dos brônquios e bronquíolos – microscopia de luz
- Ultraestrutura do epitélio da traqueia, dos brônquios e dos bronquíolos
- Glândulas submucosas dos brônquios
- Circulação sanguínea intrapulmonar
- Ultraestrutura da unidade alveolocapilar
- Drenagem linfática dos pulmões e da pleura

Imunologia pulmonar: linfócitos, mastócitos, eosinófilos e neutrófilos

Desenvolvimento do sistema respiratório inferior

Capítulo 2: Fisiologia

Mecânica pulmonar e troca gasosa

Inativação das substâncias vasoativas circulantes

Ativação dos precursores circulantes das substâncias vasoativas

Controle e distúrbios da respiração

Capítulo 3: Procedimentos diagnósticos

Testes de função pulmonar

Exame radiológico dos pulmões

Análise do ar expirado

Broncoscopia flexível

Vistas broncoscópicas

Nomenclatura para os brônquios periféricos

Broncoscopia rígida

Ultrassonografia endobrônquica

Mediastinostomia e mediastinoscopia

Capítulo 4: Doenças e patologia

Deformidades congênitas da caixa torácica

Cifoescoliose

Hérnia diafragmática congênita

Fístulas traqueoesofágicas e anomalias traqueais

Agenesia, aplasia e hipoplasia pulmonares

Cistos pulmonares congênitos

Sequestro pulmonar

Enfisema lobar congênito

Tosse crônica

Lesões laríngeas comuns

Estenose laríngea e traqueal

Disfunção das pregas vocais

Asma brônquica

Doença pulmonar obstrutiva crônica

Bronquiectasia

Fibrose cística

Visão geral do câncer de pulmão

Estadiamento do câncer de pulmão

Carcinoma de células escamosas do pulmão

Adenocarcinoma pulmonar

Carcinoma de grandes células do pulmão

Carcinoma de pequenas células do pulmão

Síndrome da veia cava superior

Tumor e síndrome de pancoast

Manifestações paraneoplásicas do câncer de pulmão

Outras neoplasias do pulmão

Tumores benignos do pulmão

Mesotelioma pleural maligno

Tumores mediastínicos: mediastino anterior

Mediastinos medioposterior e paravertebral

Metástases pulmonares

Visão geral sobre a pneumonia

Pneumonia pneumocócica

Pneumonia causada por patógenos atípicos

Pneumonia por Staphylococcus aureus

Pneumonia por Haemophilus influenzae

Pneumonia causada por bactérias Gram-negativas

Pneumonia viral adquirida na comunidade

Abcesso pulmonar

Visão geral sobre a pneumonia associada a cuidados de saúde, pneumonia adquirida no hospital e pneumonia associada a ventilação mecânica

Pneumonia no paciente imunocomprometido

Actinomicose

Nocardiose

Histoplasmose

Coccidioidomicose

Blastomicose

Paracoccidioidomicose

Criptococose

Aspergilose

Tuberculose

Doença pulmonar por micobactérias não de tuberculose

Doenças inalatórias – revisão

Silicose

Pneumoconiose do minerador de carvão

Asbestose e doenças relacionadas com asbestos

Berílio

Pneumoconiose causada por minerais diversos e poeiras mistas

Pneumonite por hipersensibilidade

Embolia pulmonar e tromboembolismo venoso

Situações especiais e fontes extravasculares de tromboembolia pulmonar

Hipertensão pulmonar

Edema pulmonar

Fisiopatologia do acúmulo de líquido pleural

Efusão pleural na doença cardíaca

Pulmão não expansível

Efusão parapneumônica

Efusão pleural nas neoplasias malignas

Quilotórax

Fraturas em costelas e no esterno

Tórax instável e contusão pulmonar

Pneumotórax

Hemotórax

Laceração pulmonar

Ruptura traqueobrônquica

Asfixia traumática

Lesões diafragmáticas

Síndrome da angústia respiratória

Lesão pulmonar aguda

Pneumonias intersticiais idiopáticas

Pneumomia em organização criptogênica

Proteinose alveolar pulmonar

Hemossiderose pulmonar idiopática

Linfangioleiomiomatose

Histiocitose pulmonar de células de Langerhans

Sarcoidose

Artrite reumatoide

Esclerose sistêmica (Esclerodermia)

Lúpus eritematoso sistêmico (LES)

Dermatomiosite e polimiosite

Vasculite pulmonar

Pneumonia eosinófila

Manifestações pulmonares por outras doenças

Manifestações pulmonares de doença do fígado: síndrome hepatopulmonar

Medicina do sono

Distúrbio respiratório do sono

Capítulo 5: Terapias e procedimentos terapêuticos

Farmacologia pulmonar

Reabilitação pulmonar

Oxigenoterapia em insuficiência respiratória aguda

Métodos de administração de oxigênio

Oxigenoterapia em insuficiência respiratória crônica (USO ambulatorial e residencial)

Introdução torácica tubos de drenagem

Métodos de drenagem torácica

Drenagem postural e exercícios respiratórios

Obstrução das vias aéreas superiores e manobra de Heimlich

Assegurar uma via aérea emergente

Intubação endotraqueal

Traqueostomia

Morbidade da intubação endotraqueal e da traqueostomia

Aspiração endotraqueal

Ventilação mecânica

Ressecção e anastomose traqueal

Remoção de tumores do mediastino

Ressecção sublobar e biópsia cirúrgica do pulmão

Lobectomia

Pneumonectomia

Cirurgia toracoscópica assistida por vídeo

Cirurgia de redução do volume pulmonar

Transplante de pulmão

Leituras sugeridas

Índice

OceanofPDF.com

Caderno zero

VOLUME 3

Coleção Netter
DE ILUSTRAÇÕES MÉDICAS
2ª edição
Sistema Respiratório
COLEÇÃO NETTER de
ILUSTRAÇÕES MÉDICAS
2ª edição
Sistema Reprodutor
Sistema Endócrino
Sistema Respiratório
Sistema Urinário
Sistema Musculoesquelético
Sistema Tegumentar
Sistema Nervoso
Sistema Cardiovascular
VOLUME 3
Coleção Netter
DE ILUSTRAÇÕES MÉDICAS
Sistema Respiratório
2ª edição
David A. Kaminsky, MD
Associate Professor
Pulmonary and Critical Care Medicine
University of Vermont
Burlington, Vermont
Ilustrações de

Frank H. Netter, MD, e Carlos A. G. Machado, MD

ILUSTRADORES COLABORADORES

John A. Craig, MD
James A. Perkins, MS, MFA
Kristen Wienandt Marzejon, MS, MFA
Tiff any S. DaVanzo, MA, CMI
Anita Impagliazzo, MA, CMI



OceanofPDF.com

Copyright

© 2014 Elsevier Editora Ltda.
Tradução autorizada do idioma inglês da edição publicada por Saunders – um selo editorial Elsevier Inc.
Todos os direitos reservados e protegidos pela Lei 9.610 de 19/02/1998.
Nenhuma parte deste livro, sem autorização prévia por escrito da editora, poderá ser reproduzida ou transmitida sejam quais forem os meios empregados: eletrônicos, mecânicos, fotográficos, gravação ou quaisquer outros.
ISBN: 978-85-352-7314-4
ISBN (versão eletrônica): 978-85-352-7845-3
ISBN (plataformas digitais): 978-85-352-7844-6
Copyright © 2011 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.
This edition of The Netter Collection of Medical Illustrations: Respiratory System, volume 3, second edition, edited by David A. Kaminsky is published by arrangement with Elsevier Inc.
ISBN: 978-1-4377-0595-9

Capa
Mello & Mayer

Editoração Eletrônica
Thomson Digital

Elsevier Editora Ltda.

Conhecimento sem Fronteiras
Rua Sete de Setembro, n° 111 – 16° andar
20050-006 – Centro – Rio de Janeiro – RJ

Rua Quintana, n° 753 – 8° andar
04569-011 – Brooklin – São Paulo – SP
Serviço de Atendimento ao Cliente
0800 026 53 40
atendimento1@elsevier.com
Consulte nosso catálogo completo, os últimos lançamentos e os serviços exclusivos no site www.elsevier.com.br

Nota

Como as novas pesquisas e a experiência ampliam o nosso conhecimento, pode haver necessidade de alteração dos métodos de pesquisa, das práticas profissionais ou do tratamento médico. Tanto médicos quanto pesquisadores devem sempre basear-se em sua própria experiência e conhecimento para avaliar e empregar quaisquer informações, métodos, substâncias ou experimentos descritos neste texto. Ao utilizar qualquer informação ou método, devem ser criteriosos com relação a sua própria segurança ou a segurança de outras pessoas, incluindo aquelas sobre as quais tenham responsabilidade profissional.

Com relação a qualquer fármaco ou produto farmacêutico especificado, aconselha-se o leitor a cercar-se da mais atual informação fornecida (i) a respeito dos procedimentos descritos, ou (ii) pelo fabricante de cada produto a ser administrado, de modo a certificar-se sobre a dose recomendada ou a fórmula, o método e a duração da administração, e as contraindicações. É responsabilidade do médico, com base em sua experiência pessoal e no conhecimento de seus pacientes, determinar as posologias e o melhor tratamento para cada paciente individualmente, e adotar todas as precauções de segurança apropriadas.

Para todos os efeitos legais, nem a Editora, nem autores, nem editores, nem tradutores, nem revisores ou colaboradores, assumem qualquer responsabilidade por qualquer efeito danoso e/ou malefício a pessoas ou propriedades envolvendo responsabilidade, negligência etc. de produtos, ou advindos de qualquer uso ou emprego de quaisquer métodos, produtos, instruções ou ideias contidos no material aqui publicado.

O Editor

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO

SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ
K23s
2. ed.
Kaminsky, David
Sistema respiratório , volume 3 / David Kaminsky ; tradução Aldacilene Souz da Silva. - 2. ed. - Rio de Janeiro : Elsevier, 2014.
344 p. : il. ; 30 cm. (Netter de ilustrações médicas ; 3)
Tradução de: The netter collection of medical illustrations
Inclui bibliografia e índice
ISBN 978-85-352-7314-4
1. Sistema respiratório. 2. Aparelho respiratório. I. Título. II. Série.
14-11095 CDD: 612.2
CDU: 612.2



OceanofPDF.com

Revisão científica e tradução

Coordenação da revisão científica

Prof. Dr. Geraldo Pereira Jotz
Professor Titular de Anatomia Humana
Chefe do Departamento de Ciências Morfológicas
Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Médico Otorrinolaringologista / Cirurgião de Cabeça e Pescoço

Revisão científica

Prof. MSc. Henrique Zaquia Leão
Professor Assistente de Anatomia Humana
Universidade Ritter dos Reis
Biólogo
Doutorando em Ciências da Saúde
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Tradução

Aldacilene Souza da Silva
Doutora em Imunologia pelo Instituto de Ciências Biomédicas (USP)
Mestre em Imunologia pelo Instituto de Ciências Biomédicas (USP)
Claudia Coana
Bacharel em Letras/Tradução pelo Centro Universitário Ibero-Americano (UNIBERO), SP
Douglas A. Omena Futuro
Médico Ortopedista - Rio de Janeiro
Joana Barros Frota

Médica Veterinária (FMVZ – Unesp, Botucatu) Especializada em Patologia Clínica Veterinária pela FMVZ - USP

Leda Shizuka Yogi

Mestre em Ciências pela Faculdade de Medicina da USP

Miriam Yoshie Tamaoki Guatura

Odontóloga pela Faculdade de Odontologia da Universidade São Paulo

Natália C. C. de Azevedo Fernandes

Patologista Veterinária

Pesquisadora Científica no Núcleo de Anatomia Patológica do Instituto Adolfo Lutz – São Paulo

Tatiana Ferreira Robaina (Índice)

Doutora em Ciências pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Mestre em Patologia pela Universidade Federal Fluminense (UFF)

Especialista em Estomatologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Cirurgiã-Dentista pela Universidade Federal de Pelotas (UFPel)

Lidianne Narducci Monteiro

Médica Veterinária Patologista – FMVZ/ UNESP – Botucatu

Mestre em Patologia – Faculdade de Medicina de Botucatu/Unesp – Botucatu

Doutoranda em Patologia – Laboratório de Patologia Comparada/ICB

Faculdade de Medicina /UFMG – Belo Horizonte

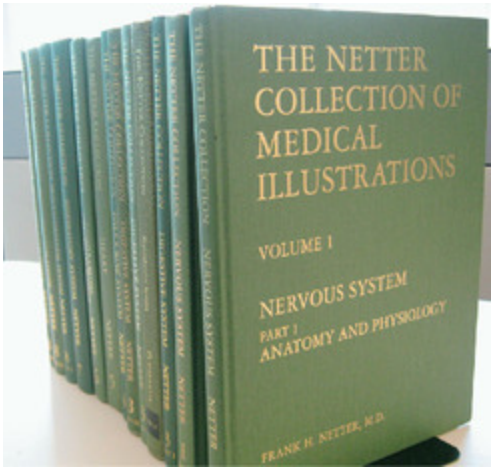
OceanofPDF.com

A coleção



Dr. Frank Netter trabalhando.





O “livro azul” – volume único que abriu caminho para a Coleção Netter de Ilustrações Médicas, também carinhosamente conhecida por “livros verdes”.

O Dr. Frank H. Netter era o exemplo de vocações distintas de médico, artista e professor. E o que é mais importante: ele as unia. As ilustrações Netter sempre iniciavam com uma pesquisa meticulosa e detalhada sobre Anatomia Clínica Humana, uma filosofia que norteou seu conhecimento amplo e profundo da medicina. Muitas vezes, ele dizia: “Esclarecimento é o objetivo. Não importa a beleza da ilustração médica, há pouco valor se não esclarecer uma questão médica”. Seus maiores desafio e sucesso consistiram em encontrar um meio-termo entre a clareza artística e a complexidade da instrução. Esse sucesso é sintetizado por essa coleção, que teve início em 1948, quando a primeira série do trabalho de Netter, um

volume único, foi publicada pela Ciba Pharmaceutical. O sucesso foi tão grande que, nos 40 anos que se seguiram, a publicação se expandiu para uma coleção de oito volumes – cada um deles dedicado a um único sistema corporal.

Nesta segunda edição da reconhecida obra, estamos honrados em oferecer o trabalho atemporal de Netter, agora organizado e com um texto moderno e imagens radiológicas cedidas por respeitados neurologistas das mais renomadas instituições médicas do mundo, acrescido de novas ilustrações criadas por artistas que trabalharam de acordo com a tradição Netter. Estudantes e médicos encontrarão neste livro centenas de trabalhos artísticos originais – o corpo humano em imagens –, acompanhados dos conhecimentos e das inovações médicas mais atuais e ancorados pelo estilo sublime de Frank Netter.

O conceituado médico-artista Carlos Machado, MD, principal sucessor responsável pela continuidade da tradição Netter, tem particular apreço pelo livro verde. “O *Sistema Reprodutor* tem um significado especial para aqueles que, assim como eu, admiram profundamente o trabalho do Dr. Netter. Neste volume, Netter surpreende pela representação das texturas de diferentes superfícies, o que gosto de chamar de ‘o ritmo do pincel’, uma vez que a dimensão e a direção do pincel, bem como o intervalo que separa as pinceladas, é que criam a ilusão dessas texturas: os órgãos possuem suas superfícies externas, as superfícies de suas cavidades e a textura de seus parênquimas representadas de forma realista. Isso estabeleceu o estilo para os volumes seguintes da Coleção Netter – cada qual sendo uma combinação de obra de arte e informação científica precisa.”

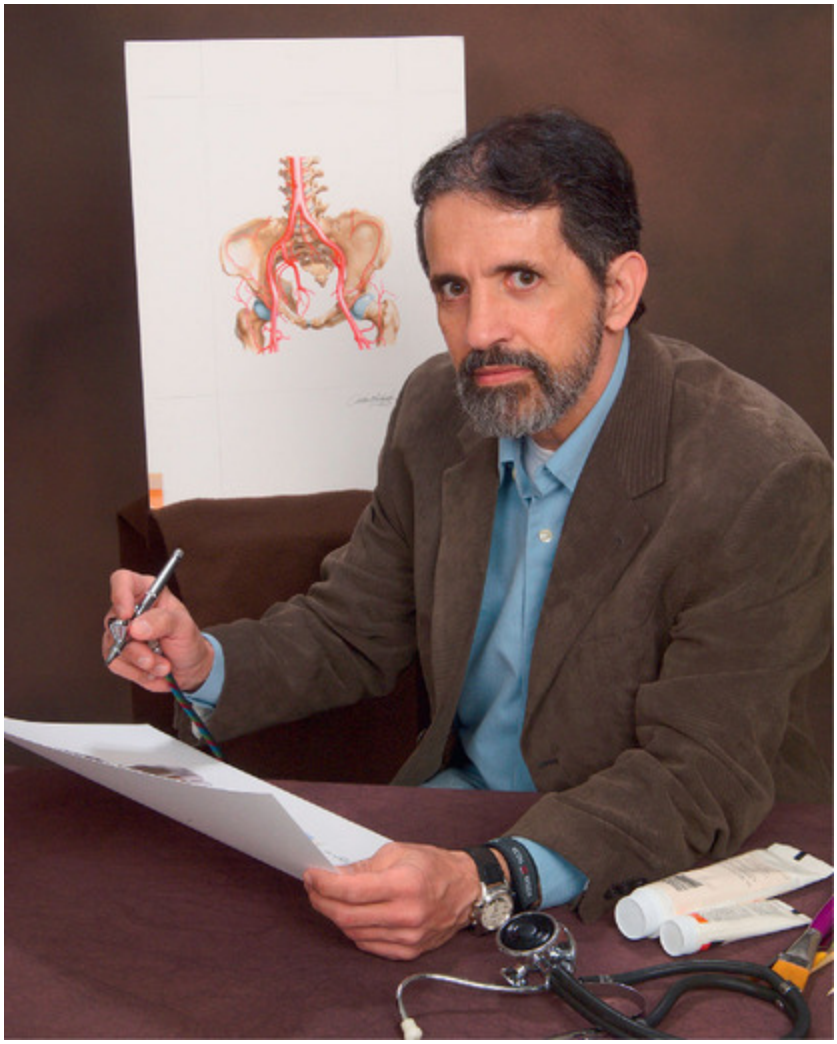
Embora a ciência e o ensino da medicina passem por mudanças na terminologia e na prática, e novas descobertas surjam, algumas coisas permanecem. Um paciente é um paciente. Um professor é um professor. E as fotografias do Dr. Netter – ele as chamava de fotografias, nunca de pinturas – permanecem com a mesma mistura de beleza e recursos instrutivos que guiaram as mãos de médicos e cultivaram sua imaginação por mais de meio século.

A coleção original não poderia existir sem a dedicação daqueles que editaram, criaram e, de várias maneiras, contribuíram, nem, é claro, sem a excelência do Dr. Netter. Para esta incrível segunda edição, também devemos ser gratos aos autores, editores, conselheiros e artistas cujos

esforços incansáveis foram fundamentais na adaptação desses trabalhos atemporais em referências confiáveis para os médicos de hoje no treinamento e na prática. De todos nós da equipe editorial Netter da Elsevier, nossos sinceros agradecimentos.



Uma nova figura ilustrada pintada por Carlos Machado, MD, para o *Sistema Endócrino*, volume 2, 2ª ed.



Dr. Carlos Machado trabalhando.

OceanofPDF.com

O editor



David Kaminsky, MD, é Professor de Medicina Intensiva e Pulmonar na Escola de Medicina da University of Vermont. Ele se graduou pela Yale University e fez especialização médica pela Escola de Medicina da University of Massachusetts. O Dr. Kaminsky fez residência na área de Medicina Interna no Columbia Presbyterian Medical Center, na cidade de

Nova York, e recebeu treinamento em Medicina Intensiva e Pulmonar no Centro de Ciências da Saúde da University of Colorado, em Denver. Ele passou a integrar o quadro de professores da Escola de Medicina da University of Vermont em 1995 e continua trabalhando como clínico, pesquisador e educador. O Dr. Kaminsky é Diretor Clínico do Laboratório de Funções Pulmonares, Diretor do Programa de Capacitação em Medicina Intensiva e Pulmonar e Presidente do Conselho de Revisão Institucional da University of Vermont. Suas áreas de interesse na pesquisa incluem fisiologia pulmonar, mecânica pulmonar, asma e DPOC. Seu trabalho tem sido financiado pelos Institutos Nacionais de Saúde, pela Associação Americana de Pneumologia, pela Whittaker Foundation e por outras agências. O Dr. Kaminsky já publicou cerca de 40 trabalhos originais e 12 capítulos de livros e artigos críticos. Ele mora nos arredores de Burlington, Vermont, com sua esposa e dois filhos, dois gatos e um cachorro. Ele gosta de atividades ao ar livre, como correr, escalar, velejar, remar e jogar hóquei no gelo.

OceanofPDF.com

Apresentação

David Kaminsky, *Burlington, Vermont*

Novembro 2010

Éuma honra atuar como editor da segunda edição — primeira revisão completa em 30 anos — do Sistema Respiratório da Coleção Netter. Ao longo das três últimas décadas, as mudanças ocorridas na medicina pulmonar foram profundas. O desafio de trabalhar nesta edição consistiu em incluir essas atualizações e, ao mesmo tempo, preservar a natureza singular e a beleza artística da descrição clássica feita por Netter, da saúde e das condições humanas. Além de garantir precisão e relevância de tópicos atemporais da anatomia e da fisiologia, revisamos significativamente as seções sobre vias respiratórias, doenças pleurais e do parênquima, câncer pulmonar, doenças infecciosas, doença tromboembólica, doenças inalatórias, síndrome da angústia respiratória aguda, farmacoterapia, radiologia, ventilação mecânica, cirurgia e trauma. Além disso, novas seções foram criadas, como imunologia pulmonar, hipertensão pulmonar, manifestação pulmonar de doenças sistêmicas, medicina do sono, análise da respiração expirada, ecografia endobrônquica, ecografia torácica videoassistida, cirurgia redutora de volume pulmonar e transplante pulmonar. Sou grato aos muitos e incríveis colaboradores desta edição, que são especialistas internacionais em suas áreas de estudo. Sem a ajuda desses profissionais, teria sido impossível garantir a informação mais atualizada e precisa para trazer ao século XXI as Doenças Respiratórias da Coleção Netter. Gostaria de agradecer especialmente aos colaboradores que foram meus professores e mentores ao longo de minha vida profissional: Drs. David Badesch, Jason Bates, Gerry Davis, Barry Make, Ted Marcy, Polly Parsons, Charlie Irvin, Richard Irwin, Mike Iseman e Talmadge King. Um agradecimento especial também ao Dr. Jeffrey Klein, que fez um árduo

esforço para fornecer imagens radiográficas para as mais variadas seções deste livro. Por fim, gostaria de dedicar este trabalho a meu avô, Dr. Edward Budnitz, de quem herdei o amor pela Medicina e que me inspirou a buscar a carreira médica.

OceanofPDF.com

O artista (texto da primeira edição)



Os desenhos médicos do Dr. Frank Netter receberam tamanho reconhecimento dos médicos de todo o mundo há tanto tempo que a imagem do homem ganhou proporções míticas. Ainda assim, é fácil entender como essa transformação ocorreu. Contudo, o Dr. Netter é um ser humano de verdade que respira, se alimenta e tem uma rotina igual à nossa e que, por isso, fica um pouco admirado com a imagem a ele atribuída.

Para afirmar sua condição humana, solicitamos que o Dr. Netter fizesse um autorretrato trabalhando em seu estúdio. O desenho retrata uma série de elementos que podem ser familiares àqueles que já viram fotografias do estúdio do Dr. Netter em volumes antigos da Coleção Ciba de Ilustrações Médicas ou em outras publicações – o homem, a mesa de trabalho, as tintas, os pincéis, o esqueleto e outros apetrechos. A diferença está no fundo. Não

há mais o horizonte nova-iorquino, que poderia ser visto de sua antiga janela. Agora, a imagem é de uma paisagem ensolarada no sul da Flórida, com palmeiras ao vento e um barco atravessando as águas do canal.

Contudo, a mudança de Netter para o sul após tanto tempo em Nova York não significa a intenção de reduzir sua rotina de trabalho. Flórida significa uma mudança de localização e clima, mas a intensidade do comprometimento de Frank Netter no trabalho de sua vida continua inalterada. Em geral, ele está em seu estúdio às 7h da manhã, onde se concentra no projeto até por volta das 14h. As tardes são dedicadas ao golfe, à natação no mar ou na piscina, à pescaria, ao tempo dedicado à família e aos amigos ou a outras diversões. Algumas vezes ele dá férias a si mesmo, a fim de pintar uma paisagem ou um retrato apenas para se divertir.

Porém, nem todo o trabalho do Dr. Netter é feito na mesa de pintura. Boa parte consiste em um estudo intensivo e ampla leitura, observação de médicos atuando na clínica, em hospitais e laboratórios, além de longas horas de discussão com um colaborador. Até mesmo em seus momentos de relaxamento, os conceitos de ilustrações surgem em sua mente. Após os conceitos preliminares, ele faz os esboços a lápis, compondo os detalhes e o *layout* dos vários elementos das ilustrações, posicionando raios X e fotomicrografias, determinando as dimensões exatas e colocando as legendas para alcançar o efeito máximo no ensino. Apenas após os esboços serem verificados mais de uma vez e revisados para garantir a precisão dos detalhes é que ele segue para a pintura final. A maioria das pinturas é feita em aquarela, embora, algumas vezes, ele recorra a outros métodos, como caseína, giz, acrílico ou óleo. No entanto, ele sustenta que o meio não é muito importante. Boas imagens podem ser feitas em qualquer meio. Ele prefere aquarela apenas porque, após muito tempo de uso, ele se sente mais à vontade e também porque pode expressar-se de forma mais direta e trabalhar mais rapidamente.

A facilidade e a habilidade do Dr. Netter para a pintura representativa, por mais que seja um dom, não se desenvolveram sem dedicação, estudo e treinamento – não apenas em desenho e pintura, mas também em desenho gráfico, composição e *layout*. Desde menino, ele queria ser artista. Estudou intensamente na National Academy of Design, na The Art Students League de Nova York e em outras boas escolas, além de ter professores particulares. Recebeu muitos prêmios e, de fato, tornou-se um artista

comercial de sucesso no auge daquela profissão. Mas então, por causa de seu interesse e também da insistência de sua família para que ele fizesse “algo mais sério”, decidiu desistir da arte e iniciar uma nova carreira em Medicina. No entanto, quando estava na universidade, ele descobriu que, por causa de seu treinamento gráfico, conseguia aprender melhor suas matérias se desenhasse. Então, suas primeiras ilustrações foram feitas para ele estudar. Mas não levou muito tempo para que seus desenhos chamassem a atenção dos professores, que o ocuparam em seu pouco tempo livre para fazer ilustrações para seus livros e artigos. Netter se formou pela Escola de Medicina da New York University e completou sua residência médica no Bellevue Hospital durante a Grande Depressão. Logo ficou evidente que as comissões que ele recebia das editoras e da indústria farmacêutica eram uma fonte de renda melhor do que a prática da medicina naquele período complicado da Depressão, então, decidiu ser artista médico em tempo integral.

A associação do Dr. Netter com a Ciba Pharmaceutical Company teve início em 1938, com a criação de um folheto no formato de coração. As pinturas das superfícies anterior e posterior (basal) do coração foram impressas na parte da frente e atrás, e as seções da anatomia interna foram retratadas dentro do folheto. Uma mensagem de propaganda foi feita nas partes interna e externa. A resposta imediata dos médicos era que o material fosse refeito sem a propaganda. O resultado foi um sucesso, assim, surgiu uma série de projetos de ilustrações de anatomia e patologia. A demanda foi tanta que, em determinado momento, levou à publicação do primeiro livro da Coleção Ciba de Ilustrações Médicas, em 1948. O ano de 1978 não é apenas a data de apresentação do volume 7, Sistema Respiratório, mas também o trigésimo aniversário do primeiro livro da Coleção Ciba de Ilustrações Médicas. Coincidentemente, é também o trigésimo aniversário da primeira edição da série Ciba Clinical Symposia.

O Dr. Netter ainda está preparando mais de 100 pinturas por ano para a Coleção Ciba de Ilustrações Médicas e Clinical Symposia. Mesmo agora, ele está com a tarefa de ilustrar um novo atlas sobre o sistema musculoesquelético. Muito já foi dito e escrito no passado sobre a “genialidade” de Netter. Talvez o aspecto mais impressionante de todos não seja sua “genialidade”, mas o uso que esse notável artista-médico-professor

faz de seu dom. Suas obras coletivas são monumentais e continuam a crescer.

Philip B. Flagler

OceanofPDF.com

Introdução da primeira edição

Frank H. Netter, MD

Sempre que um novo atlas meu surge, sinto-me como uma mulher deve sentir-se ao dar à luz. O tédio e a fadiga de uma longa gravidez e a dor do parto acabaram, e ainda verei como minha prole se sairá no mundo.

Neste caso, houve vários problemas durante a gestação. Um deles foi o interesse no sistema respiratório e em suas doenças, que não apenas cresceu nos últimos anos, como também seu foco se alterou radicalmente. As razões para essas mudanças são várias e incluem as grandes diferenças que surgiram da incidência de várias doenças pulmonares; o surgimento e a utilização de antibióticos; os avanços na técnica e na interpretação radiológica; o desenvolvimento das técnicas de diagnóstico, como digitalização com isótopo radioativo; a expansão no estudo da fisiologia pulmonar e a aplicação de testes de função pulmonar; o progresso na compreensão da patologia pulmonar; o aumento na facilidade da cirurgia torácica e o desenvolvimento de métodos para se predeterminar a operacionalidade, como a mediastinoscopia; o design ou o aperfeiçoamento dos mecanismos técnicos e diagnósticos, como aparelhos de oxigênio e aerossóis, ventiladores mecânicos, espirômetros e grampeadores cirúrgicos; e as alterações nos hábitos pessoais, ambiente e média de idade da população.

No entanto, todos esses fatores, bem como outros, são interativos. Por exemplo, a grande queda na incidência de tuberculose pulmonar está relacionada com o advento dos antibióticos, mas também resulta da melhora nos padrões de vida e dos hábitos, bem como do diagnóstico precoce. Esses fatores também podem ser responsáveis pela menor incidência e mortalidade por pneumonia pneumocócica. Enquanto no passado essas duas doenças eram grandes fontes de preocupação por parte dos médicos, hoje

elas têm muito menos significância. Mas isso, por outro lado, permitiu mais tempo e esforços a serem dedicados a outros problemas pulmonares. O grande aumento na incidência de câncer pulmonar parece ter resultado, em grande parte, das mudanças dos hábitos pessoais (como o tabagismo), da poluição ambiental e da atividade ocupacional e, possivelmente, da mudança na estimativa de vida da população. Porém, a descoberta precoce dos tumores por causa da maior preocupação da população e da melhora nos diagnósticos, além da maior facilidade cirúrgica, levou a um maior interesse na operação, e isso, por sua vez, estimulou o estudo da classificação patológica em relação à malignidade. O aumento dos casos de bronquite crônica e enfisema, embora reais e amplamente atribuídos aos mesmos fatores etiológicos do câncer, pode, até certo ponto, ser apenas aparente – em razão dos métodos melhores de diagnóstico e do uso de estudos sobre as funções pulmonares. Mas o reconhecimento de alguns fatores etiológicos e a melhor compreensão de processos patológicos subjacentes, associados à disponibilidade e ao uso de medidas como medicamentos aerossóis, melhora de equipamentos para administração de oxigênio e ventilação mecânica, bem como drenagem postural, modificaram muito – e para melhor – o tratamento desses distúrbios angustiantes. Atualmente, a incidência relativamente elevada das doenças ocupacionais também pode, até certo ponto, ser apenas aparente, por causa da maior preocupação e do melhor diagnóstico. A embolia pulmonar e o infarto também receberam maior atenção nos últimos anos, assim como foram identificadas as fontes comuns de êmbolos, e foram mais claramente definidas as manifestações de obstrução vascular pulmonar.

À luz dos exemplos citados sobre a mudança de ênfase na área da medicina pulmonar, aos quais muitos outros podem ser acrescentados, tentei, neste atlas, dar a cada tópico a ênfase adequada em relação ao assunto como um todo, de acordo com os conceitos atuais. Ao fazer isso, muito se pensou sobre a disponibilidade de espaço. Um bom orador deve transmitir o essencial de sua mensagem dentro do tempo disponível, uma vez que, se ele ficar divagando, pode dispersar seus ouvintes e tornar a mensagem ineficaz. Da mesma forma, o artista deve retratar seu assunto do modo mais eficaz possível nas páginas disponíveis. O que fica de fora em alguns momentos é tão importante quanto o que deve ser incluído. Sem essas considerações, este volume poderia ter o dobro ou o triplo de seu

tamanho e ficar desequilibrado, ou ficar tão cheio de informações minuciosas que se tornaria entediante. Em qualquer um desses cenários, a utilidade da obra ficaria prejudicada.

Assim como na preparação para todos os meus atlas anteriores, meus maiores esforços neste trabalho foram, mais uma vez, necessariamente direcionados a compilação, absorção e compreensão das informações sobre cada um dos assuntos, para que eu pudesse retratá-los adequadamente. Dessa maneira, estudar, aprender e analisar o assunto a ser retratado pode consumir tanto tempo, ou mais, que a pintura das figuras. Ninguém consegue retratar de maneira inteligente um assunto a não ser que o compreenda. Meu objetivo foi retratar ou desenhar a essência de cada assunto, evitando o acidental e o inconsequente. No entanto, em alguns casos, inclui tópicos que, hoje, não parecem ter tanta aplicação prática, mas que, no futuro, poderão fornecer pistas importantes para patogênese, diagnóstico ou tratamento. Tudo isso foi muito facilitado, de fato tornado possível, em razão da cooperação dos vários renomados consultores que estão listados individualmente em outras páginas deste volume. Com isso, expresso meus agradecimentos a cada um deles pelo tempo, esforços e orientações prestadas a mim e também pelo conhecimento compartilhado. Agradeço, também, aos muitos outros que, embora não fossem consultores oficiais, me auxiliaram com conselhos, informações ou fornecendo material de referência. Essas pessoas também estão mencionadas neste livro. Agradeço, especialmente, ao Dr. Matthew B. Divertie, por sua revisão completa e cuidadosa tanto das imagens quanto dos textos, e também por suas sugestões construtivas.

A produção deste livro envolveu um enorme trabalho organizacional, como a reunião e a compilação do material, à medida que ele ia crescendo em volume, correlacionando ilustrações e texto, verificação gramatical e de referências, especificação de tipologia, *layout* de página, revisão e uma infinidade de detalhes incidentais mecânicos e práticos até a publicação. Admiro a eficiência com que essas questões foram abordadas pelo Sr. Philip Flagler e por sua equipe na CIBA, incluindo Gina Dingle, Barbara Bekiesz, Kristine Bean e Pierre Lair. Por fim, devo, mais uma vez, destacar a CIBA Pharmaceutical Company e seus executivos, por sua visão ao patrocinarem este projeto e pela carta branca que me foi dada para executá-lo. Em todos os momentos, esforcei-me para fazer jus a esta confiança.

OceanofPDF.com

Conselho consultivo

Gillian Ainslie, MBChB, MRCP, FRCP, Associate Professor and Acting Head
Respiratory Clinic, Groote Schuur Hospital
University of Cape Town Lung Institute
Cape Town, South Africa

Koichiro Asano, MD, Division of Pulmonary
Shinjuku-ku, Tokyo, Japan

Eric D. Bateman, MBChB, MD, FRCP, DCH, Professor of Respiratory Medicine
Respiratory Clinic, Groote Schuur Hospital
University of Cape Town Lung Institute
Cape Town, South Africa

Dr. Santos Guzmán López, Jefe del Depto. de Anatomía
Universidad Autónoma de Nuevo León
Fac. de Medicina
Monterrey, Nuevo Leon, Mexico

John E. Heffner, MD, William M. Garnjobst Chair of Medical Education
Pulmonary and Critical Care Medicine
Providence Portland Medical Center
Oregon Health and Sciences University
Portland, Oregon

Surinder K. Jindal, MD, FCCP, Professor and Head, Department of Pulmonary Medicine
Postgraduate Institute of Medical Education and Research
Chandigarh, India

OceanofPDF.com

Colaboradores

Steven H. Abman, MD, Professor
Department of Pediatrics, Section of Pulmonology
University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital
Aurora, Colorado

Figuras 1-33 a 1-43

David B. Badesch, MD, Professor of Medicine
Division of Pulmonary Sciences and Critical Care Medicine and Cardiology
Clinical Director, Pulmonary Hypertension Center
University of Colorado Denver
Aurora, Colorado

Figuras 4-114 a 4-126

Peter J. Barnes, DM DSc, FRCP, FMedSci, FRS, Head of Respiratory Medicine
National Heart and Lung Institute Imperial College
London, England, UK

Figuras 2-22 a 2-24, 5-1 a 5-10

Jason H.T. Bates, PhD, DSc, Professor of Medicine, Physiology, Biophysics
University of Vermont College of Medicine
Burlington, Vermont

Figuras 2-14 a 2-21

Kevin K. Brown, MD, Professor of Medicine
Vice Chairman, Department of Medicine
Director, Interstitial Lung Disease Program National Jewish Medical and Research Center
Denver, Colorado

Figuras 4-157 a 4-162

Vito Brusasco, MD, Professor of Respiratory Medicine
University of Genoa
Genoa, Italy

Figuras 2-8 a 2-13

Nancy A. Collop, MD, Professor of Sleep Medicine and Neurology
Director, Emory Sleep Program
Emory University
Atlanta, Georgia

Figuras 4-165 e 4-166

Bryan Corrin, MD, FRCPath, Professor Emeritus of Pathology
London University
Honorary Senior Clinical Research Fellow
National Heart and Lung Institute Imperial College
Honorary Consultant Pathologist
Royal Brompton Hospital
London, England, UK

Figuras 1-1 a 1-16

Gerald S. Davis, MD, Professor of Medicine
Pulmonary Disease and Critical Care Medicine
University of Vermont College of Medicine
Fletcher Allen Health Care
Burlington, Vermont

Figuras 4-103 a 4-113

Malcolm M. DeCamp, MD, Fowler-McCormick Professor of Surgery
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Chief, Division of Thoracic Surgery
Northwestern Memorial Hospital
Chicago, Illinois

Figuras 3-26, 5-25 a 5-33

Raed A. Dweik, MD, Director, Pulmonary Vascular Program
Department of Pulmonary and Critical Care Medicine
Cleveland Clinic
Cleveland, Ohio

Figura 3-20

David Feller-Kopman, MD, Director, Interventional Pulmonology
Associate Professor of Medicine The Johns Hopkins Hospital
Baltimore, Maryland

Figuras 3-21 a 3-25, 5-15 a 5-17, 5-20 a 5-23

Alex H. Gifford, MD, Fellow, Pulmonary and Critical Care Medicine
Dartmouth-Hitchcock Medical Center
Lebanon, New Hampshire

Figuras 2-25 a 2-31

Curtis Green, MD, Professor of Radiology and Cardiology
University of Vermont College of Medicine
Staff Radiologist
Fletcher Allen Health Care
Burlington, Vermont

Figuras 3-4 a 3-19

Anne Greenough, MD (Cantab), MB BS, DCH, FRCP, FRCPCH, Division of Asthma Allergy and Lung Biology, MRC, and Asthma
UK Centre in Allergic Mechanisms of Asthma
King's College London
Neonatal Centre
King's College Hospital
Denmark Hill
London, England, UK

Figuras 4-1 a 4-9, 4-144, 4-145

Charles G. Irvin, PhD, Vice Chairman for Research
Department of Medicine
Director, Vermont Lung Center
Professor, Departments of Medicine and Molecular
Physiology & Biophysics
University of Vermont College of Medicine
Burlington, Vermont

Figuras 2-1 a 2-7

Richard S. Irwin, MD, Professor of Medicine
University of Massachusetts Medical School
Chair, Critical Care
UMass Memorial Medical Center
Worcester, Massachusetts

Figura 4-10

Michael Iseman, MD, Professor of Medicine
National Jewish Medical and Research Center
Denver, Colorado

Figuras 4-93 a 4-102

James R. Jett, MD, Professor of Medicine
National Jewish Medical and Research Center
Denver, Colorado

Figuras 4-48 a 4-63

Marc A. Judson, MD, Professor of Medicine
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine
Medical University of South Carolina
Charleston, South Carolina

Figuras 4-155 e 4-156

David A. Kaminsky, MD, Associate Professor
Pulmonary and Critical Care Medicine
University of Vermont College of Medicine
Burlington, Vermont

Figuras 3-1 a 3-3, 5-18

Greg King, MB, ChB, PhD, FRACP, Head of Imaging Group
The Woolcock Institute of Medical Research Department of Respiratory Medicine
Royal North Shore Hospital
St. Leonards, Australia

Figuras 4-163 e 4-164

Talmadge E. King, MD, Julius R. Krevans Distinguished Professorship in Internal Medicine
Chair, Department of Medicine

University of California, San Francisco
San Francisco, California

Figuras 4-147 a 4-154

Jeffrey Klein, MD, Director, Thoracic Radiology Fletcher Allen Health Care
Professor
University of Vermont College of Medicine
Burlington, Vermont

Figuras 3-4 a 3-19

Kevin O. Leslie, MD, Professor of Pathology
Mayo Clinic Arizona
Scottsdale, Arizona

Figuras 1-17 a 1-31

Donald A. Mahler, MD, Professor of Medicine
Pulmonary and Critical Care Medicine Dartmouth Medical School
Dartmouth-Hitchcock Medical Center
Lebanon, New Hampshire

Figuras 2-25 a 2-31

Barry Make, MD, Professor of Medicine
National Jewish Medical and Research Center
Denver, Colorado

Figuras 5-11 a 5-14

Theodore W. Marcy, MD, MPH, Professor of Medicine
Pulmonary Disease and Critical Care Medicine Unit
University of Vermont College of Medicine
Burlington, Vermont

Figuras 4-127, 4-128, 5-24

James G. Martin, MD, DSc, Director, Meakins Christie Laboratories
Professor of Medicine
McGill University
Montreal, Quebec, Canada

Figura 1-32

Deborah H. McCollister, RN, University of Colorado Health Sciences Center
Denver, Colorado

Figuras 4-114 a 4-126

Meredith C. McCormack, MD, MHS, Assistant Professor of Medicine
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine Johns Hopkins University
Baltimore, Maryland

Figuras 4-28 a 4-42

Ernest Moore, MD, Professor and Vice Chairman
Department of Surgery
University of Colorado Denver
Bruce M. Rockwell Distinguished Chair in Trauma
Chief of Surgery
Denver Health
Denver, Colorado

Figuras 4-135 a 4-143

Michael S. Niederman, MD, Chairman, Department of Medicine
Winthrop-University Hospital
Mineola, New York;
Professor of Medicine
Vice-Chairman, Department of Medicine
SUNY at Stony Brook
Stony Brook, New York

Figuras 4-64 a 4-83

Paul M. O'Byrne, MB, FRCPI, FRCPC, E.J. Moran Campbell Professor and Chair
Department of Medicine
McMaster University
Hamilton, Ontario, Canada

Figuras 4-14 a 4-27

Polly E. Parsons, MD, E. L. Amidon Professor of Medicine
Chair, Department of Medicine
Director, Pulmonary and Critical Care Medicine
University of Vermont College of Medicine
Medicine Health Care Service Leader
Fletcher Allen Health Care
Burlington, Vermont

Figura 4-146

Elena Pollina, MD, Department of Histopathology
King's College Hospital
London, England, UK

Figuras 4-1 a 4-9

Catheryne J. Queen, Mycobacterial and Respiratory Diseases Division
National Jewish Health Medical and Research Center
Denver, Colorado

Figuras 4-93 a 4-102

Margaret Rosenfeld, MD, MPH, Medical Director, Pulmonary Function Laboratory
Seattle Children's
Associate Professor of Pediatrics
University of Washington School of Medicine
Seattle, Washington

Figuras 4-43 a 4-47

Steven Sahn, MD, Professor of Medicine
Division of Pulmonary, Critical Care, Allergy, and Sleep Medicine
Medical University of South Carolina
Charleston, South Carolina

Figuras 4-129 a 4-134

Sanjay Sethi, MD, Professor, Department of Medicine
Chief, Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine
University at Buffalo, SUNY
Section Chief, Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine
Western New York VA HealthCare System
Buffalo, New York

Figuras 4-84 a 4-92

Damon A. Silverman, MD, Assistant Professor of Otolaryngology
University of Vermont College of Medicine
Director, The Vermont Voice Center
Fletcher Allen Health Care
Burlington, Vermont

Figuras 4-11 a 4-13, 5-19

Robert A. Wise, MD, Professor of Medicine and Environmental Health Sciences
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine Johns Hopkins University
Johns Hopkins Asthma & Allergy Center
Baltimore, Maryland

Figuras 4-28 a 4-42

OceanofPDF.com

SEÇÃO 1

Anatomia e embriologia

Sistema respiratório

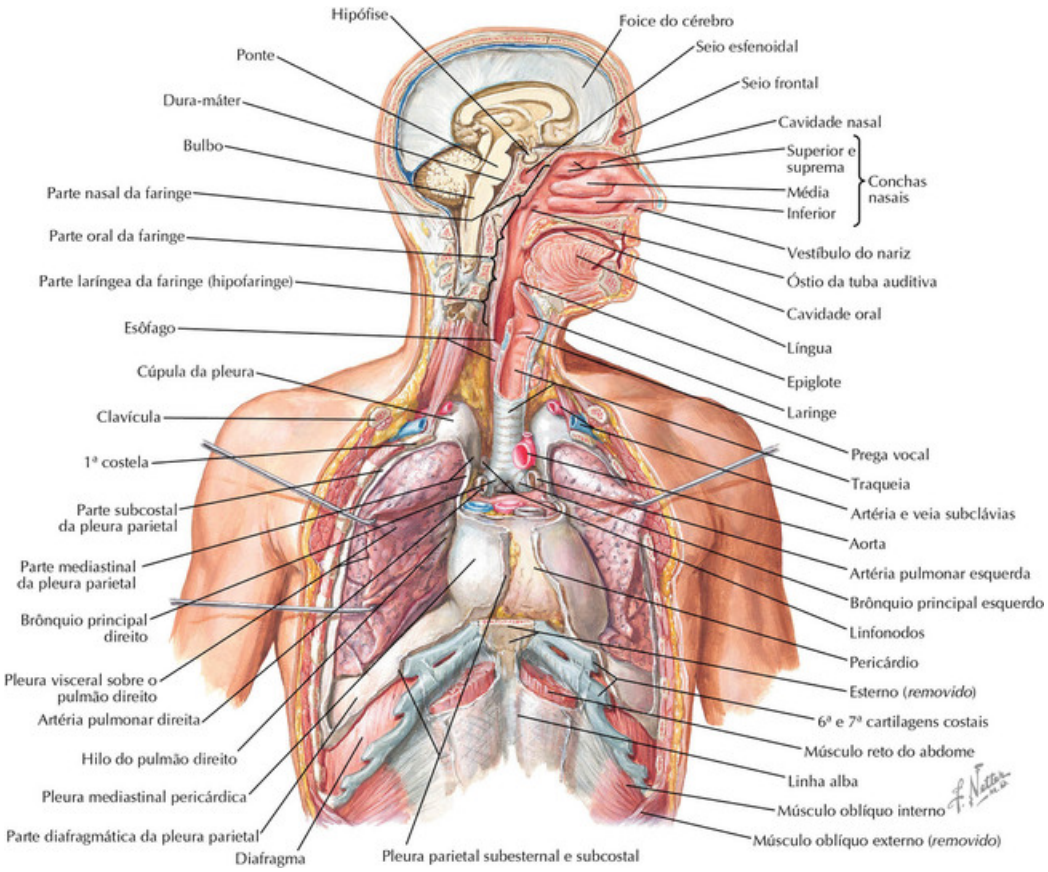


FIGURA 1-1

O sistema respiratório é composto pelas estruturas envolvidas na troca de oxigênio e dióxido de carbono entre o sangue e a atmosfera – a chamada *respiração externa*. A troca de gases entre o sangue dos capilares da

circulação sistêmica e os tecidos nos quais esses capilares estão localizados é chamada de *respiração interna*.

O sistema respiratório compreende as seguintes estruturas: nariz externo, nariz interno e seios paranasais; faringe, passagem comum para o ar e alimentos; laringe, onde a voz é produzida, traqueia, brônquios e pulmões. As estruturas acessórias necessárias ao funcionamento do sistema respiratório são as pleuras, o diafragma, a parede torácica e os músculos que levantam e abaixam as costelas na inspiração e expiração. Os músculos da parede anterolateral do abdome também auxiliam na expiração *forçada* (a contração desses músculos pressiona o conteúdo da cavidade abdominal para cima, contra o diafragma, elevando-o) e são utilizados na respiração "abdominal". Alguns músculos do pescoço conseguem levantar as costelas, aumentando, dessa forma, o diâmetro anteroposterior do tórax. Em certas circunstâncias, os músculos que fixam os braços na parede torácica também podem ajudar a alterar o volume do tórax.

As Figuras 1-1 a 1-16 mostram a anatomia do sistema respiratório e das principais estruturas acessórias. É importante visualizar essas estruturas isoladamente e se familiarizar com seu suprimento sanguíneo e nervoso e também com as relações que estabelecem com as estruturas adjacentes e com a superfície do corpo. Deve-se ter em mente que essas relações estão sujeitas ao mesmo grau de variação individual que afeta todas as estruturas anatômicas. As ilustrações apresentam as situações encontradas com mais frequência, e aqui não se tem a intenção de descrever todas as variações que ocorrem.

Neste momento, uma ideia importante e clinicamente valiosa que merece ênfase é a prática de se subdividir cada pulmão em lobos e segmentos com base na ramificação da árvore bronquial. Do ponto de vista de seu desenvolvimento embriológico, bem como de sua função como um órgão da respiração totalmente desenvolvido, o pulmão é a ramificação final do brônquio principal que leva até ele. O conhecimento dessa subdivisão do pulmão é fundamental para anatomistas, fisiologistas, patologistas, radiologistas, cirurgiões e pneumologistas, porque, sem essa separação tridimensional, não há outra maneira de localizar, com precisão, as lesões que surgem no sistema respiratório.

Arcabouço ósseo do tórax

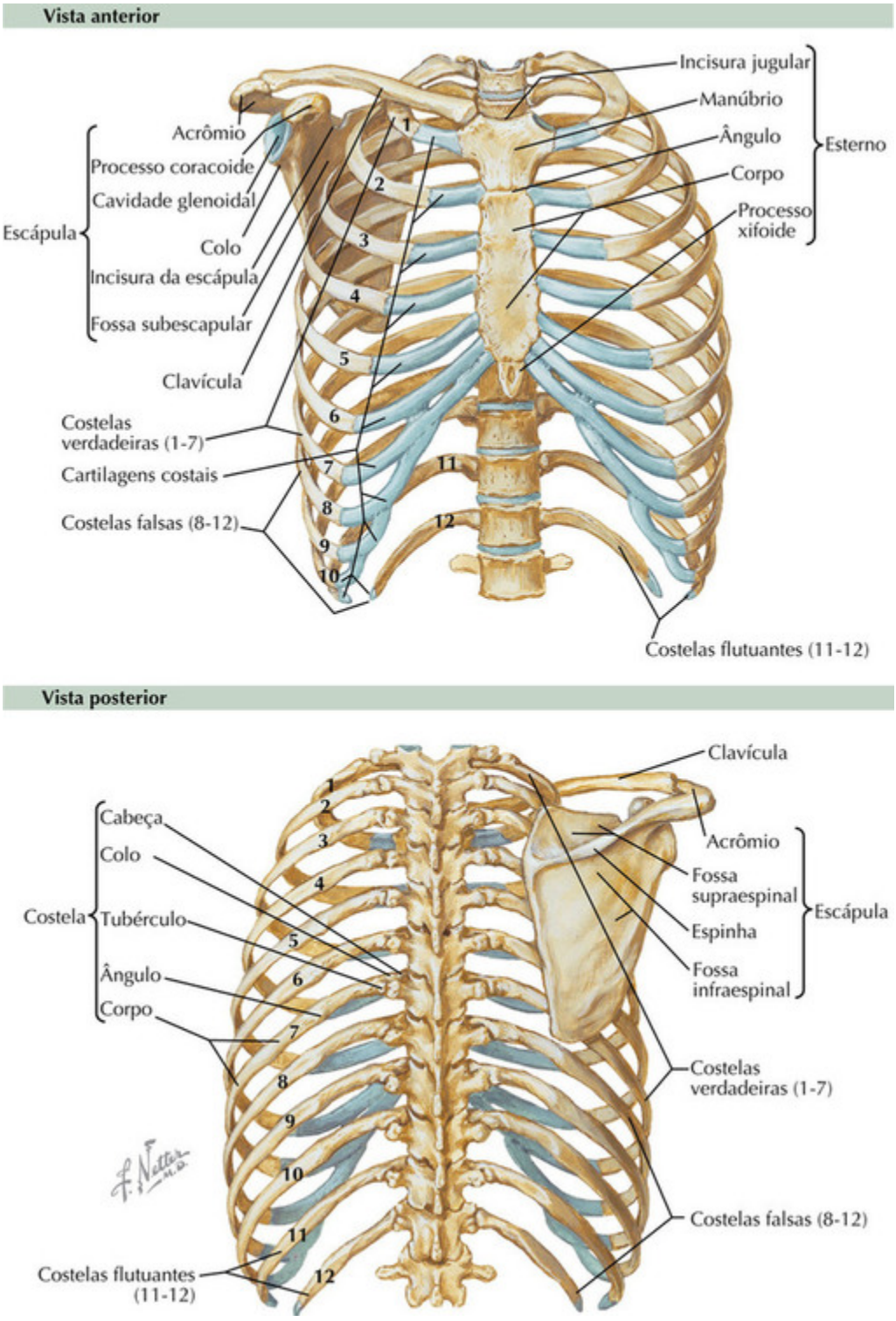


FIGURA 1-2

O arcabouço ósseo do tórax, ou tórax ósseo, compreende 12 pares de costelas e suas cartilagens, 12 vértebras torácicas e seus discos

intervertebrais, além do esterno. As ilustrações também incluem uma clavícula e uma escápula, porque esses ossos servem de pontos de fixação importantes para alguns dos músculos envolvidos na respiração.

O esterno é composto de três partes – manúbrio, corpo e processo xifoide. O manúbrio e o corpo estão em planos ligeiramente diferentes que formam no ponto de junção o *ângulo esternal* – um ponto de referência importante no qual a cartilagem costal da segunda costela se articula com o esterno. A borda superior do manúbrio é ligeiramente côncava, formando o que se chama de *incisura jugular* (*supraesternal*).

Em geral, as cartilagens costais da primeira à sétima costela articulam-se com o esterno, e essas costelas são denominadas *costelas verdadeiras*. As cartilagens costais da oitava à décima costelas (*costelas falsas*) geralmente se fixam na cartilagem da costela de cima, e as extremidades ventrais das cartilagens da décima primeira e décima segunda costelas (*costelas flutuantes*) não se fixam no esqueleto.

Todas as costelas articulam-se dorsalmente com a coluna vertebral de tal modo que as extremidades ventrais (juntamente com o esterno) podem ser levantadas um pouco, como ocorre na inspiração. As articulações das cartilagens costais com o esterno, à exceção da articulação da primeira costela, são articulações sinoviais ou verdadeiras que permitem mais liberdade de movimento que outros tipos de articulação.

A face anterior da escápula (a fossa subescapular) encaixa-se na superfície posterolateral do tórax, sobre a segunda até a sétima costela, onde permanece principalmente pela ação dos músculos que se fixam nela. O acrômio da escápula articula-se com a extremidade lateral da clavícula, que age como um suporte que mantém o ângulo lateral da escápula afastado do tórax. Na face posterior da escápula, há uma espinha protuberante que se estende lateralmente até o acrômio. A extremidade medial da espinha, então, se achata, formando uma superfície triangular lisa com a base do triângulo voltada para as vértebras. Essa espinha separa a fossa supraespinal da fossa infraespinal. A escápula tem três margens: superior, lateral e medial ou vertebral. Na margem superior, há uma incisura e, lateralmente a ela, está o processo coracoide que se projeta anteriormente.

O ângulo lateral da escápula apresenta uma leve concavidade – a fossa glenoidal – que se articula com a cabeça do úmero. Na extremidade

superior da fossa glenoidal, está o tubérculo supraglenoidal e, na extremidade inferior, está o tubérculo infraglenoidal.

A clavícula articula-se medialmente com a face superolateral do manúbrio (do esterno) e lateralmente com a borda medial do acrômio (da escápula). Os dois terços mediais da clavícula curvam-se ligeiramente para a frente, e o terço lateral curva-se posteriormente. Inserções musculares presentes nas porções medial e lateral da clavícula deixam a porção média desse osso menos protegida e, portanto, mais sujeita a fraturas.

A correspondência entre os pontos de referência ósseos da face ventral do tórax e as vértebras varia e difere um pouco de acordo com a fase da respiração. Em geral, a borda superior do manúbrio está na altura da segunda e da terceira vértebras torácicas, o ângulo esternal na altura entre a quarta e a quinta vértebras torácicas e a junção xifoesternal, na altura da nona vértebra torácica.

Costelas e articulações costovertebrais

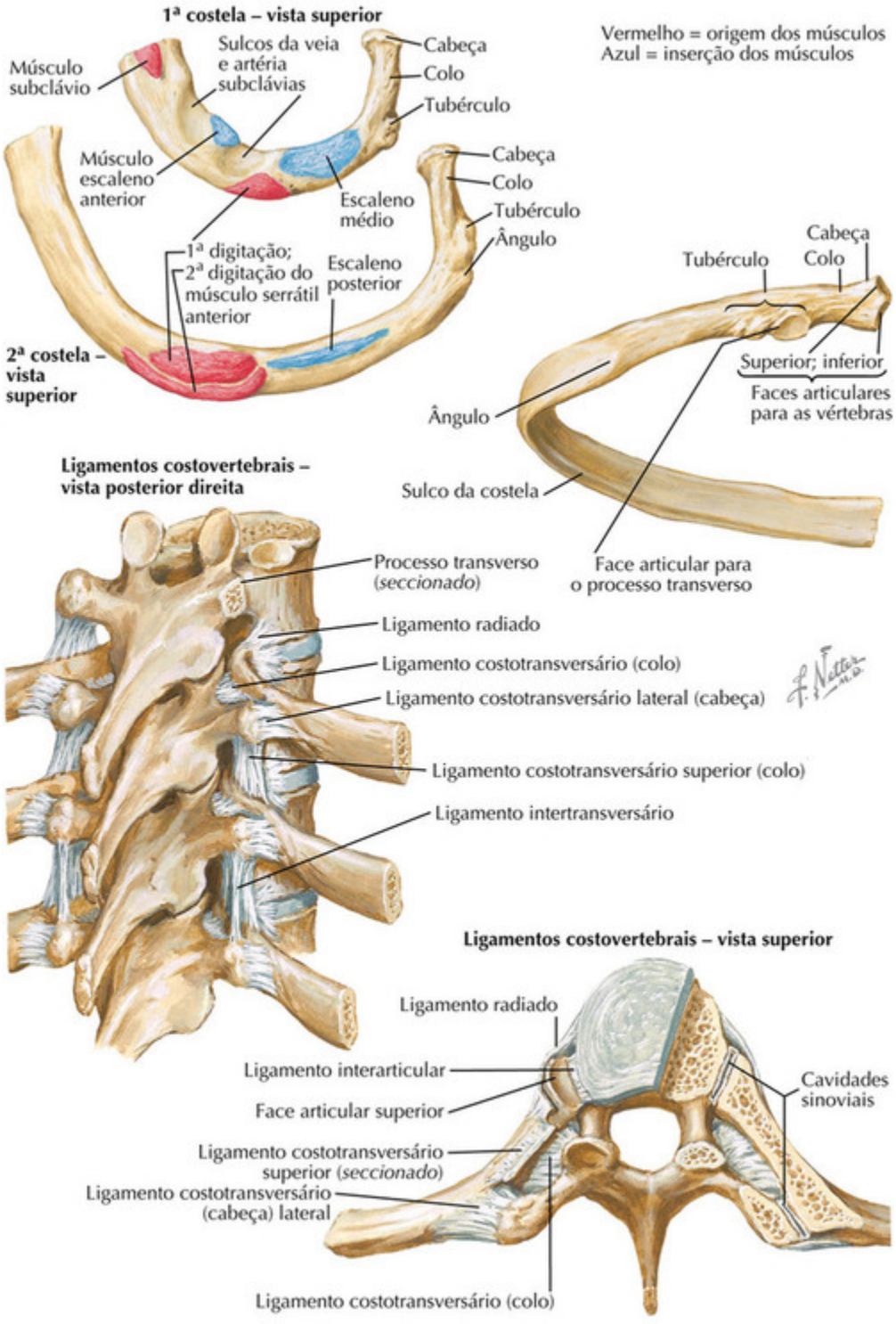


FIGURA 1-3

Uma costela típica tem cabeça, colo e corpo. A cabeça articula-se com um ou dois corpos vertebrais. Um tubérculo situado na extremidade lateral

do colo relativamente curto articula-se com o processo transverso da segunda (a inferior) das duas vértebras com as quais a cabeça da costela se articula. Seguindo pelo corpo da costela, observa-se uma curvatura para a frente que forma o “ângulo” da costela. Na margem inferior do corpo está o sulco costal ou subcostal, que abriga parcialmente artéria, veia e nervo intercostais. A extremidade ventral das costelas une-se a uma cartilagem costal por meio da qual a costela se fixa direta ou indiretamente ao esterno, à exceção da décima primeira e da décima segunda costelas, que não apresentam fixação esternal.

A primeira e a segunda costelas diferem da costela típica e, por essa razão, merecem uma descrição à parte. A primeira costela – a mais curta e mais curvada de todas – é bastante plana, e suas duas faces quase horizontais estão voltadas para cima e para baixo. Na face superior dessa costela, há sulcos para a artéria subclávia e para a veia subclávia, que são separados por um tubérculo no qual se fixa o músculo escaleno anterior.

A segunda costela é bem mais longa que a primeira, mas sua curvatura é muito similar à curvatura da primeira costela. O ângulo da segunda costela, que está próximo do tubérculo, não é acentuado. A face externa está ligeiramente voltada para cima e um pouco mais para fora que a da primeira costela.

A articulação típica de uma costela envolve a cabeça e o tubérculo de uma costela e dois corpos vertebrais da coluna vertebral. A cabeça tem duas faces articulares – a face superior faz contato com o corpo vertebral de cima, enquanto a face inferior articula-se com o corpo vertebral de baixo. Entre esses corpos vertebrais, a cabeça da costela prende-se ao disco intervertebral por meio do ligamento intra-articular. A face articular do tubérculo da costela faz contato com o processo transverso da vértebra de baixo. Estas são as articulações sinoviais ou verdadeiras, com cartilagens articulares, cápsulas articulares e cavidades sinoviais. A primeira, décima, décima primeira e décima segunda costelas articulam-se com apenas uma vértebra – a vértebra de mesmo número.

Os ligamentos presentes na articulação típica de uma costela com a coluna vertebral são: (1) na articulação da cabeça da costela – o ligamento intra-articular e o ligamento capsular, com um espessamento na parte anterior que forma o ligamento radiado e (2) na articulação costotransversária – o ligamento capsular fino, o ligamento

costotransversário lateral entre a parte lateral do tubérculo da costela e a ponta do processo transverso e o ligamento costotransversário superior fixado ao processo transverso da costela de cima.

A primeira e as duas (ou três) últimas costelas têm uma única face articular que faz contato com uma impressão situada na lateral da vértebra torácica de mesmo número. Não há ligamento intra-articular, portanto há apenas uma única cavidade sinovial, em contraste com as duas cavidades sinoviais vistas na costela típica. Não há articulações sinoviais entre os tubérculos das costelas mais inferiores e os processos transversos das vértebras relacionadas.

Parede anterior do tórax

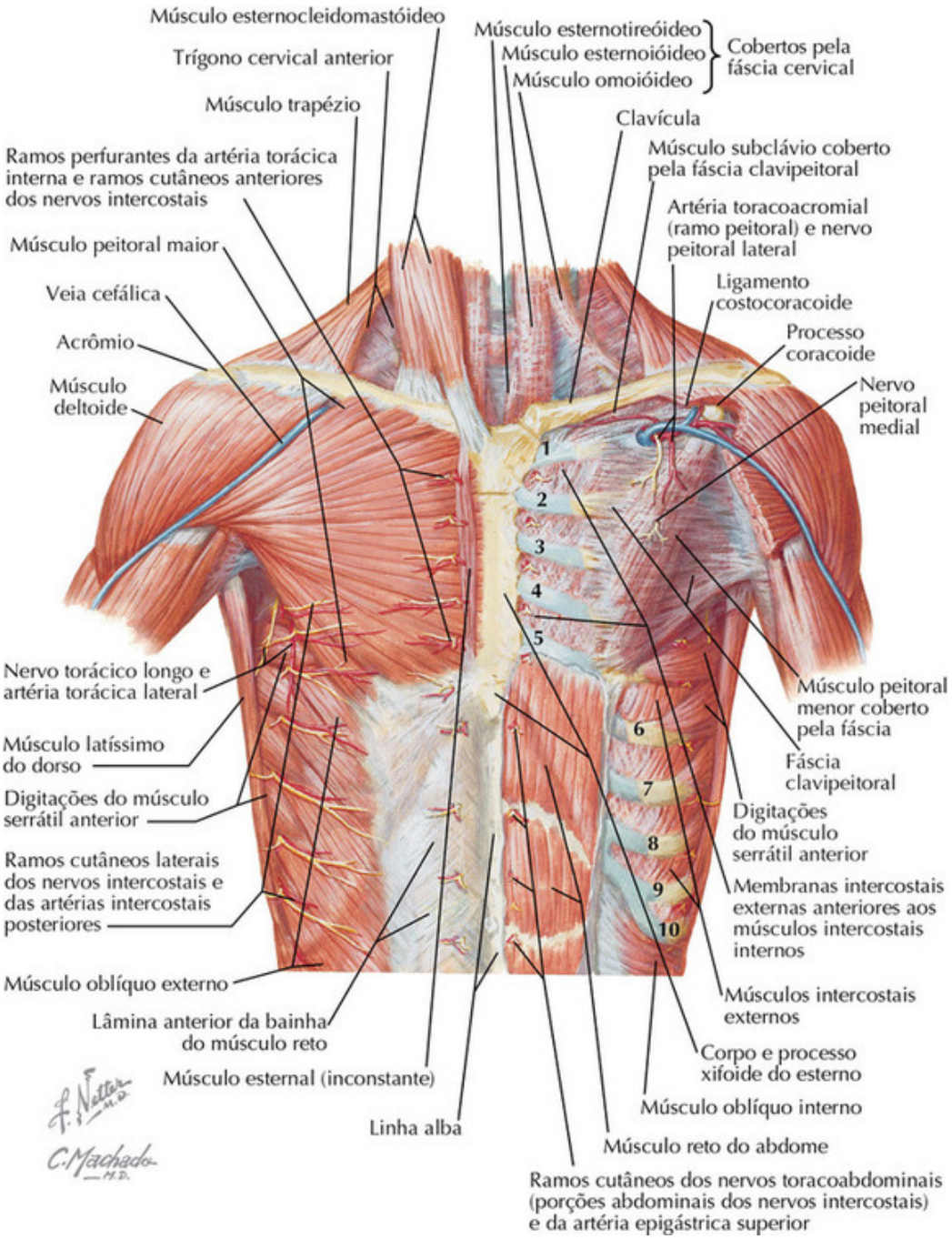


FIGURA 1-4

A parede anterior do tórax é coberta por pele e pela fáscia superficial, que contém as glândulas mamárias. Seu arcabouço é formado pela parte anterior do tórax ósseo, descrito e ilustrado na Figura 1-2.

Os músculos da parede anterior pertencem a três grupos: músculos da extremidade superior, músculos da parede anterolateral do abdome e

músculos intrínsecos do tórax (Figs. 1-4, 1-5 e 1-6).

Músculos da extremidade superior

Esses músculos incluem o peitoral maior, o peitoral menor, o serrátil anterior e o subclávio.

O *peitoral maior* é um músculo grosso em forma de leque que tem três origens: clavicular, esternocostal e abdominal. A origem clavicular é a face anterior de quase toda a metade medial da clavícula. A origem esternocostal é a face anterior do manúbrio e do corpo do esterno e as cartilagens costais das seis primeiras costelas. A origem abdominal, pequena e variável, é a aponeurose do músculo oblíquo externo do abdome. O peitoral maior insere-se na crista do tubérculo maior do úmero.

O *peitoral menor* é um músculo triangular pequeno e delgado que está atrás do peitoral maior. Tem origem na margem superior e na face externa das terceira, quarta e quinta costelas, perto de suas cartilagens costais, e na fáscia que cobre os músculos intercostais relacionados. O peitoral menor insere-se no processo coracoide da escápula. Os músculos peitoral maior e menor são inervados pelos nervos peitorais (torácicos) anteriores medial e lateral, que são ramos dos fascículos medial e lateral do plexo braquial.

O *serrátil anterior* é uma grande lâmina muscular que acompanha a curvatura do tórax. Sua origem é formada por digitações musculares que provêm da face externa e da margem superior das primeiras oito ou nove costelas e da fáscia que cobre os músculos intercostais relacionados. O músculo serrátil anterior insere-se na face ventral da margem vertebral da escápula. É inervado pelo nervo torácico longo – um ramo do plexo braquial (quinto, sexto e sétimo nervos cervicais), que segue inferiormente pela face externa do músculo.

O *subclávio* é um músculo triangular pequeno escondido entre a clavícula e a primeira costela. Ele tem uma origem tendínea na junção da primeira costela com sua cartilagem costal e insere-se em um sulco próximo da extremidade lateral inferior da clavícula. Sua inervação provém do ramo subclávio do plexo braquial.

Músculos da parede anterolateral do abdome

Esses músculos, que estão parcialmente sobre a parede anterior do tórax, são o oblíquo externo do abdome e o reto do abdome.

O *músculo oblíquo externo do abdome* tem origem em digitações carnosas que provêm da face externa e da margem inferior da quinta à décima segunda costelas. Os fascículos provenientes das duas últimas costelas inserem-se na crista ilíaca, enquanto os fascículos remanescentes terminam em uma aponeurose que se insere na linha alba.

A extremidade superior do *músculo reto do abdome* fixa-se principalmente na face externa da cartilagem costal das quinta, sexta e sétima costelas. O músculo reto do abdome está no interior de uma bainha formada pelas aponeuroses dos músculos oblíquo externo, oblíquo interno e transverso do abdome. Sua extremidade inferior fixa-se na crista do púbis.

Os músculos da parede anterolateral do abdome são inervados pelos ramos toracoabdominais dos seis nervos torácicos mais baixos.

Músculos intrínsecos do tórax

Esses músculos, que ajudam a formar a parede anterior do tórax, são os músculos intercostais externo e interno e o músculo transverso do tórax.

Cada *músculo intercostal externo* tem origem na margem inferior da costela acima dele e insere-se na margem superior da costela abaixo dele. Suas fibras musculares dirigem-se para baixo e para dentro (medialmente). Elas se estendem dos tubérculos das costelas até o início das cartilagens costais, de onde continuam medialmente como membranas intercostais anteriores. Cada *músculo intercostal interno* tem origem no lábio interno e no assoalho do sulco costal da costela acima dele e na cartilagem costal relacionada. Eles se inserem na margem superior da costela abaixo dele. Esses músculos se estendem do esterno até o ângulo da costela, de onde prosseguem até a coluna vertebral como membranas intercostais posteriores. As fibras dos músculos intercostais internos dirigem-se para baixo e para fora (lateralmente). Os *músculos intercostais íntimos* estão atrás dos intercostais internos e já foram considerados componentes desses últimos. Fixam-se na face interna das costelas contíguas, e suas fibras correm na mesma direção das fibras dos intercostais internos. Os músculos intercostais são inervados pelos nervos intercostais relacionados.

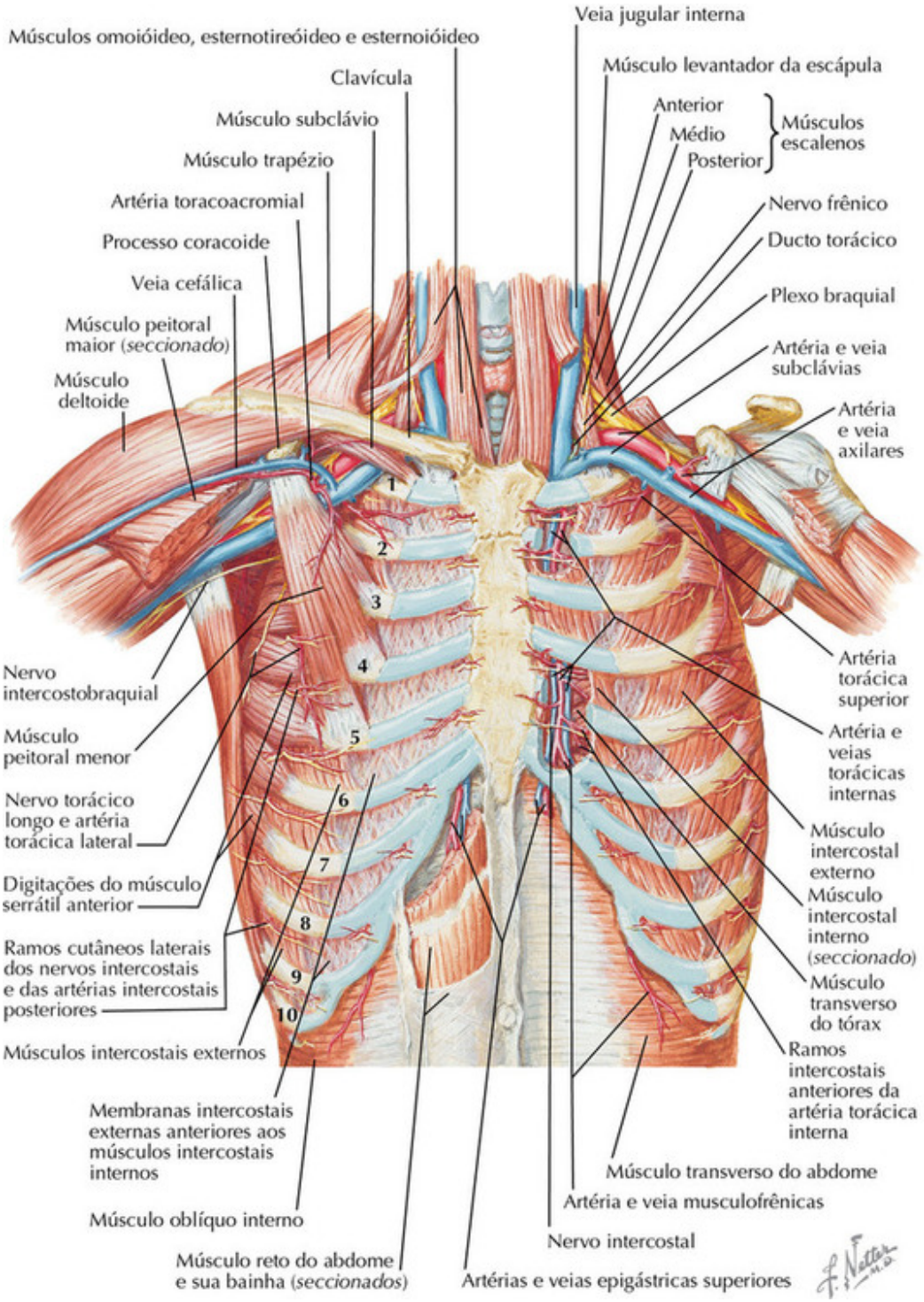


FIGURA 1-5

Um músculo ocasionalmente presente, o *esternal*, está situado na origem do músculo peitoral maior, paralelo ao esterno. Sua inserção é variável,

podendo estar fixado nas cartilagens costais, no esterno, na bainha do reto ou nos músculos esternocleidomastóideo ou peitoral maior.

Na face interna da parede anterior do tórax, há uma lâmina fina de fibras musculares e tendíneas denominada *músculo transverso do tórax*. Esse músculo tem origem na face posterior do processo xifoide, no terço inferior do corpo do esterno e nas extremidades esternais das cartilagens costais relacionadas. Insere-se por meio de digitações musculares na face interna da segunda ou terceira cartilagem costal até a sexta cartilagem costal.

Nervos da parede anterior do tórax

A inervação da pele da parede anterior do tórax tem duas origens: os nervos supraclaviculares anterior e médio (ramos do plexo cervical compostos principalmente de fibras provenientes do quarto nervo cervical) passam sobre a clavícula para inervar a pele da área infraclavicular; os ramos cutâneos anterior e lateral dos nervos intercostais relacionados perfuram os músculos para inervar a pele do restante da parede anterior do tórax.

Artérias da parede anterior do tórax

As artérias que suprem a parede anterior do tórax têm várias origens. Em geral, há uma artéria na parte superior do espaço intercostal e uma na parte inferior desse espaço. Posteriormente, nove pares de artérias intercostais saem da parte posterior da aorta e seguem para a frente pelos nove espaços intercostais mais baixos. Além disso, o primeiro espaço intercostal recebe a artéria intercostal suprema, ramo do tronco costocervical, que, por sua vez, deriva da artéria subclávia. Essa mesma artéria intercostal se anastomosa com a artéria intercostal aórtica superior, que contribui para a irrigação do segundo espaço intercostal. Perto do ângulo da costela, cada artéria intercostal aórtica emite um ramo intercostal colateral que desce e corre ao longo da margem superior da costela inferior do espaço intercostal. Essas artérias se anastomosam com os ramos intercostais da artéria torácica interna (mamária interna). Nos cinco ou seis espaços superiores, a artéria torácica interna emite dois ramos intercostais para cada espaço.

Veias da parede anterior do tórax

Como ocorre na drenagem venosa de outras áreas, a drenagem da parede anterior do tórax exibe uma variação considerável. O padrão mais comum envolve veias que acompanham as artérias torácicas internas (mamárias internas) e as veias ázigo, hemiázigo e hemiázigo acessória. As veias que acompanham as artérias torácicas internas recebem tributárias correspondentes aos ramos arteriais e drenam para as veias braquiocefálicas do mesmo lado. A primeira veia intercostal posterior geralmente drena para a veia braquiocefálica ou para a veia vertebral. A via intercostal suprema direita costuma drenar sangue proveniente do segundo e terceiro espaços intercostais e passa inferiormente para drenar na veia ázigo. A veia intercostal suprema esquerda também recebe a segunda e a terceira veias intercostais posteriores e drena na borda inferior da veia braquiocefálica esquerda.

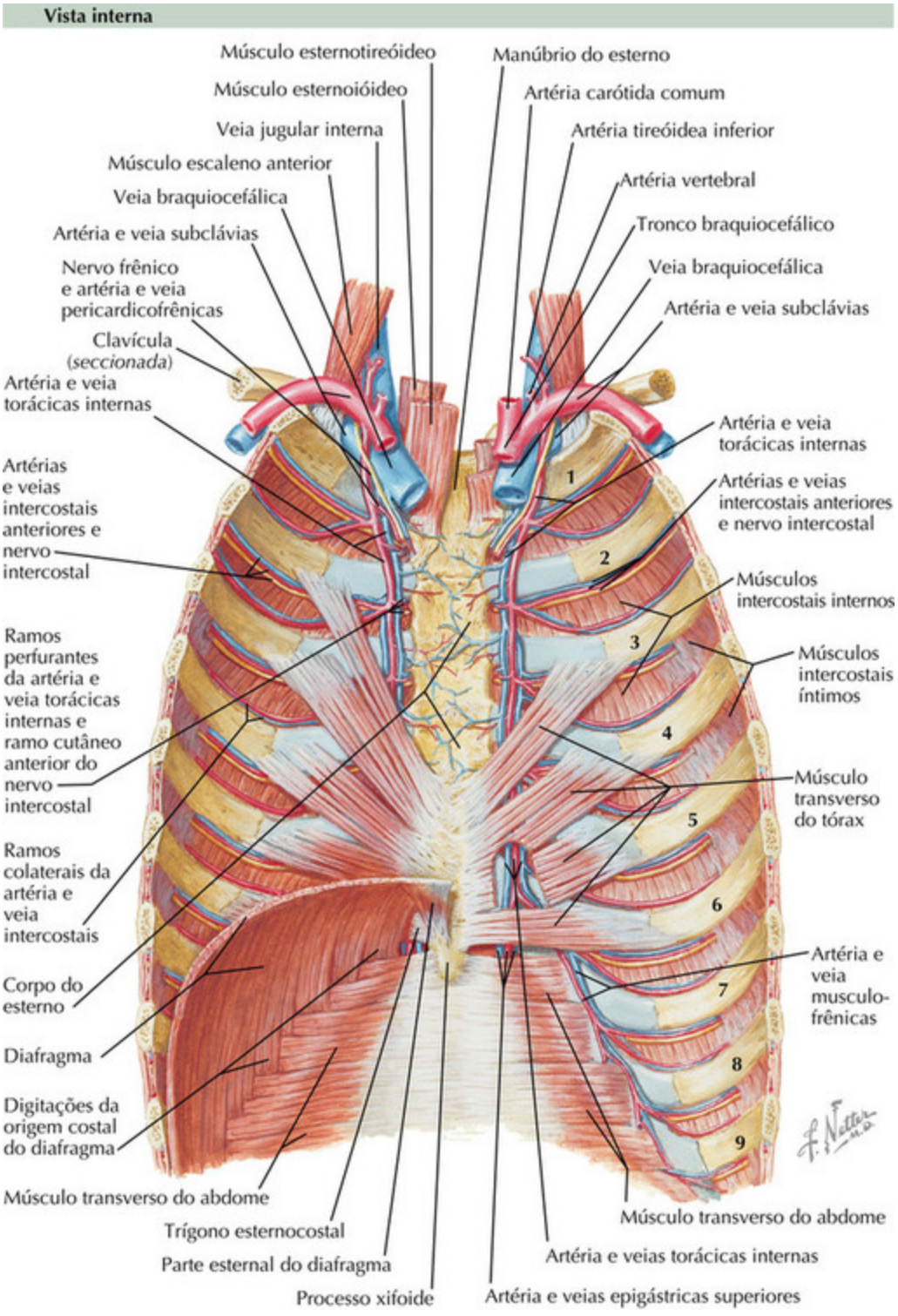


FIGURA 1-6

A drenagem da quarta até a décima primeira veia intercostal posterior do lado direito é feita para a veia ázigo, que normalmente é formada pela união

da veia lombar ascendente direita com a veia subcostal direita. A veia ázigo segue superiormente do lado direito das vértebras torácicas até o nível da quarta veia intercostal posterior, quando passa na frente da raiz do pulmão para drenar na veia cava superior, um pouco antes de esse último vaso entrar no saco pericárdico. Do lado esquerdo, a veia lombar ascendente e a veia subcostal formam a veia hemiázigo, que geralmente recebe as quatro veias intercostais posteriores mais baixas enquanto segue superiormente à esquerda da coluna vertebral. Ao chegar à altura da nona vértebra torácica, a veia hemiázigo cruza para a direita e drena na veia ázigo. A veia hemiázigo acessória recebe sangue venoso da quarta à oitava veias intercostais posteriores enquanto segue inferiormente à esquerda da coluna vertebral antes de cruzar para a direita na altura da oitava vértebra torácica e drenar na veia ázigo.

Drenagem linfática da parede anterior do tórax

A drenagem linfática da parede anterior do tórax envolve três grupos gerais de linfonodos: esternais (torácicos internos), frênicos (diafragmáticos) e intercostais. Os linfonodos esternais se situam ao longo da parte superior das artérias torácicas internas. Existem vários grupos de linfonodos frênicos na face superior do diafragma, e há um ou dois linfonodos intercostais na extremidade vertebral de cada espaço intercostal. Os vasos eferentes dos linfonodos esternais geralmente drenam para o tronco broncomediastinal. Os vasos eferentes dos linfonodos frênicos normalmente seguem para os linfonodos esternais. Os linfonodos intercostais superiores enviam seus vasos eferentes para o ducto torácico, e os inferiores de cada lado drenam para um vaso que segue inferiormente até a cisterna do quilo.

Face dorsal do tórax

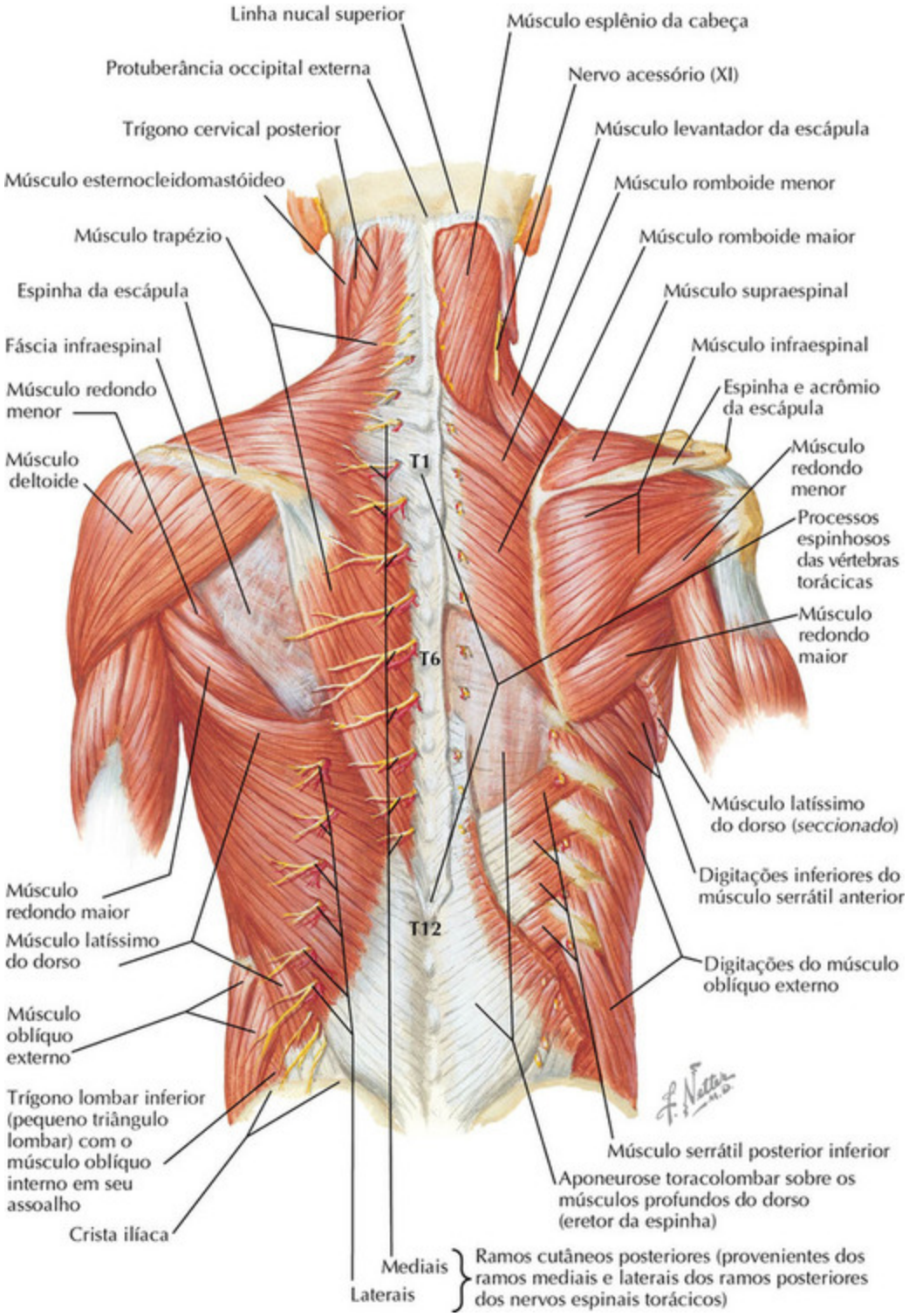


FIGURA 1-7

A face dorsal do tórax também é coberta por pele e fáscia superficial, e os nervos cutâneos que seguem para a pele das costas se ramificam nessa

fáscia. Esses nervos cutâneos são ramos das divisões primárias posteriores (ramos dorsais) dos nervos torácicos – o ramo medial inerva os seis níveis torácicos superiores, enquanto o ramo lateral inerva os seis inferiores.

Os músculos mais superficiais da face posterior do tórax pertencem ao grupo que une a extremidade superior à coluna vertebral. São eles o trapézio, o latíssimo do dorso, o romboide maior, o romboide menor e o levantador da escápula.

O *músculo trapézio* tem origem no terço medial da linha nucal superior, na protuberância occipital externa, na margem posterior do ligamento nucal, nos processos espinhosos da sétima vértebra cervical e de todas as vértebras torácicas e nos ligamentos supraespinais relacionados. As fibras inferiores convergem para uma aponeurose que passa sobre a área triangular situada extremidade medial da espinha da escápula e se fixa no ápice desse triângulo. As fibras da porção média inserem-se na margem medial do acrômio e na margem superior da borda posterior da espinha da escápula. As fibras superiores terminam na borda posterior do terço lateral da clavícula. O trapézio é inervado pela parte espinal do XI nervo craniano e por ramos das divisões anteriores (ramos ventrais) do terceiro e quarto nervos cervicais. Quando o trapézio se contrai, tende a puxar a escápula medialmente e, ao mesmo tempo, girá-la, levando, assim, o ombro para cima. Se o ombro permanecer fixo, as fibras superiores irão inclinar a cabeça de modo que a face se volte para cima e para o lado oposto.

A origem bastante ampla do *músculo latíssimo do dorso* está em uma pequena digitação muscular que se fixa no lábio externo da crista ilíaca, lateral ao músculo eretor da espinha, e em uma aponeurose extensa que se fixa nos processos espinhosos das seis últimas vértebras torácicas, das vértebras lombares e sacrais e nos ligamentos supraespinais relacionados. O latíssimo do dorso insere-se na profundidade do sulco intertubercular do úmero. Sua inervação provém dos sexto, sétimo e oitavo nervos cervicais por meio do ramo toracodorsal do plexo braquial. Esse músculo auxilia na extensão, adução e rotação medial da articulação do ombro e ajuda a abaixar o braço erguido contra uma resistência.

É difícil separar os *músculos romboide maior e menor*. O romboide maior tem origem nas pontas dos processos espinhosos e nos ligamentos supraespinais da segunda à quinta vértebra torácica. Insere-se na margem vertebral da escápula por meio de um arco tendíneo que se estende do

ângulo inferior do triângulo liso situado na raiz da espinha até o ângulo inferior da escápula. O músculo romboide menor tem origem nos processos espinhosos da primeira vértebra torácica e da última vértebra cervical e na parte inferior do ligamento nucal, inserindo-se na margem vertebral da escápula, na base do triângulo, formando a raiz da espinha da escápula. Os músculos romboides são inervados por fibras provenientes do quinto e sexto nervos cervicais por meio do ramo dorsoescapular do plexo braquial. Os músculos romboide maior e menor tendem a puxar a escápula na direção da coluna vertebral e ligeiramente para cima; as fibras inferiores do músculo maior ajudam a girar a escápula de modo que o ombro seja abaixado.

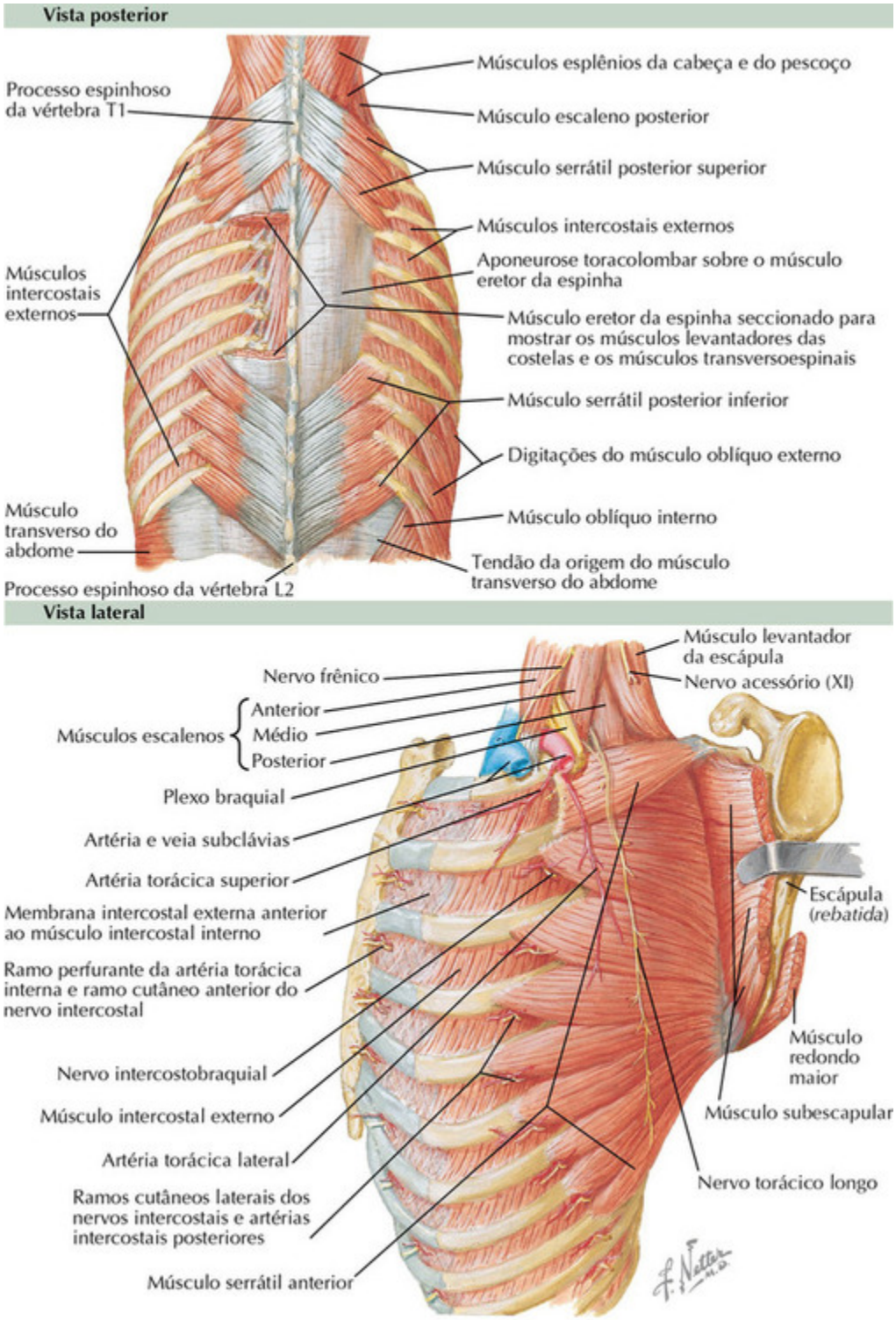


FIGURA 1-8

O *músculo levantador da escápula* tem origem em quatro digitações tendíneas que se prendem aos processos transversos das primeiras quatro

vértebras cervicais. Esse músculo se insere na margem vertebral da escápula, desde o ângulo superior desse osso até o triângulo liso situado na extremidade medial da espinha da escápula. Sua inervação é composta principalmente de ramos do plexo cervical provenientes dos ramos ventrais do terceiro e quarto nervos cervicais. O levantador da escápula, como o nome indica, levanta a escápula, puxando-a medialmente e girando-a de modo que a extremidade do ombro seja abaixada.

Profundamente ao grupo de músculos que conecta a extremidade superior à coluna vertebral, estão os músculos serrátil posterior superior e o serrátil posterior inferior.

Na origem do *músculo serrátil posterior superior*, há uma aponeurose fina que se prende à parte inferior do ligamento nucal e aos processos espinhosos e ligamentos supraespinais relacionados da sétima vértebra cervical e das duas ou três vértebras torácicas superiores. Esse músculo se insere por meio de digitações carnosas na borda superior da segunda à quinta costela, lateral ao ângulo da costela. Ele ajuda a aumentar o tamanho da cavidade torácica elevando as costelas. Na origem do *músculo serrátil posterior inferior*, há uma aponeurose fina que se prende aos processos espinhosos e aos ligamentos supraespinais relacionados das últimas duas vértebras torácicas e das duas ou três primeiras vértebras lombares. Esse músculo se insere por meio de digitações carnosas na borda inferior das últimas quatro costelas, um pouco depois de seus ângulos. Ele tende a puxar as últimas quatro costelas para baixo e para fora. Os músculos serráteis posteriores superior e inferior recebem ramos ventrais dos nervos torácicos na altura em que estão localizados.

Profundamente ao músculo serrátil posterior superior, estão as porções torácicas dos músculos esplênios da cabeça e do pescoço.

O *músculo esplênio do pescoço* tem uma origem tendínea que se prende aos processos espinhosos da terceira à sexta vértebra torácica; ele cobre os músculos mais profundos e insere-se por meio de fascículos tendíneos nos processos transversos das duas ou três vértebras cervicais superiores. O *músculo esplênio da cabeça* tem origem na metade inferior do ligamento nucal e nos processos espinhosos da sétima vértebra cervical e das três ou quatro primeiras vértebras torácicas. Insere-se no osso occipital, logo abaixo do terço lateral da linha nucal superior. Os músculos esplênios tendem a puxar a cabeça e o pescoço para trás e para a lateral e também a

virar a face para o mesmo lado. Eles são inervados por ramos das divisões primárias posteriores dos nervos cervicais médio e inferior.

O sulco lateral aos processos espinhosos das vértebras torácicas é preenchido pelo *músculo eretor da espinha*, que, por sua vez, é coberto pela parte torácica da fáscia toracolombar. Embaixo do músculo eretor da espinha, há dois músculos curtos: os vertebrocostais e os intervertebrais, os quais não serão descritos aqui.

Nervos e artérias intercostais

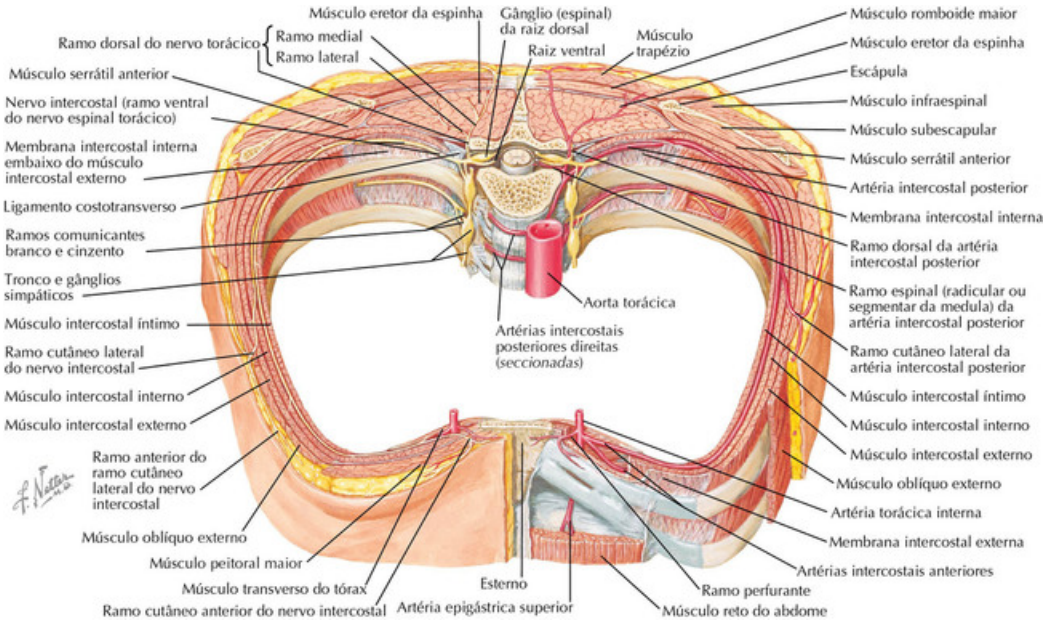


FIGURA 1-9

O nervo espinal torácico típico é formado pela união de uma raiz dorsal e uma raiz ventral próximo do forame intervertebral, abaixo da vértebra que tem o mesmo número do nervo. A *raiz dorsal* é composta por um conjunto de radículas que emergem de um segmento da medula espinal entre os funículos de substância branca, dorsal e lateral. Essa raiz contém os corpos celulares dos neurônios aferentes que entram na medula espinal. Esse agrupamento de corpos celulares produz uma dilatação da raiz que é denominada *gânglio da raiz dorsal*. Um conjunto de radículas compostas por axônios de células do corno cinzento ventral deixa o mesmo segmento

da medula entre as colunas brancas lateral e ventral e forma a *raiz ventral* do nervo espinal.

As raízes dorsal e ventral unem-se nas proximidades do forame intervertebral, formando o *tronco comum* muito curto do nervo espinal, que logo se divide em ramos dorsal (divisão primária posterior) e ventral (divisão primária anterior). Os ramos comunicantes branco e cinzento, que conectam os gânglios do tronco simpático aos nervos torácicos do mesmo nível, unem-se ao ramo ventral perto da origem desse ramo.

O *ramo dorsal* do nervo torácico, que passa posteriormente, perfura o músculo eretor da espinha (que inerva), o músculo trapézio e os outros músculos superficiais do dorso (dependendo do nível) até alcançar a fáscia superficial, onde se divide em um ramo medial menor e um ramo cutâneo lateral mais longo, que inerva a pele.

O *ramo ventral* do nervo torácico corresponde ao nervo intercostal do mesmo nível (com exceção do décimo segundo nervo torácico, que corresponde ao nervo subcostal). Do sétimo ao décimo primeiro nível torácico, os ramos ventrais dos nervos torácicos passam pelos espaços intercostais e seguem até a parede anterior do abdome. O nervo intercostal corre para a frente pela parede torácica entre o músculo intercostal íntimo e o músculo intercostal interno. Esse nervo está em uma posição inferior à veia intercostal e à artéria intercostal e emite um ramo colateral para a parte inferior do espaço, do mesmo modo que a veia e a artéria. O nervo intercostal tem um ramo cutâneo lateral situado na face lateral do tórax que perfura os músculos intercostais sobrejacentes até alcançar o tecido subcutâneo, onde se divide em um ramo anterior (mamário) e um ramo posterior. Na extremidade anterior do espaço intercostal, o nervo intercostal termina, transformando-se em um nervo cutâneo anterior, que se divide em um ramo lateral e em um ramo medial mais curto e menor.

A aorta, que está situada logo à frente dos corpos vertebrais, emite pares de artérias intercostais posteriores (aórticas). As artérias intercostais posteriores direitas seguem para a direita, passando pela face anterior dos corpos vertebrais enquanto viajam até alcançar os espaços intercostais do lado direito. As artérias intercostais posteriores direitas e esquerdas seguem para a frente pela parte superior dos espaços intercostais, entre a veia intercostal acima e o nervo intercostal abaixo, até formar anastomoses com

os ramos intercostais anteriores das artérias musculofrênica e torácica interna. Ramos colaterais correm pela parte inferior do espaço intercostal.

Ao penetrar na face anterolateral do tórax para alcançar a cavidade pleural, uma agulha passa pelas seguintes camadas: pele, fáscia superficial, músculos intercostais e camadas da fáscia profunda relacionada, fáscia subpleural e camada parietal da pleura. Se a agulha for inserida com cuidado nas proximidades da parte inferior do espaço intercostal (i.e., acima da margem superior da costela), é bem provável que não ocorra dano ao nervo e aos vasos intercostais.

Diafragma – vista superior

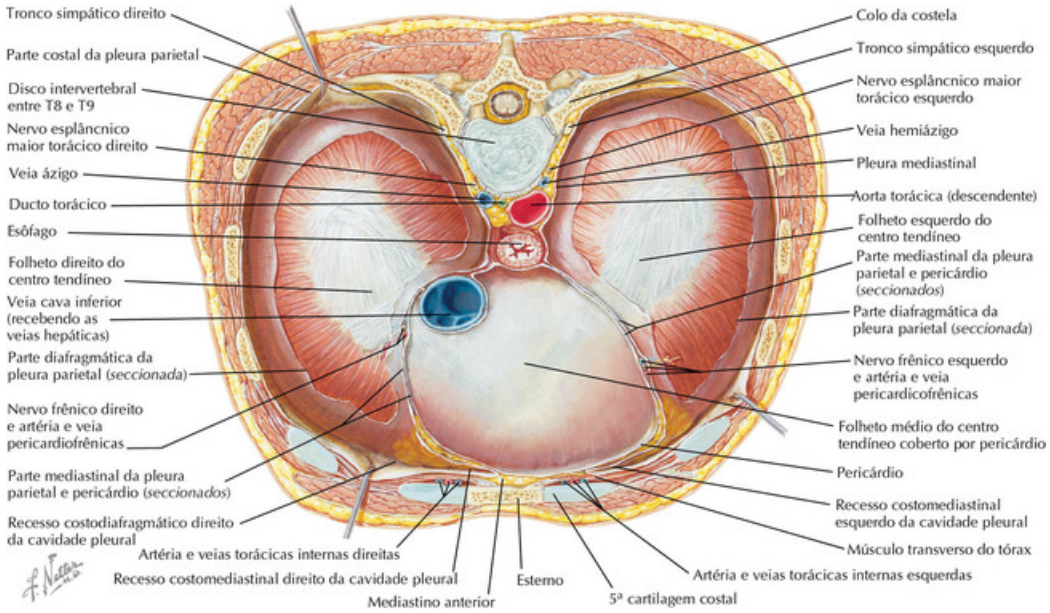


FIGURA 1-10

O diafragma é um septo musculotendíneo curvo que separa a cavidade torácica da abdominal; sua face superior convexa voltada para o tórax forma o assoalho da cavidade torácica. A cúpula do diafragma do lado direito está na altura da quinta cartilagem costal (sua posição varia de acordo com a fase da respiração), e a cúpula do lado esquerdo é ligeiramente inferior, de modo que algumas vísceras abdominais são cobertas pela caixa torácica.

A origem do diafragma está na abertura inferior do tórax e é constituída de três partes: esternal, costal e lombar.

A *origem esternal* consiste em duas digitações carnosas que provêm da parte de trás do processo xifoide. A *origem costal* consiste em digitações carnosas que se entrelaçam com as digitações da origem do músculo transverso do abdome e que se fixam na face interna das cartilagens costais e partes adjacentes das últimas seis costelas de cada lado. A *porção de origem lombar* consiste em dois pilares – um direito e outro esquerdo – e nos ligamentos arqueados medial e lateral, à direita e à esquerda (às vezes denominados arcos lombocostais). Os pilares tendíneos fundem-se no ligamento longitudinal anterior da coluna vertebral e fixam-se na face anterior dos corpos vertebrais lombares e nos discos intervertebrais relacionados – nas três primeiras vértebras do lado direito e nas duas primeiras do lado esquerdo. O ligamento arqueado medial – um espessamento da fáscia que cobre o músculo psoas maior – estende-se da lateral do corpo da primeira ou segunda vértebra lombar até a frente do processo transverso da primeira (e, às vezes, também da segunda) vértebra lombar. O ligamento arqueado lateral, que passa através do músculo quadrado do lombo, estende-se do processo transverso da primeira vértebra lombar até a extremidade da décima segunda costela, inclusive de sua borda inferior.

Desde a extensa origem descrita, as fibras convergem até um centro tendíneo de três lâminas no qual se inserem. A contração da porção muscular do diafragma puxa o centro tendíneo para baixo, aumentando, assim, o volume da cavidade torácica e provocando a inspiração. A inervação diafragmática provém dos nervos frênicos direito e esquerdo, ou sejam, ramos dos plexos cervicais direito e esquerdo que recebem suas fibras principalmente do quarto nervo cervical e alguma contribuição do terceiro e do quinto nervos cervicais.

Várias estruturas passam da cavidade torácica para a abdominal e vice-versa, principalmente através de aberturas no diafragma.

O *hiato aórtico* está no nível da décima segunda vértebra torácica, entre o diafragma e a vértebra. Por ele, passam a aorta, a veia ázigo e o ducto torácico.

O *hiato esofágico* se situa no nível da décima vértebra torácica, na parte carnosa do diafragma. Por ele, passam o esôfago, os nervos vagos direito e

esquerdo e pequenas artérias e veias esofágicas.

O *forame da veia cava* está no nível do disco situado entre a oitava e a nona vértebras torácicas, na união dos folhetos direito e médio do centro tendíneo. Por ele, passam a veia cava inferior e alguns ramos do nervo frênico direito.

O pilar direito é perfurado pelos nervos esplâncnicos maior e menor direitos, enquanto o pilar esquerdo é perfurado pelos nervos esplâncnicos maior e menor e pela veia hemiázigo. Os troncos simpáticos geralmente não perfuram o diafragma, mas passam por trás do ligamento arqueado medial.

A base do saco pericárdico fibroso funde-se parcialmente no folheto médio do centro tendíneo do diafragma. As porções diafragmáticas da pleura parietal estão intimamente fundidas na face superior das porções direita e esquerda do diafragma. No local onde a pleura diafragmática reflete em um ângulo agudo transformando-se na pleura costal, forma-se o recesso costodiafragmático, ou sulco costofrênico. No local onde a pleura costal reflete transformando-se na pleura pericárdica, forma-se o recesso costomediastinal.

Topografia dos pulmões – vista anterior

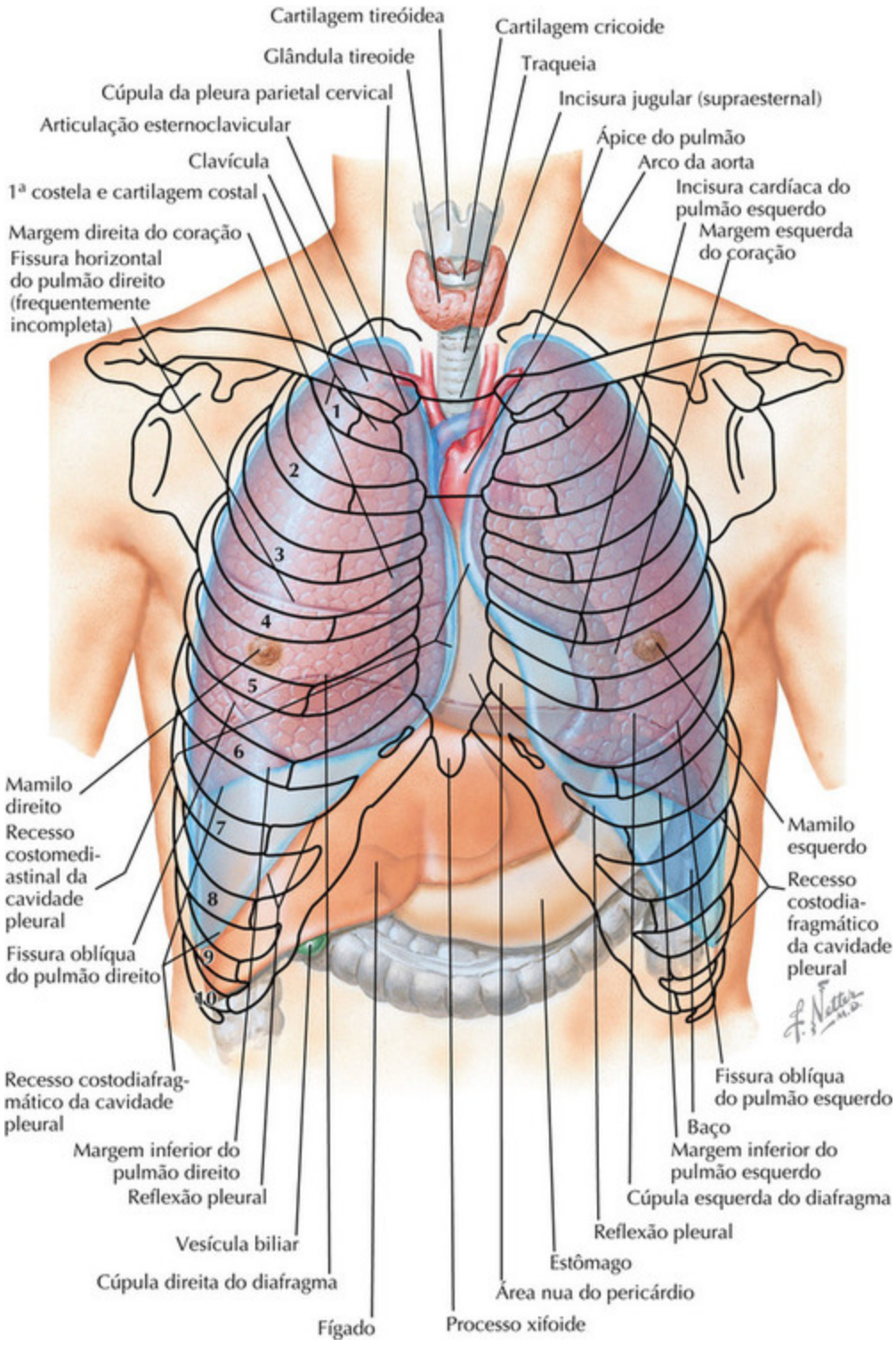


FIGURA 1-11

Quando visto de frente, cada pulmão se estende cerca de 2,5cm acima do terço medial da clavícula, chegando até a extremidade vertebral da primeira

costela. Assim, o pulmão projeta-se para dentro da base do pescoço.

A margem anterior do pulmão direito desce por trás da articulação esternoclavicular e quase chega à linha média no nível do ângulo do esterno. Essa margem continua inferiormente, posterior ao esterno, até o nível da sexta junção condroesternal. Nesse ponto, a margem inferior curva-se lateralmente e um pouco para baixo, cruzando a sexta costela na linha medioclavicular e a oitava costela na linha axilar média. Em seguida, corre posterior e medialmente no nível do processo espinhoso da décima vértebra torácica. Na verdade, esses níveis variam e aplicam-se ao pulmão em expiração. Na inspiração, os níveis relativos à margem inferior são cerca de duas costelas mais baixos.

A posição da margem anterior do pulmão esquerdo é similar à da margem anterior do pulmão direito. No entanto, no nível da quarta cartilagem costal, a margem esquerda desvia-se lateralmente por causa do coração, formando no pulmão a incisura cardíaca. A posição da margem inferior do pulmão esquerdo é similar à posição da margem inferior do pulmão direito, porém estende-se mais inferiormente, porque o pulmão direito é empurrado para cima pelo fígado, que está embaixo do diafragma.

A fissura oblíqua do pulmão direito, que separa o lobo inferior dos lobos superior e médio, termina na margem inferior do pulmão, perto da linha medioclavicular. A fissura horizontal que separa o lobo médio do lobo superior começa na fissura oblíqua e corre horizontalmente para a frente até a margem anterior do pulmão, que alcança aproximadamente no nível da quarta cartilagem costal.

A fissura oblíqua do pulmão esquerdo tem uma localização similar à da fissura oblíqua do lado direito. Normalmente, o pulmão esquerdo tem apenas dois lobos e não tem fissura horizontal. Fissuras extras podem ocorrer nos dois pulmões, geralmente entre os segmentos broncopulmonares e, no pulmão esquerdo, entre as divisões superior e inferior do lobo superior, dando origem, assim, um pulmão esquerdo com três lobos.

Raras vezes, os pulmões companham, inferiormente a pleura parietal, por isso parte da pleura parietal diafragmática geralmente está em contato com a pleura parietal costal. Essa área – cujo tamanho varia com a fase da respiração – é denominada *recesso costodiafragmático* da pleura ou *sulco costofrênico*. Há uma área semelhante, porém menor, no local onde a

margem anterior do pulmão não se estende medialmente até seus limites – sobretudo na expiração – e as pleuras parietal costal e parietal mediastinal estão em contato. Essa área é chamada de *recesso costomediastinal*.

O diafragma separa o fígado do pulmão direito e, dependendo do tamanho do fígado, do pulmão esquerdo também. O diafragma também separa o pulmão esquerdo do estômago e do baço.

Nos homens, os mamilos geralmente estão sobre o quarto espaço intercostal, aproximadamente na linha medioclavicular. Nas mulheres, sua posição varia, dependendo do tamanho e do estado funcional das mamas.

Topografia dos pulmões – vista posterior

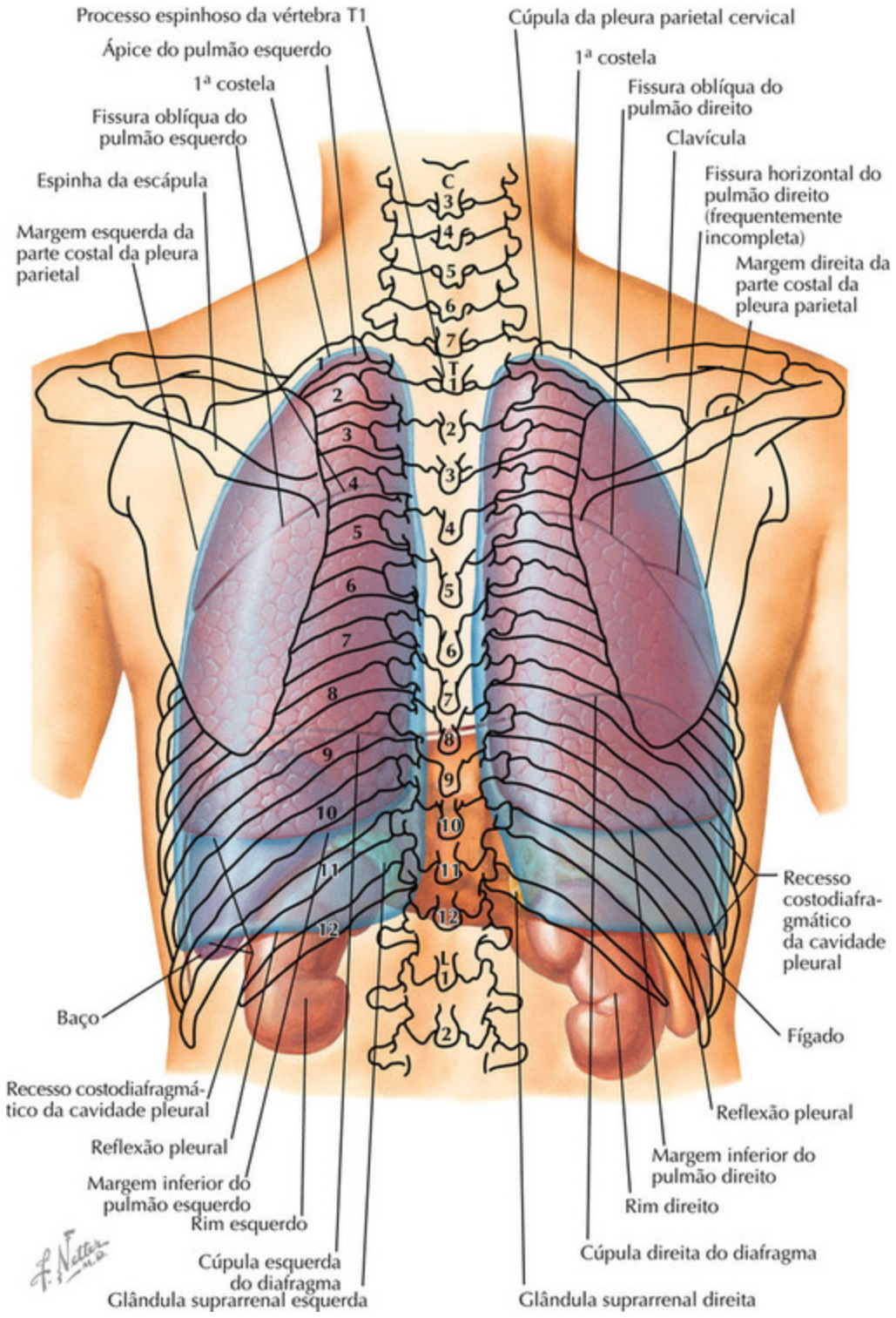


FIGURA 1-12

Superiormente, o ápice do pulmão estende-se até a extremidade vertebral da primeira costela e, portanto, alcança a primeira vértebra torácica.

Inferiormente, o pulmão estende-se até o diafragma; a base do pulmão apoia-se sobre diafragma, acomodando-se à sua face superior. Por causa da forma abobadada do diafragma, o ponto mais alto da base do pulmão direito está aproximadamente no nível da oitava até a nona vértebra torácica. O ponto mais alto da base do pulmão esquerdo é um pouco mais baixo que o do pulmão esquerdo. A partir desses pontos altos, as bases dos dois pulmões seguem as curvas do diafragma até alcançar os níveis anteriormente descritos para as margens inferiores dos pulmões.

O ponto mais alto da fissura oblíqua dos dois pulmões está em suas faces posteriores, aproximadamente no nível da terceira à quarta vértebra torácica, um pouco mais de 2,5cm da linha média.

Quando o braço é erguido sobre a cabeça, a margem vertebral da escápula aproxima-se da posição da fissura oblíqua do pulmão. Quando o ombro é trazido para a frente o máximo possível, a escápula move-se lateralmente, de tal modo que a área da face posterior do tórax na qual a ausculta pode ser realizada de maneira satisfatória é significativamente ampliada.

A pleura parietal está separada da pleura visceral por um espaço virtual (a cavidade pleural), que, em circunstâncias normais, contém apenas uma quantidade mínima de líquido seroso. Caudal à margem inferior do pulmão, a pleura parietal costal está em contato com a pleura parietal diafragmática, formando o recesso costodiafragmático (sulco costofrênico). Esse recesso permite que a margem inferior do pulmão se movimente para baixo na inspiração.

Em circunstâncias anormais, a cavidade pleural pode conter ar, quantidades aumentadas de líquido seroso, sangue ou pus. O acúmulo de uma quantidade significativa de qualquer um desses elementos na cavidade pleural comprime o pulmão e causa dificuldade respiratória.

O diafragma separa a base do pulmão esquerdo do fundo do estômago e do baço. Por causa dessa relação, quando o estômago é distendido por alimento ou gás, o diafragma pode ser empurrado para cima e perturbar a atividade respiratória.

Da mesma forma, o diafragma separa a base do pulmão direito do fígado, que, quando aumenta de tamanho, eleva o diafragma, empurrando-o contra o pulmão; essa elevação do diafragma pode limitar a expansão do pulmão.

O material resultante da ruptura de um abcesso hepático pode atravessar o diafragma e alcançar a cavidade pleural e o pulmão.

Essa ilustração mostra os pulmões e sua relação com o arcabouço ósseo do tórax, as escápulas e o diafragma; sobre as estruturas mostradas, estão os músculos superficiais e profundos do dorso, além da fáscia superficial e da pele.

Face medial dos pulmões

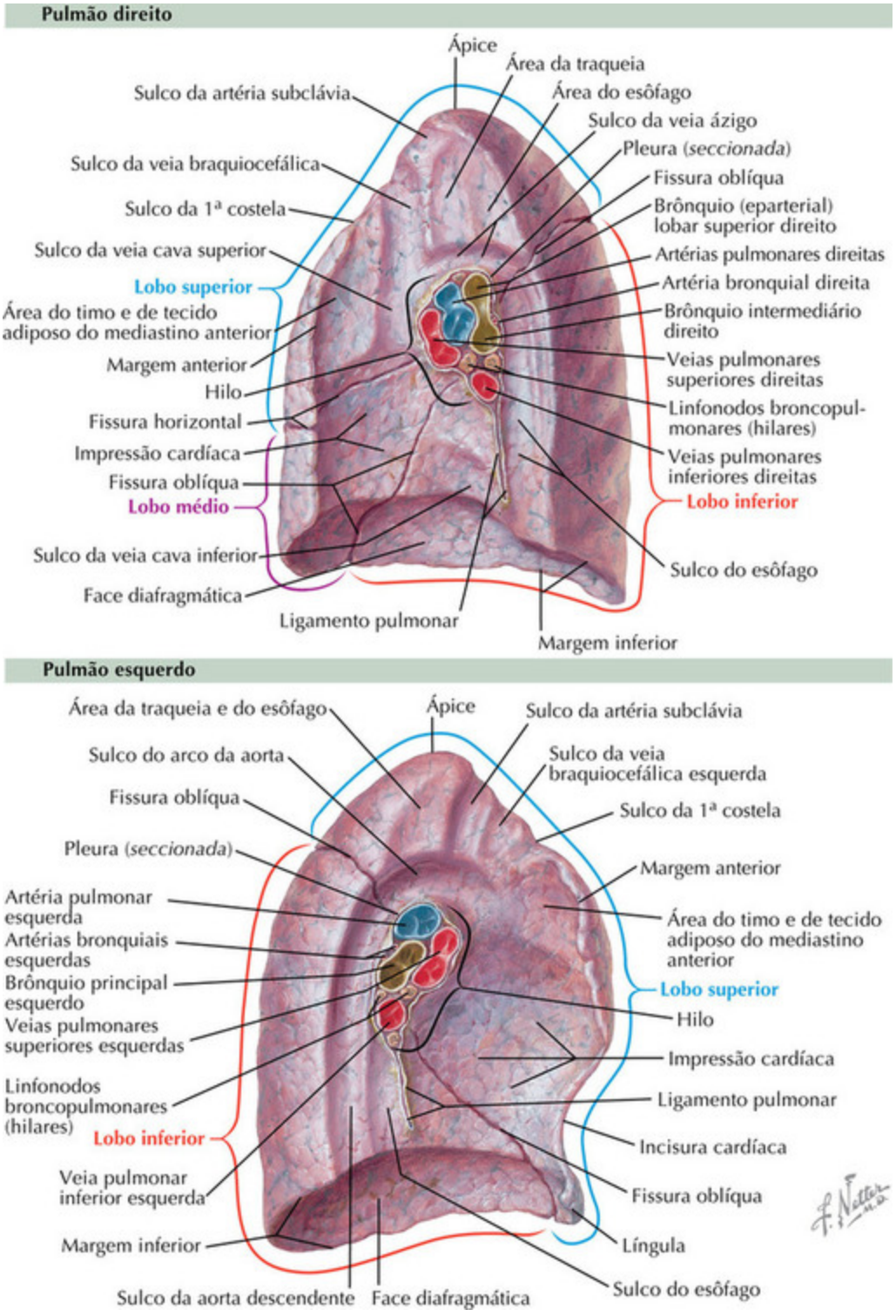


FIGURA 1-13

A face medial (mediastinal) dos pulmões direito e esquerdo apresenta as imagens especulares côncavas dos lados direito e esquerdo do mediastino,

de modo que, além das estruturas que formam a raiz do pulmão, a face medial dos pulmões apresenta impressões distintas feitas pelas estruturas que constituem o mediastino (Figs. 1-18 e 1-19).

Face medial do pulmão direito

As fissuras oblíqua e horizontal (quando completas) dividem o pulmão direito em lobos superior, médio e inferior. Ao redor da raiz do pulmão, a pleura reflete-se diretamente, passando da face parietal para a face visceral, exceto onde forma o ligamento pulmonar, que se estende da face inferior da raiz verticalmente para baixo até a margem medial da base do pulmão.

As principais estruturas que formam a raiz do pulmão direito são as veias pulmonares superior e inferior, que estão situadas em posição anterior e inferior à artéria pulmonar, e o brônquio, que está em uma posição posterior. Também há vários linfonodos.

Grande parte das porções ventral e inferior da face mediastinal apresenta a impressão formada pelo coração. Superior a essa impressão, está o sulco formado pela veia cava superior e, acima dele, está o sulco da veia braquiocefálica direita. Perto do ápice do pulmão, está o sulco da artéria subclávia direita. Arqueado sobre a raiz do pulmão, está o sulco formado pela veia ázigo. Em posição superior a esse sulco, estão as áreas da traqueia (anteriormente) e do esôfago (posteriormente). A área do esôfago continua inferiormente, em posição posterior à raiz do pulmão.

A margem inferior da face costal externa do pulmão é mais baixa que a margem inferior da face medial, por isso a face diafragmática do pulmão também pode ser vista quando se observa a face medial do pulmão.

Face medial do pulmão esquerdo

A fissura oblíqua (quando completa) divide o pulmão esquerdo em lobos superior e inferior. A relação da pleura com a raiz do pulmão esquerdo é semelhante àquela vista para o pulmão direito.

As estruturas que formam a raiz do pulmão esquerdo são, na parte superior, a artéria pulmonar; posteriormente, o brônquio; e, anterior e inferiormente, as veias pulmonares superiores e inferiores.

Anterior e inferior à raiz do pulmão, há uma grande impressão formada pelo coração. Ela é responsável pela “incisura cardíaca” um tanto acentuada da margem anterior do lobo superior do pulmão esquerdo. Inferior a essa incisura, há uma pequena projeção do lobo superior – a língula.

Arqueado sobre a raiz do pulmão esquerdo e continuando inferiormente – posterior à raiz – até a base do pulmão, está o sulco do arco da aorta e da aorta descendente.

Em posição superior ao sulco do arco da aorta e de trás para a frente, observam-se as áreas do esôfago e da traqueia, o sulco da artéria subclávia esquerda, o sulco da veia braquiocefálica esquerda e o sulco formado pela primeira costela.

A porção da face medial do pulmão esquerdo que está posterior às áreas da aorta descendente e do esôfago está em contato com os corpos das vértebras torácicas e com a extremidade vertebral das costelas, exceto onde está separada dessas últimas pelas estruturas que estão na posição descrita acima.

Como no lado direito, a face diafragmática do pulmão esquerdo pode ser vista quando se observa a face medial desse pulmão.

Segmentos broncopulmonares

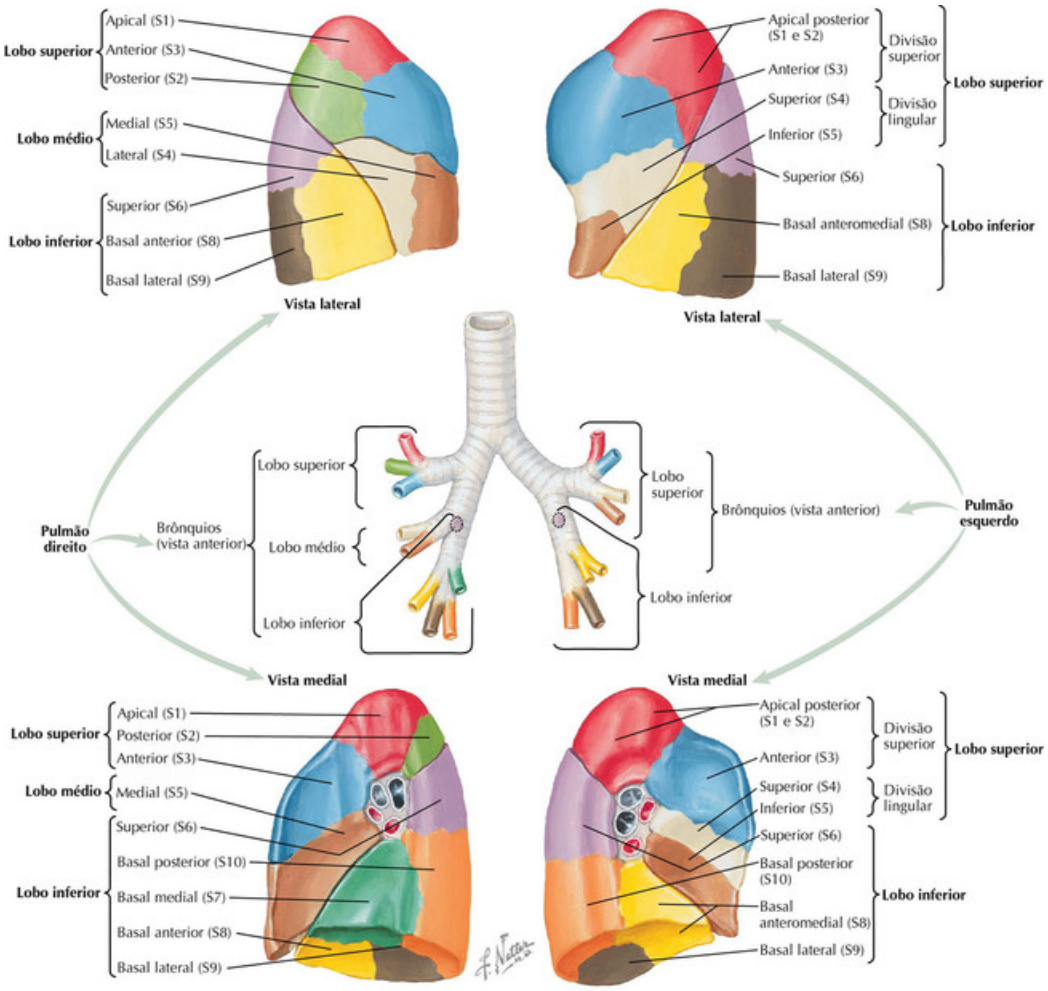


FIGURA 1-14

Um segmento broncopulmonar é a porção do pulmão suprida pelo ramo primário de um brônquio lobar. Cada segmento é circundado por um tecido conjuntivo que é contínuo com a pleura visceral e forma uma unidade respiratória separada, funcionalmente independente. A artéria que irriga um segmento segue o brônquio segmentar, mas as veias segmentares estão na periferia do segmento e, por isso, podem ser úteis para delineá-lo.

Pulmão direito

O brônquio principal direito dá origem a três brônquios lobares: superior, médio e inferior. Às vezes, dois desses brônquios podem ter um tronco comum.

Lobo Superior Direito

O *segmento apical* (S1) do lobo superior direito forma o ápice do pulmão direito, estendendo-se até a raiz do pescoço e chegando à altura da extremidade vertebral da primeira costela. Na face lateral do pulmão, o segmento apical aprofunda-se um pouco entre os segmentos posterior e anterior. Essa linha demarcatória está aproximadamente no nível da primeira costela anteriormente e quase abaixo da segunda costela posteriormente.

O *segmento posterior* (S2) estende-se do segmento apical para baixo até a porção lateral da fissura horizontal e até a parte superior da fissura oblíqua.

O *segmento anterior* (S3) estende-se do segmento apical, situado acima dele, para baixo até a fissura horizontal, aproximadamente no nível da quarta costela.

Lobo Médio Direito

O brônquio do lobo médio ramifica-se em dois brônquios segmentares, cuja ramificação completa dá origem ao *segmento lateral* (S4) e ao *segmento medial* (S5) do lobo. Esses segmentos estão separados por um plano vertical que se estende do hilo até a face costal do pulmão, alcançando sua margem inferior em um local um pouco anterior à extremidade inferior da fissura oblíqua. Os segmentos relacionam-se com as partes anteriores da quarta e da quinta costelas e de suas cartilagens costais.

Lobo Inferior Direito

O brônquio do lobo inferior emite um brônquio segmentar superior para trás, logo abaixo do nível do orifício do brônquio do lobo médio. O *segmento superior* (S6) do lobo inferior ocupa toda a parte superior do lobo inferior e estende-se da parte superior da fissura oblíqua aproximadamente no nível da extremidade vertebral da terceira costela até o nível da extremidade vertebral da quinta ou sexta costela.

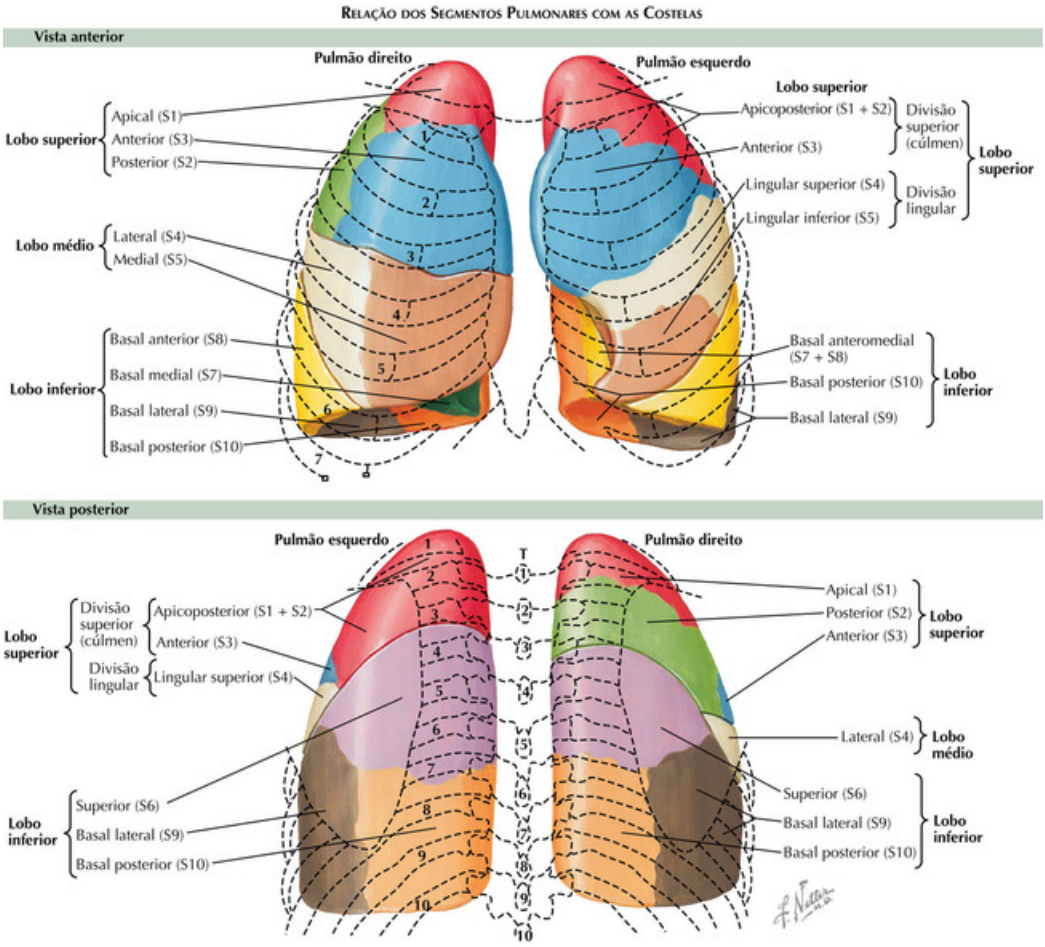


FIGURA 1-15

Abaixo do nível onde nasce o brônquio segmentar superior, o lobo inferior divide-se em quatro brônquios segmentares basais: *medial* (S7), *anterior* (S8), *lateral* (S9) e *posterior* (S10). Os segmentos basais do lobo inferior formam a base do pulmão e apoiam-se sobre o diafragma. O segmento basal medial às vezes está parcialmente separado dos outros segmentos basais por uma fissura extra; quando isso ocorre, esse segmento às vezes é chamado de *lobo cardíaco* do pulmão.

Pulmão esquerdo

O brônquio principal esquerdo é mais longo que o direito, mas não forma uma linha reta com a traqueia. Por essa razão, é mais provável que corpos estranhos entrem no brônquio direito do que no esquerdo.

Lobo Superior Esquerdo

O brônquio do lobo superior subdivide-se em brônquio da divisão superior e em brônquio da divisão inferior ou lingular. Acredita-se que a divisão superior corresponda ao lobo superior direito e a divisão lingular corresponda ao lobo médio direito; em geral, não há uma fissura separando as duas divisões, e suas subdivisões segmentares não são iguais.

Diferentemente do que ocorre no lado direito, a divisão superior do lobo superior esquerdo tem apenas dois segmentos: o *segmento apicoposterior* (S1 e S2), que corresponde a uma combinação dos segmentos apical e posterior direitos, e o *segmento anterior* (S3). A divisão inferior ou lingular também tem dois segmentos: o *superior* (S4) e o *inferior* (S5).

Lobo Inferior Esquerdo

Aqui, os segmentos são similares aos do lobo inferior direito, mas há uma exceção: no lado esquerdo, a porção que corresponde aos segmentos basais anterior e medial do lado direito é suprida por dois brônquios que têm um tronco comum e, assim, forma um único segmento *basal anteromedial* (S8). Os outros segmentos do lobo inferior esquerdo são: o *superior* (S6), o *basal lateral* (S9) e o *basal posterior* (S10).

Relações da traqueia e dos brônquios principais

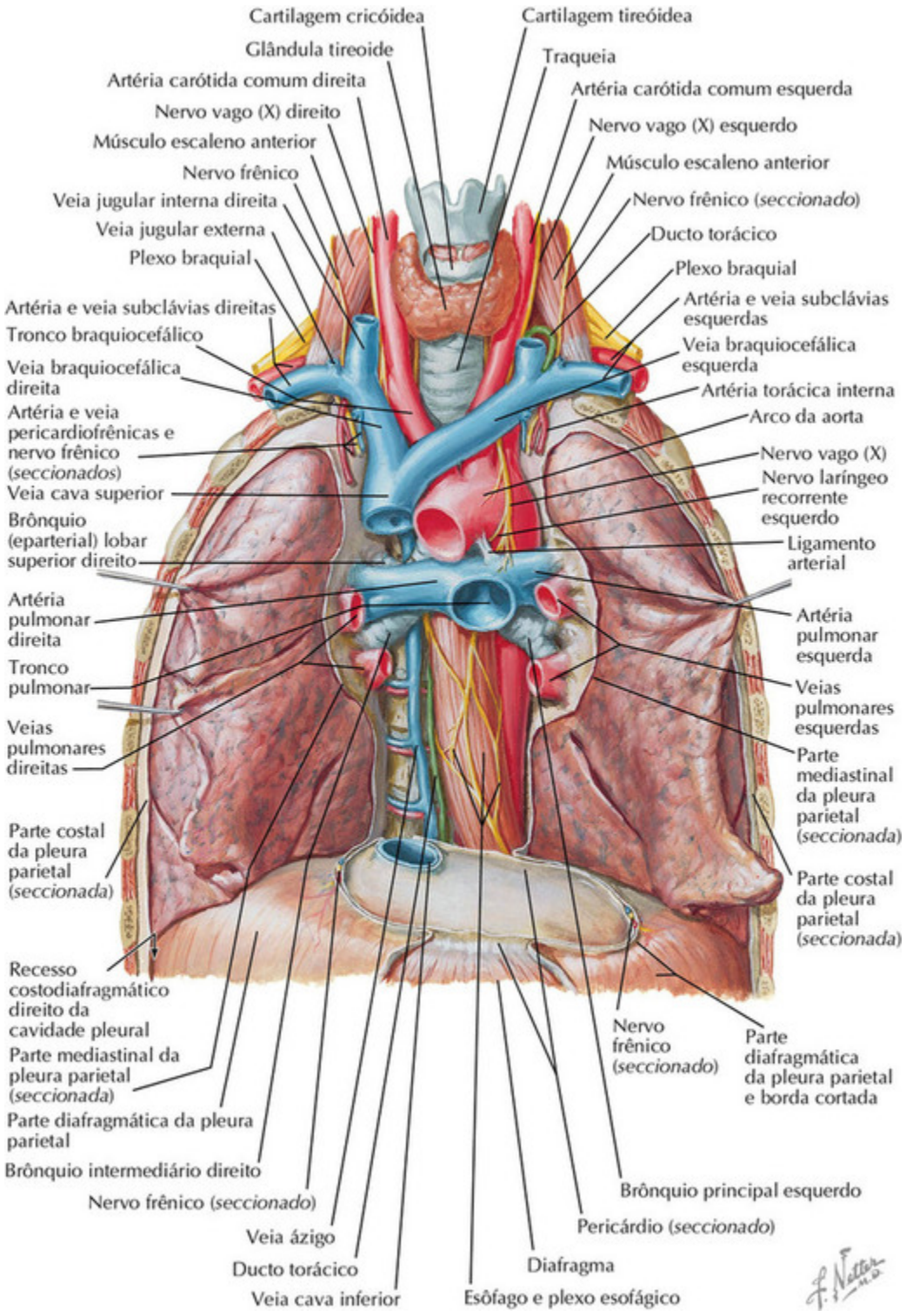


FIGURA 1-16

A traqueia começa na borda inferior da laringe (logo abaixo da cartilagem cricoide), aproximadamente no nível da sexta vértebra cervical,

e termina aproximadamente no nível da borda superior da quinta vértebra torácica, onde se divide nos dois brônquios principais. A glândula tireoide localiza-se na face anterior e em ambas as faces laterais da parte mais alta da traqueia.

Enquanto forma um arco sobre a raiz do pulmão esquerdo, a aorta está inicialmente anterior à traqueia e, em seguida, ocupa sua posição no lado esquerdo dessa estrutura. As principais artérias que saem do arco da aorta estabelecem uma relação estreita com a traqueia. No início, o tronco braquiocefálico (artéria braquiocefálica) está anterior à traqueia e, então, segue para o lado direito da traqueia antes de se dividir e dar origem às artérias carótida comum direita e artéria subclávia direita. No início, a artéria carótida comum esquerda está anterior à traqueia e, em seguida, segue pela face lateral esquerda da traqueia.

A veia braquiocefálica esquerda cruza da esquerda para a direita, passando na frente da traqueia, mas está separada dessa estrutura pelos principais ramos do arco da aorta. A veia braquiocefálica direita está separada da traqueia pela artéria braquiocefálica direita.

A parte inicial do brônquio principal direito está anterior ao esôfago. À medida que esse brônquio vai seguindo inferior e lateralmente até se dividir nos brônquios lobares, ele passa posteriormente à artéria pulmonar direita. Então, cruza na frente da veia ázigo, separando-se do ducto torácico pelo esôfago. A Figura 1-13 mostra as relações desse brônquio com as outras estruturas da raiz do pulmão.

A parte inicial do brônquio principal esquerdo também é anterior ao esôfago e, em seguida, segue lateral e inferiormente a esse tubo musculoso até alcançar o hilo do pulmão esquerdo. Como seu curso é menos vertical que o do brônquio principal direito (ele não forma uma linha reta com a traqueia), é mais provável que corpos estranhos entrem no brônquio direito do que no esquerdo.

O nervo laríngeo recorrente esquerdo sai do nervo vago esquerdo enquanto cruza anteriormente o arco da aorta e, então, contorna esse arco no sentido anteroposterior e lateralmente ao ligamento arterial; em seguida, corre cranialmente no sulco entre a traqueia e o esôfago até alcançar a laringe.

O esôfago começa como uma continuação da faringe na borda inferior da laringe e segue através do tórax. Em seguida, passa através do hiato

esofágico do diafragma, entrando na cavidade abdominal, e termina no estômago.

O ligamento arterial, remanescente do ducto arterial, segue da porção inicial da artéria pulmonar esquerda até a face inferior do arco da aorta. Durante a vida fetal, o ducto arterial desvia sangue da artéria pulmonar para a aorta, de modo que o sangue fetal não passa pela circulação pulmonar.

Os nervos vagos dividem-se em vários feixes abaixo da raiz do pulmão e formam o plexo esofágico sobre a face do esôfago. Esse plexo recebe contribuições dos troncos simpáticos e dos nervos esplâncnicos. Na extremidade inferior do plexo, formam-se dois troncos que passam através do hiato esofágico do diafragma. O tronco anterior deriva principalmente do vago esquerdo, enquanto o tronco posterior deriva principalmente do vago direito.

Outras estruturas dignas de nota são (1) as veias pulmonares, que aparecem seccionadas nas raízes dos pulmões direito e esquerdo; (2) a pleura parietal, seccionada para expor os pulmões, que são cobertos pela pleura visceral; (3) a borda seccionada do pericárdio; e (4) a veia cava inferior, que passa através do diafragma.

Ramos bronquiais

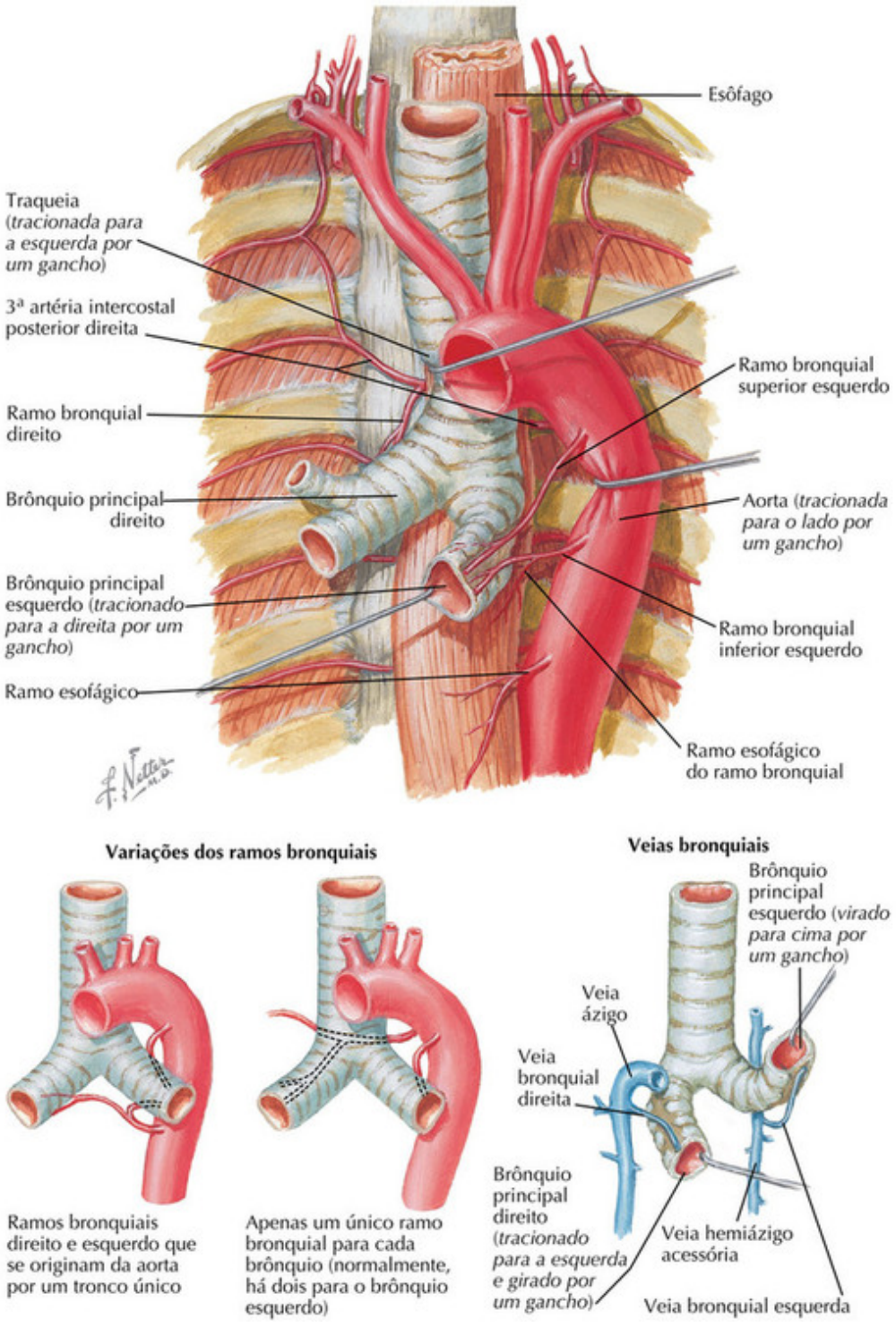


FIGURA 1-17

Os pulmões recebem sangue de dois conjuntos de artérias. As *artérias pulmonares* seguem os brônquios e ramificam-se, formando uma rede de capilares que circundam os alvéolos e possibilitam a troca de oxigênio e

dióxido de carbono. Os *ramos bronquiais* derivam da aorta e fornecem sangue oxigenado para os tecidos do pulmão que não estão próximos do ar inspirado, como as paredes musculares dos vasos pulmonares maiores e das vias aéreas (no nível dos bronquíolos respiratórios) e as pleuras viscerais.

A origem do ramo bronquial direito é bastante variável. Com frequência, surge da terceira artéria intercostal posterior direita (a primeira artéria intercostal aórtica direita) e desce até alcançar a face posterior do brônquio principal direito. Pode surgir de um tronco comum com o ramo bronquial inferior esquerdo; esse tronco tem origem na aorta descendente, em um nível ligeiramente inferior ao ponto onde o brônquio principal esquerdo cruza esse grande vaso. Ou pode surgir da face inferior do arco da aorta e passar por trás da traqueia até alcançar a parede posterior do brônquio principal direito.

Do lado esquerdo, normalmente há dois ramos arteriais: um superior e outro inferior. O ramo superior tende a surgir da superfície inferior do arco da aorta enquanto esse grande vaso se transforma na aorta descendente. O ramo inferior surge com frequência perto do começo da aorta descendente, em sua superfície posterior. Os ramos bronquiais esquerdos seguem para a face posterior do brônquio principal esquerdo e acompanham a ramificação da árvore bronquial do pulmão esquerdo.

A parte inferior da ilustração mostra algumas das variações mais comuns dos ramos bronquiais. O ramo bronquial direito e o ramo bronquial inferior esquerdo podem vir de um tronco comum que surge da aorta descendente. Pode haver apenas um único ramo bronquial à esquerda e pode haver ramos bronquiais supranumerários que seguem para um dos brônquios ou para os dois.

Parece que a maioria dos indivíduos que estudaram o suprimento sanguíneo dos pulmões concorda com a existência de anastomoses pré-capilares entre os ramos arteriais bronquiais e as artérias pulmonares, e que essas anastomoses podem aumentar quando um desses dois sistemas é obstruído (um evento que afeta com mais frequência as artérias pulmonares). Ainda não se sabe se essas anastomoses são capazes de manter a oxigenação total de uma área afetada do pulmão, porém isso é bem possível, dada a taxa surpreendentemente baixa de infarto entre os indivíduos aparentemente normais que sofreram embolia pulmonar.

Ramos secundários oriundos dos ramos bronquiais propagam-se pela face do pulmão, por baixo das pleuras, onde formam uma rede de capilares que contribui para a irrigação sanguínea dessas membranas.

Mediastino

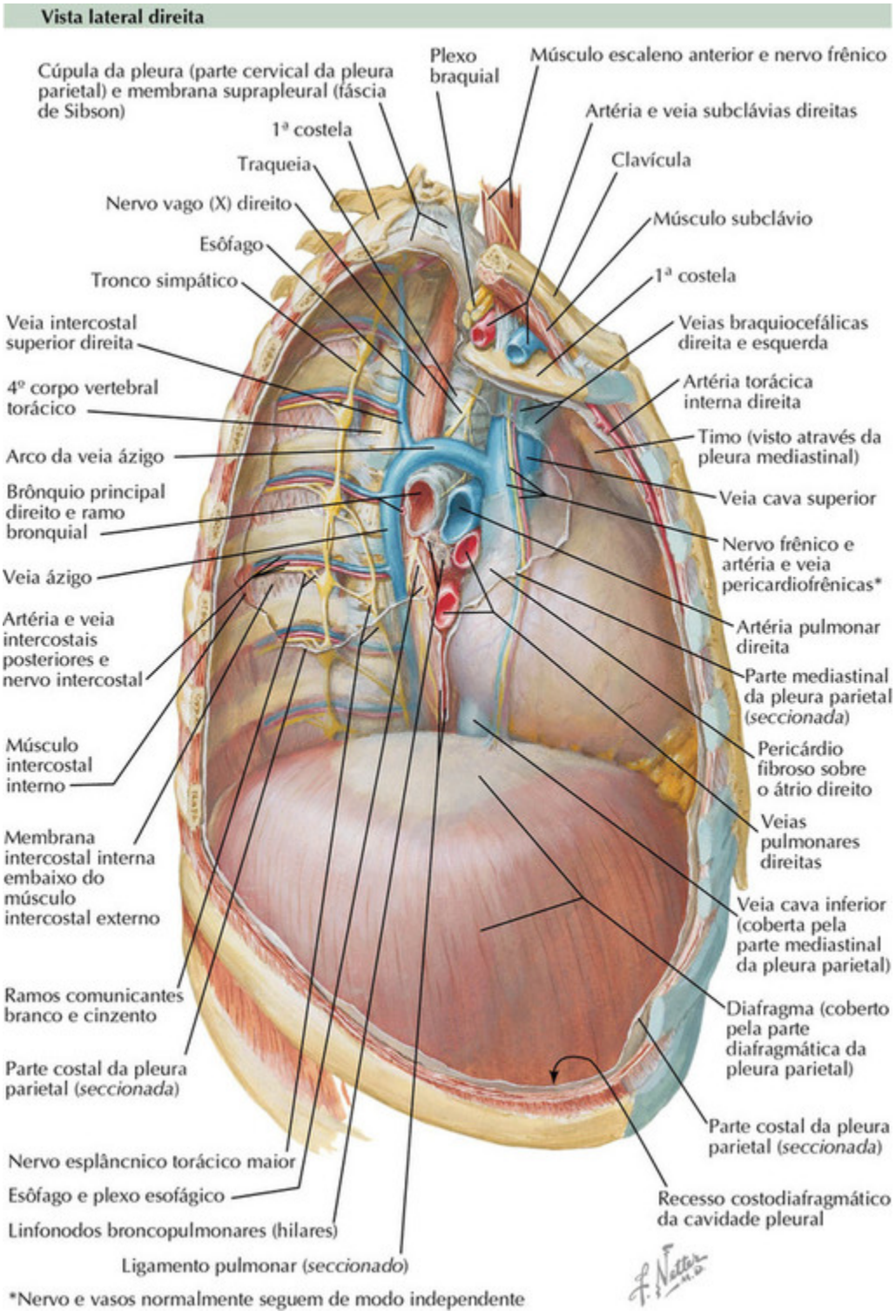


FIGURA 1-18

O mediastino é aquela porção do tórax que está entre os sacos pleurais direito e esquerdo, limitada ventralmente pelo esterno e dorsalmente pelos

corpos das vértebras torácicas. O limite superior do mediastino é definido pela abertura superior do tórax, enquanto o limite inferior é formado pelo diafragma. Por convenção, o mediastino é dividido em partes *superior* e *inferior* por um plano que se estende horizontalmente da base do quarto corpo vertebral até o ângulo do esterno. O mediastino superior contém o arco da aorta; o tronco braquiocefálico; a parte inicial das artérias carótida comum esquerda e subclávia esquerda; o tronco da artéria pulmonar direita; as veias braquiocefálicas direita e esquerda quando se reúnem para formar a veia cava superior; a traqueia e os nervos vagos, cardíacos e frênicos direito e esquerdo, além do nervo laríngeo recorrente esquerdo; o esôfago e o ducto torácico; a maior parte do timo; a parte superficial do plexo cardíaco; e alguns linfonodos.

O mediastino anterior está abaixo do mediastino superior, na área limitada, posteriormente, pelo pericárdio e, anteriormente, pelo corpo do esterno. O mediastino anterior contém uma pequena quantidade de fáscia, os ligamentos esternopericárdicos, alguns linfonodos e quantidades variáveis de timo.

O mediastino médio contém o coração e o pericárdio, a parte inicial da aorta ascendente, a metade inferior da veia cava superior com o orifício da veia ázigo em seu interior, a bifurcação da traqueia em brônquios direito e esquerdo, a artéria pulmonar que se divide em ramos direito e esquerdo, as partes terminais das veias pulmonares direitas e esquerdas e os nervos frênicos direito e esquerdo.

Anteriormente, o mediastino posterior é limitado pela bifurcação traqueal e, posteriormente, pela coluna vertebral. O mediastino posterior contém a porção torácica da aorta descendente, o esôfago, as veias ázigo e hemiázigo, os nervos vagos direito e esquerdo, os nervos esplâncnicos, o ducto torácico e muitos linfonodos.

As relações entre os compartimentos e suas estruturas têm grande importância clínica, porque uma lesão volumosa localizada em um desses compartimentos pode afetar as estruturas vizinhas. Essas relações podem ser avaliadas por meio de um exame cuidadoso das Figuras 1-18 e 1-19.

O esôfago passa pelo mediastino posterior em uma posição imediatamente ventral aos corpos das vértebras torácicas, e está separado dessas vértebras pelas artérias intercostais direitas, pelo ducto torácico e pela veia hemiázigo. Sobrepõe-se parcialmente à veia ázigo, que está à sua

direita. Os nervos vagos direito e esquerdo formam um plexo ao redor do esôfago; o tronco vagal esquerdo segue pela face anterior do esôfago, enquanto o tronco vagal direito segue pela face posterior. A traqueia passa através do mediastino superior, anterior ao esôfago. Essa relação continua enquanto a traqueia passa pelo mediastino médio até se bifurcar.

Restos do timo são encontrados nos mediastinos superior e anterior dos adultos. Das principais estruturas do mediastino, as veias braquiocefálicas direita e esquerda e a veia cava superior são as mais anteriores e são seguidas (no sentido anteroposterior) pelo arco da aorta, pela artéria braquiocefálica e pela parte inicial das artérias carótida comum esquerda e subclávia esquerda.

Cavidade torácica direita

O hilo do pulmão direito contém o brônquio principal direito, com o tronco da artéria pulmonar direita em posição anterior e as veias pulmonares direitas em posição anterior e inferior. A veia ázigo forma um arco sobre a raiz do pulmão direito, no hilo, para drenar na veia cava superior. Quando a veia ázigo começa a se curvar, recebe a veia intercostal superior direita, que, por sua vez, recebe sangue dos três ou quatro espaços intercostais superiores.

A pleura visceral reflete sobre a face mediastinal parietal imediatamente abaixo do hilo do pulmão direito para formar o ligamento pulmonar.

A porção torácica do tronco simpático ganglionar direito segue verticalmente próximo do colo das costelas e conecta-se com cada nervo intercostal por meio de um ramo comunicante cinzento e outro branco. Os nervos esplâncnicos ramificam-se a partir do quinto (ou sexto) até o décimo segundo gânglio e seguem medial e inferiormente até perfurar o pilar do diafragma e entrar na cavidade abdominal.

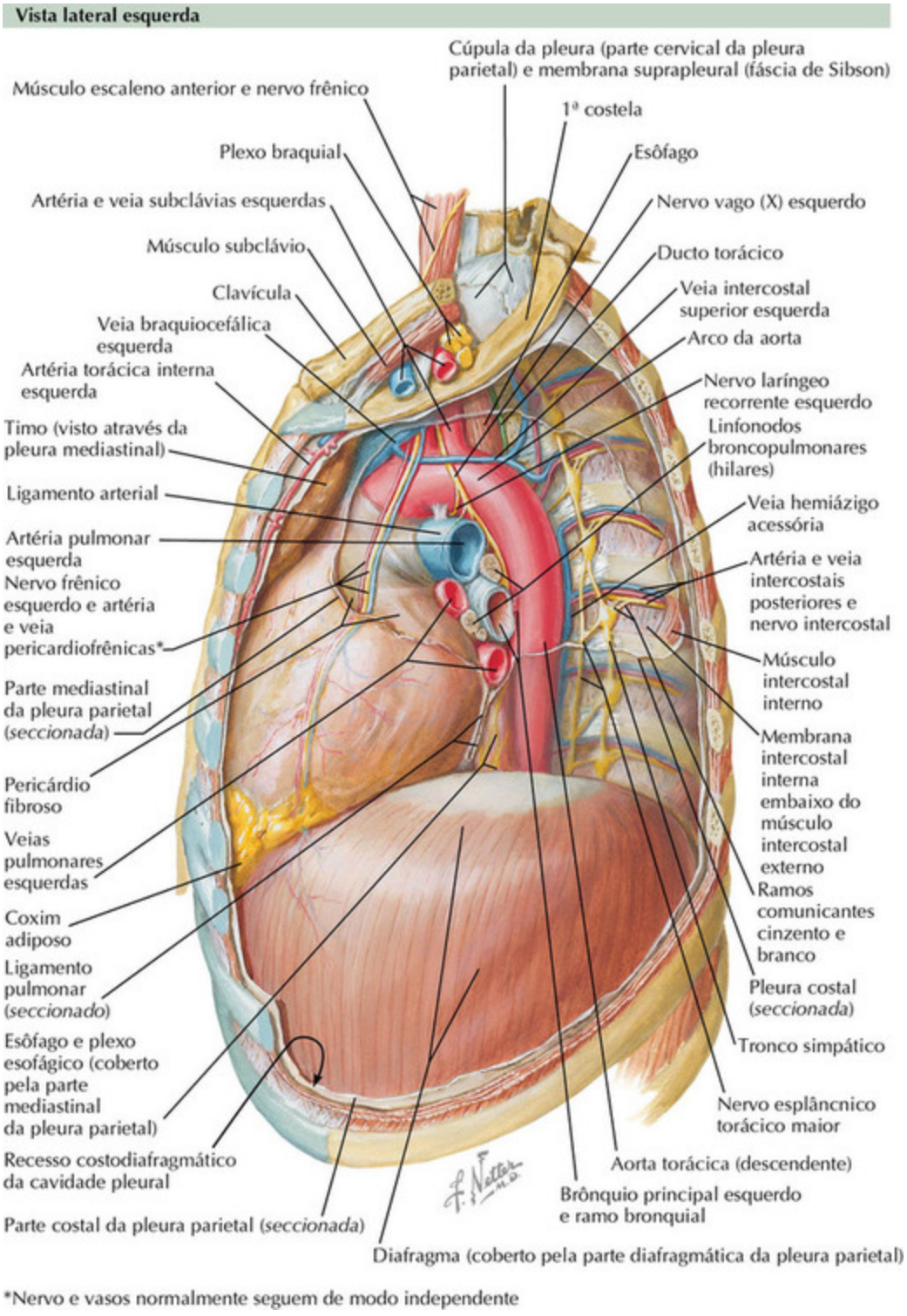


FIGURA 1-19

O nervo frênico direito e a artéria e a veia pericardiofrênicas direitas passam verticalmente entre a pleura parietal mediastinal e o saco

pericárdico para suprir o diafragma.

A “parede” medial da cavidade torácica direita é formada pelos corpos vertebrais torácicos posterior e anteriormente pelo mediastino, cuja estrutura dominante é o saco pericárdico, o qual contém o coração. As paredes posterior, lateral e anterior da cavidade torácica direita são formadas pela caixa torácica, que, inferiormente, é limitada pelo diafragma.

Cavidade torácica esquerda

As estruturas que formam o hilo do pulmão esquerdo são o brônquio principal esquerdo, a artéria pulmonar esquerda e as veias pulmonares esquerdas. A artéria pulmonar está em uma posição superior ao brônquio principal esquerdo, enquanto as veias pulmonares esquerdas estão localizadas posterior e inferiormente a esse brônquio.

A aorta forma um arco sobre o hilo esquerdo e desce posteriormente a ele. Enquanto desce, inicialmente a aorta segue à esquerda dos corpos vertebrais torácicos (começando na borda inferior da quarta vértebra) e, em seguida, aproxima-se da face anterior dessas vértebras; por fim, assume uma posição anterior a elas quando passa através do diafragma. A aorta emite nove pares de artérias intercostais. Eles suprem os nove espaços intercostais inferiores.

O ligamento arterial (o remanescente do ducto arterial embrionário) corre entre a artéria pulmonar esquerda e o arco da aorta.

A porção torácica do tronco simpático ganglionar esquerdo é similar à porção do lado direito e não precisa de uma descrição especial aqui.

O nervo frênico esquerdo e a artéria e a veia pericardiofrênicas esquerdas cruzam o arco da aorta e descem entre a pleura parietal mediastinal e o saco pericárdico até passar através da parte muscular do diafragma.

O nervo vago esquerdo passa na frente do arco da aorta e, em seguida, emite um ramo recorrente, que contorna o arco e segue para cima até a laringe. O nervo vago continua caudalmente sobre a face posterior da raiz do pulmão até entrar no plexo esofágico, do qual emerge o tronco vagal esquerdo que segue o esôfago até o abdome.

A veia intercostal superior esquerda normalmente drena sangue dos três ou quatro espaços intercostais superiores. Essa veia cruza o arco da aorta e a parte inicial das artérias subclávia esquerda e carótida comum esquerda,

drenando para a veia braquiocefálica esquerda e, frequentemente, anastomosando-se com a veia hemiázigo acessória.

A parede medial da cavidade torácica esquerda é formada pelos corpos vertebrais torácicos posteriormente e pelo mediastino, que contém o saco pericárdico e o coração. Como ocorre na cavidade torácica direita, as paredes posterior, lateral e anterior da cavidade torácica esquerda são formadas pela caixa torácica e, inferiormente, limitadas pelo diafragma.

Inervação dos pulmões e da árvore traqueobronquial

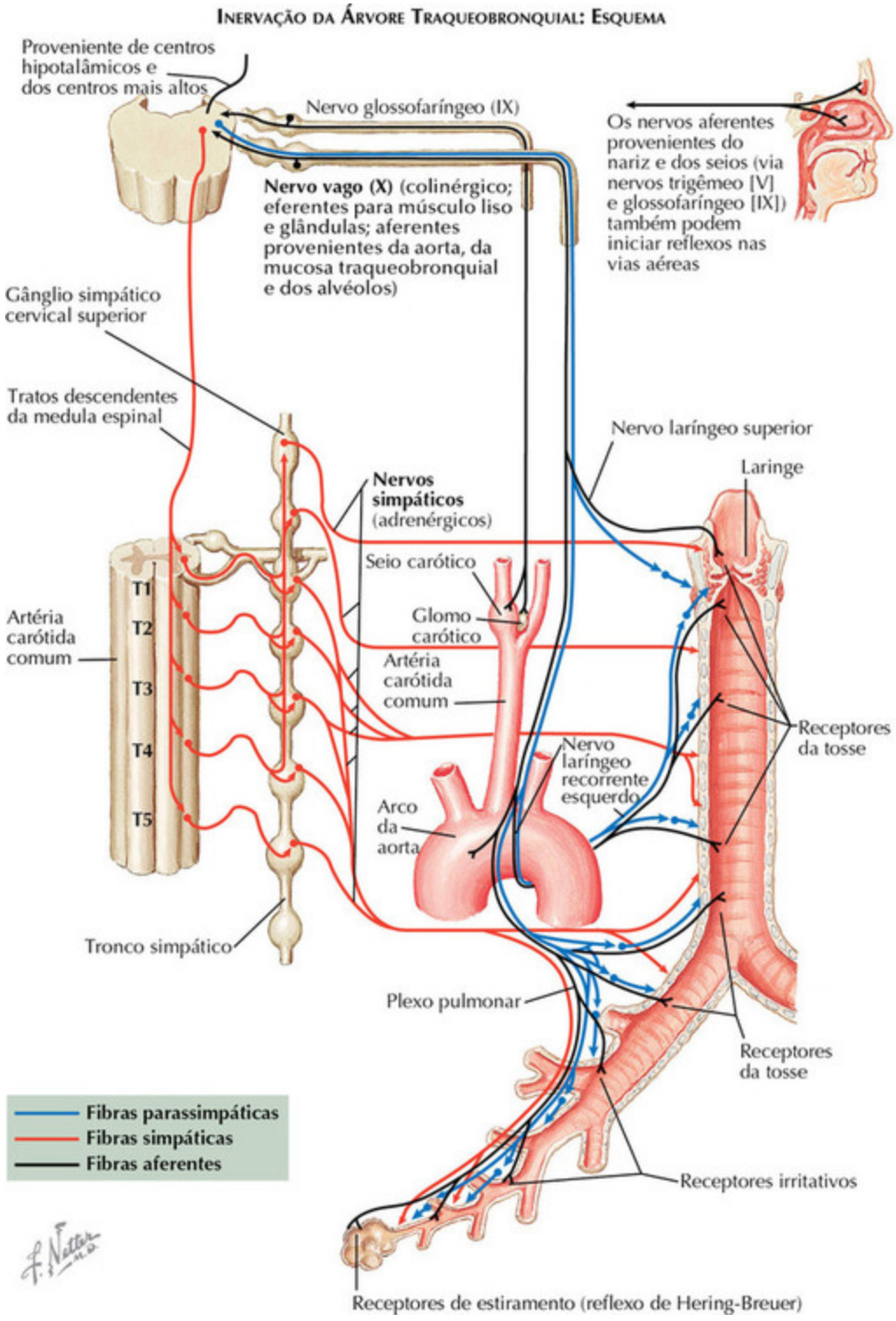


FIGURA 1-20

A árvore traqueobronquial e os pulmões são inervados pelo sistema nervoso autônomo. Há três tipos de vias envolvidas: a *aferente autônoma*, a

eferente parassimpática e a *eferente simpática*. Aqui, discutiremos todos os tipos de fibras envolvidas; o controle neuroquímico da respiração será abordado mais adiante, na seção sobre fisiologia (Figs. 2-25 e 2-26).

Fibras aferentes autônomas

As fibras aferentes provenientes dos receptores de estiramento dos alvéolos e dos receptores irritativos das vias aéreas viajam pelo plexo pulmonar (localizado ao redor da bifurcação traqueal e dos hilos dos pulmões) até o nervo vago. De modo similar, as fibras provenientes dos receptores irritativos da traqueia e dos receptores da tosse da laringe alcançam o sistema nervoso central por intermédio do nervo vago. Os quimiorreceptores dos glomos caróticos e dos glomos para-aórticos e os barorreceptores do seio carótico e do arco da aorta também dão origem a fibras aferentes autônomas. Enquanto as fibras provenientes do seio carótico e do glomo carótico viajam pelo nervo glossofaríngeo, aquelas provenientes do glomo para-aórtico e do arco da aorta viajam pelo nervo vago. Outros receptores situados no nariz e nos seios paranasais dão origem a fibras aferentes que formam parte dos nervos trigêmeo e glossofaríngeo. Além disso, os centros respiratórios são controlados, até certo ponto, por impulsos provenientes do hipotálamo e de centros mais altos, bem como do sistema de ativação reticular.

Fibras eferentes parassimpáticas

Todas as fibras eferentes parassimpáticas pré-ganglionares que seguem para a árvore traqueobronquial estão contidas no nervo vago e têm origem, principalmente, em células dos núcleos dorsais do vago que se relacionam estreitamente com os centros respiratórios do bulbo. As fibras retransmitem os impulsos para fibras pós-ganglionares curtas da vizinhança (ou do interior das paredes) da árvore traqueobronquial. Essa via eferente parassimpática leva impulsos motores até o músculo liso e as glândulas da árvore traqueobronquial. Os impulsos são mediados por transmissores colinérgicos e produzem contração do músculo liso bronquial, secreção glandular e vasodilação.

Fibras eferentes simpáticas

As fibras eferentes pré-ganglionares emergem da medula espinal nos níveis T1 ou T2 a T5 ou T6 e seguem até os troncos simpáticos por ramos comunicantes brancos. As fibras que levam impulsos para a laringe e a traqueia superior ascendem pelo tronco simpático e fazem sinapse nos gânglios simpáticos cervicais, de onde saem fibras pós-ganglionares que seguem para essas estruturas. As demais fibras fazem sinapse nos gânglios torácicos superiores dos troncos simpáticos, de onde saem fibras pós-ganglionares para a traqueia inferior, os brônquios e os bronquíolos, a maioria pelo plexo pulmonar. As terminações nervosas pós-ganglionares são adrenérgicas. A estimulação simpática relaxa o músculo liso bronquial e bronquiolar, inibe a secreção glandular e provoca vasoconstrição. Estudos farmacológicos indicam que há dois tipos de receptores adrenérgicos – o α e o β. Os receptores α estão localizados principalmente no músculo liso e nas glândulas exócrinas. Os receptores β foram subdivididos farmacologicamente em β_1, localizados no coração, e β_2, situados no músculo liso do corpo todo, inclusive dos vasos e dos brônquios. Em geral, a estimulação α é excitatória. A estimulação β pode ser inibitória (relaxamento do músculo liso bronquial) ou excitatória (aumento da frequência cardíaca e da força de contração do coração). A estimulação β também tende a mobilizar energia por meio da glicogenólise e da lipólise.

Alguns tecidos contêm os dois tipos de receptores: α e β. O resultado da estimulação depende da natureza da catecolamina estimulante e da proporção relativa dos dois tipos de receptores. Nos pulmões, a estimulação β_2 (não há receptores β_1 nos pulmões) provoca broncodilatação e possivelmente diminuição da secreção de muco; a estimulação α-adrenérgica por agentes farmacológicos provoca broncoconstrição.

Estrutura da traqueia e dos brônquios principais

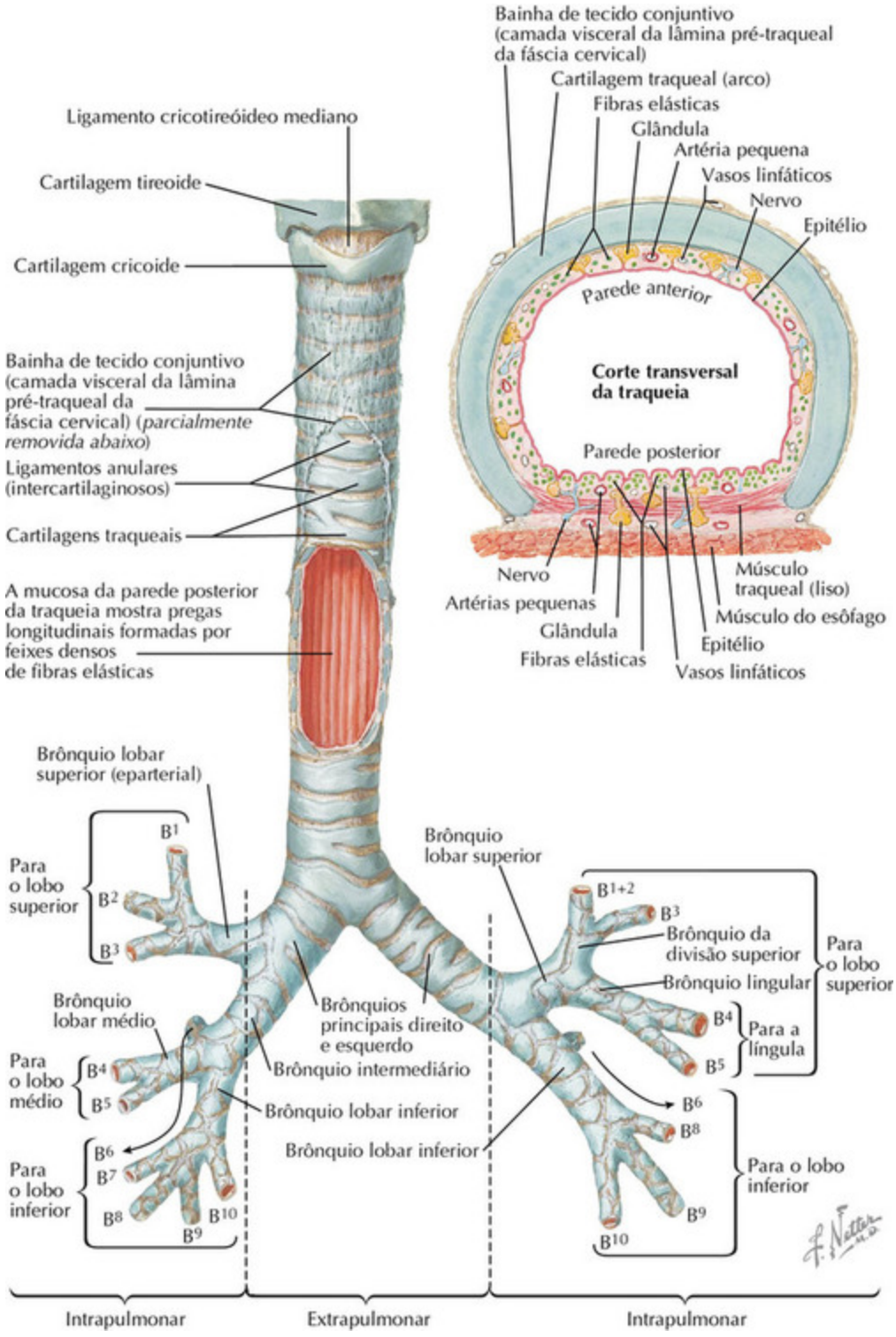


FIGURA 1-21

A traqueia estende-se da laringe até o nível da borda superior da quinta vértebra torácica, onde se divide nos dois brônquios principais que entram

nos pulmões direito e esquerdo. Cerca de 20 placas de cartilagem em forma de C reforçam as paredes anterior e lateral da traqueia e dos brônquios principais. A parede posterior, ou traqueia *membranácea*, não tem cartilagem, mas apresenta feixes entrelaçados de fibras musculares que se inserem nas extremidades posteriores das placas de cartilagem. O diâmetro externo da traqueia é de aproximadamente 2,0cm nos homens e de 1,5cm nas mulheres. A traqueia tem aproximadamente 10 a 11cm de comprimento.

As glândulas mucosas são particularmente numerosas na parte posterior da mucosa traqueal. Ao longo da traqueia e das vias aéreas maiores, algumas dessas glândulas se situam entre as placas de cartilagem, enquanto outras estão externas às camadas musculares, e seus ductos penetram nessa camada, abrindo na superfície da mucosa. Posteriormente, há fibras elásticas agrupadas em feixes longitudinais logo abaixo da membrana basal do epitélio traqueal e, a olho nu, esses feixes aparecem como faixas largas e achatadas que enrijecem o revestimento interno da traqueia; esses feixes não são tão evidentes na parte anterior. Mais distalmente, as faixas de fibras elásticas tornam-se mais finas e são encontradas em toda a circunferência das vias aéreas.

Logo acima do ponto no qual o brônquio principal entra no pulmão, as placas de cartilagem se unem, circundando totalmente a via aérea. Posteriormente, as extremidades das placas se encontram, e a região membranosa desaparece. Aqui, as placas não têm mais a forma de C, são menores e mais irregulares, e estão dispostas em torno de toda a parede bronquial. No hilo do pulmão, o brônquio principal divide-se em brônquios lobares; nesse ponto, as placas de cartilagem são maiores e têm a forma de sela para reforçar essa região da ramificação.

No nível onde a cartilagem circunda totalmente a via aérea, a cobertura muscular passa por um rearranjo considerável. Ela não se insere mais na cartilagem (como na traqueia) e forma uma camada separada de feixes entrelaçados por dentro da cartilagem. A partir desse ponto e mais distalmente, as vias aéreas podem ser totalmente ocluídas pela contração do músculo; no entanto, a traqueia nunca sofre uma ação esfinctérica completa. O brônquio principal direito é mais curto e mais vertical (o ângulo formado entre ele e a traqueia é menor) em comparação com o brônquio principal esquerdo. Por essa razão, corpos estranhos podem alojar-se com mais

facilidade no brônquio principal direito quando a aspiração ocorre no indivíduo sentado ou em pé.

Lobos e segmentos

O pulmão direito tem três lobos, enquanto o esquerdo tem dois, apesar de a língula do pulmão esquerdo ser análoga ao lobo médio direito.

Os segmentos broncopulmonares são as unidades topográficas do pulmão e se constituem em um meio para identificar radiológica ou cirurgicamente as regiões do pulmão; há oito segmentos broncopulmonares no pulmão esquerdo e dez no pulmão direito (Fig. 1-14). Cada segmento não corresponde a uma unidade funcional terminal do pulmão, porque não está isolado por tecido conjuntivo. Segmentos vizinhos compartilham da mesma drenagem venosa e linfática e, por ventilação colateral, o ar passa através dos limites entre os segmentos. A pleura isola um lobo do outro, mas, como a fissura principal ou oblíqua está completa em apenas aproximadamente 50% dos indivíduos, até mesmo um lobo pode não corresponder a uma unidade terminal.

A fim de enumerar as ordens ou gerações das vias aéreas, às vezes é melhor considerar a traqueia como a primeira geração, os brônquios principais como a segunda geração e assim por diante. Para comparar as características de um segmento, é melhor considerar os brônquios segmentares como a primeira geração das vias aéreas.

Vias aéreas intrapulmonares

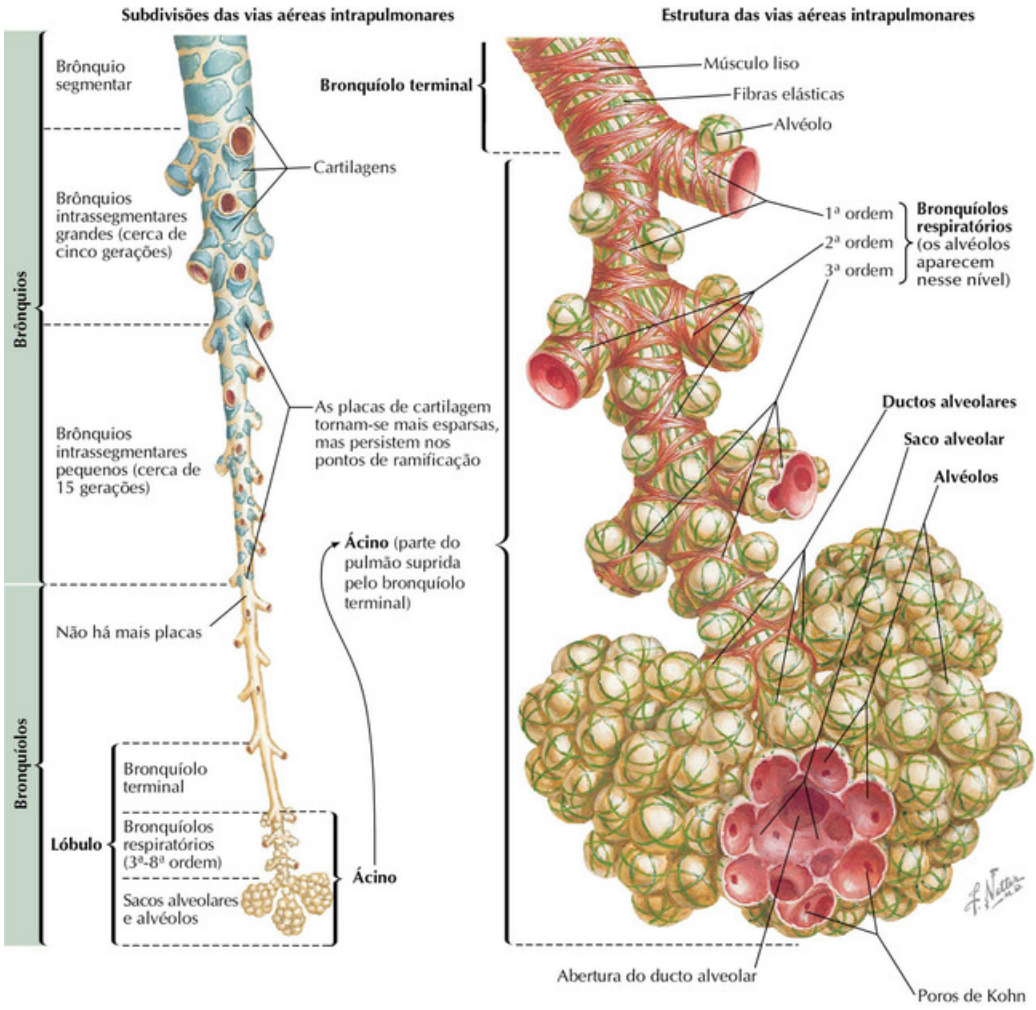


FIGURA 1-22

De acordo com a distribuição da cartilagem, as vias aéreas são divididas em brônquios e bronquíolos. Conforme já discutido, os *brônquios* têm placas de cartilagem. Os *bronquíolos* estão distais aos brônquios, situados além da última placa de cartilagem, e proximais à região alveolar. As placas de cartilagem tornam-se mais esparsas à medida que vão se aproximando da periferia do pulmão e, nas últimas gerações de brônquios, as placas são encontradas apenas nos pontos de ramificação. Os brônquios grandes têm rigidez inerente suficiente para manter a patência, mesmo durante um colapso pulmonar intenso; os brônquios menores colapsam juntamente com os bronquíolos e alvéolos. Os brônquios pequenos e grandes têm glândulas submucosas de muco no interior de suas paredes.

Quando se percorre uma via aérea até seu limite distal, chega-se ao *bronquíolo terminal*. Três a cinco bronquíolos terminais formam um *lóbulo*.

O *ácino*, ou unidade respiratória, do pulmão é definido como o tecido pulmonar que é suprido por um bronquíolo terminal. O tamanho e a forma dos ácinos variam. Nos adultos, o ácino pode ter até 1cm de diâmetro. Dentro do ácino, é possível encontrar de três a oito gerações de *bronquíolos respiratórios*. Cada bronquíolo respiratório tem a estrutura dos bronquíolos em parte de sua parede, mas também apresentam alvéolos que se abrem diretamente em seu lúmen. Mais além dos bronquíolos respiratórios, estão os ductos alveolares e os sacos alveolares e, por fim, os alvéolos.

Essas unidades *não* estão isoladas das vizinhas por septos de tecido conjuntivo. Há passagens colaterais de ar entre os ácinos e entre os lóbulos; o ar passa através dos poros de Kohn presentes na parede alveolar e através de bronquíolos respiratórios entre alvéolos adjacentes.

O tecido conjuntivo forma uma bainha ao redor das vias aéreas e dos vasos sanguíneos. Também forma septos que são relativamente numerosos em algumas partes da borda da língula e do lobo médio e em partes das bordas costodiafragmáticas e costovertebrais. Esses septos impedem a ventilação colateral, mas não impedem o desvio colateral de ar, pois, nos humanos, nunca isolam totalmente uma unidade das estruturas vizinhas.

Estrutura dos brônquios e bronquíolos – microscopia de luz

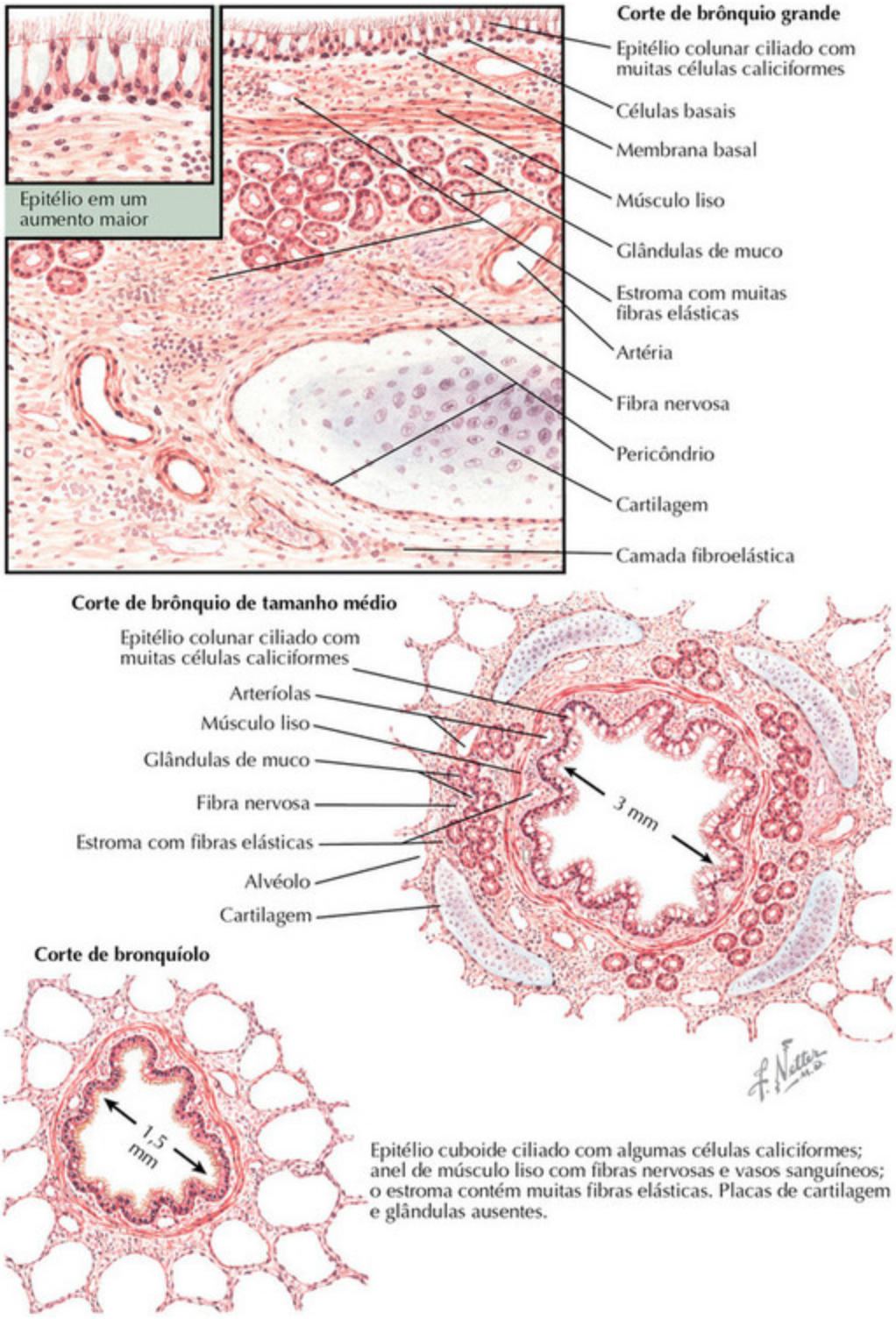


FIGURA 1-23

As vias aéreas são os tubos ocos que conduzem ar para as regiões respiratórias do pulmão. Elas são revestidas em toda a sua extensão por

epitélio colunar pseudoestratificado ciliado (também chamado de *epitélio respiratório*) que está apoiado em uma membrana basal (na Fig. 1-24, é possível obter mais detalhes sobre os tipos de células e sua localização). O resto da parede contém uma cobertura muscular e estruturas acessórias, como glândulas submucosas, juntamente com tecido conjuntivo. Nos brônquios, a cartilagem confere um reforço adicional.

Nos adultos, o diâmetro do brônquio principal é similar ao da traqueia (~2cm), e o diâmetro de um bronquíolo terminal é de aproximadamente 1mm. Essas medidas variam de acordo com a idade e o tamanho do indivíduo, e também com o estado funcional da via aérea. Por motivos práticos, é melhor designar as vias aéreas por sua ordem ou geração ao longo de uma via axial. O epitélio é mais espesso nas vias aéreas maiores e afina-se gradualmente à medida que as vias vão se aproximando da periferia do pulmão.

Logo abaixo da membrana basal, algumas fibras elásticas se reúnem em faixas finas que formam cristas longitudinais. Em um corte transversal, os feixes de fibras são vistos no ápice das pregas bronquiais. O restante da parede é composto de tecido conjuntivo frouxo que contém vasos sanguíneos, nervos, capilares e linfáticos.

Suprimento sanguíneo

As artérias bronquiais irrigam o leito capilar da parede das vias aéreas, formando um plexo interno e outro externo à camada muscular (Fig. 1-26).

Drenagem venosa

O leito capilar dos brônquios e bronquíolos drena para as veias pulmonares. Em cada ponto de bifurcação das vias aéreas, duas tributárias venosas se unem. Apenas no hilo, há alguma drenagem para o sistema ázigo por meio de veias denominadas de *veias bronquiais verdadeiras*.

Linfáticos

Há canais linfáticos entre as placas de cartilagem e internos a elas, bem como internos e externos à camada muscular. Há numerosos linfáticos nas

paredes das vias aéreas, mas não há linfáticos na parede dos alvéolos; eles começam a aparecer na região dos bronquíolos respiratórios e terminais.

Inervação

Na parede das vias aéreas, observam-se nervos grandes – mielinizados e não mielinizados. Nervos motores inervam as glândulas e os músculos das vias aéreas. Também já foram descritas terminações nervosas intraepiteliais que provavelmente consistem em fibras sensoriais, porém não se sabe se também existem terminações nervosas motoras no nível epitelial.

À medida que o lúmen das vias aéreas vai-se afunilando enquanto se aproxima da periferia e as paredes dessas vias vão-se tornando mais finas, as vias aéreas pequenas relacionam-se mais estreitamente com os alvéolos circundantes. É provável que a interação funcional entre ambos seja muito importante nesse nível, e a inflamação dissemina-se facilmente através das paredes das vias aéreas pequenas.

Ultraestrutura do epitélio da traqueia, dos brônquios e dos bronquíolos

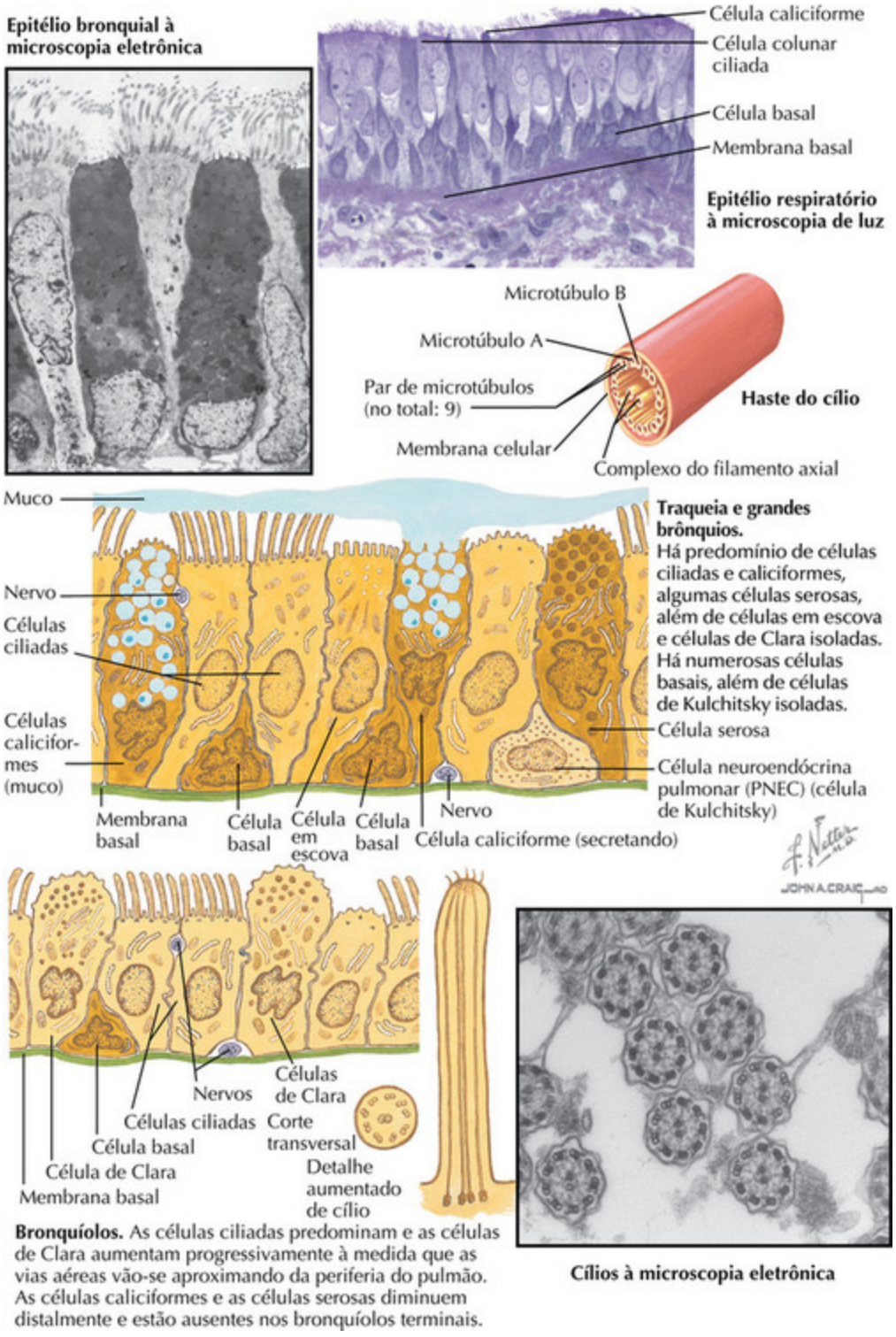


FIGURA 1-24

O revestimento que predomina nas vias aéreas respiratórias é o epitélio colunar pseudoestratificado ciliado, no qual todas as células se fixam à

membrana basal, mas não alcançam o lúmen. Nas vias aéreas periféricas menores, o epitélio pode ser constituído de uma única camada espessa e cuboide em vez de colunar, porque não há células basais nesse nível.

As células ciliadas estão presentes até mesmo nas menores vias aéreas e bronquíolos respiratórios, onde estão adjacentes às células do revestimento alveolar. A "escada rolante ciliar" começa no ponto mais distal do epitélio das vias aéreas. Nas vias aéreas menores, os cílios não são tão altos quanto nas vias aéreas mais centrais. Nos humanos, é possível identificar oito tipos de células epiteliais, embora as características ultraestruturais e a cinética celular tenham sido estudadas principalmente em animais. A classificação apresentada adiante se baseia em estudos com ratos: (1) as células basais e (2) as células neuroendócrinas fixam-se na membrana basal, mas não alcançam o lúmen; (3) é provável que as células intermediárias sejam precursoras que se diferenciam em (4) células ciliadas, (5) células em escova ou em uma das células secretoras – (6) a célula caliciforme (muco), (7) a célula serosa ou (8) a célula de Clara.

A *célula basal* divide-se, enquanto as células-filhas seguem para a camada superficial.

A célula neuroendócrina pulmonar (PNEC, *pulmonary neuroendocrine cell*), antes chamada de *célula de Kulchitsky*, contém numerosos grânulos neurossecretores, e representa uma célula funcional rara, mas provavelmente importante, do epitélio das vias aéreas. Os grânulos neurossecretores das PNEC contêm serotonina e outros peptídios bioativos, como o peptídio liberador de gastrina (GRP, *gastrin-releasing peptide*). As PNECs são mais numerosas antes do nascimento e podem desempenhar algum papel no sistema imune inato.

A *célula intermediária* é colunar. Tem um citoplasma eletrolucente, mas não apresenta características especiais. É provável que essa célula se diferencie em outras.

A *célula ciliada* é a célula do epitélio respiratório que apresenta cílios. Cada cílio tem nove pares de axonemas e um axonema especial no centro. O arranjo está modificado na base e no ápice, onde se observa uma coroa de pequenos ganchos. A base do axonema está disposta de modo que o cílio se "conecta" com o citoplasma. Os axonemas fixam-se uns nos outros por meio de "braços" de dineína (uma proteína contrátil), que são os responsáveis pelo movimento ciliar.

A *célula em escova* assemelha-se a um tipo similar de célula encontrada no intestino e nos seios paranasais. Sua função no trato respiratório ainda é desconhecida, mas as hipóteses relacionadas com a sua função incluem: vigilância imune, regeneração celular, quimiorreceptor, detector de líquido alveolar ou pressão do ar e regulador da resistência e da perfusão capilar.

A *célula caliciforme* (*muco*) é uma célula secretora que contém numerosos grânulos secretores grandes e confluentes. Estudos realizados com microscopia eletrônica mostraram que a confluência representa a fusão de duas membranas trilaminares de grânulos adjacentes para a produção de uma camada pentalaminar.

A *célula serosa* assemelha-se à célula serosa da glândula submucosa e contém pequenos grânulos secretores eletrodensos distintos. Seu citoplasma também é mais eletrodenso que o da célula de Clara.

A *célula de Clara* também contém pequenos grânulos eletrodensos distintos, mas, quando comparada à célula serosa, exibe um citoplasma eletrolucente, e há relativamente mais retículo endoplasmático liso que granuloso.

A localização da célula serosa é principalmente central; a célula de Clara é encontrada apenas distalmente. Essas são as células secretoras mais comuns das vias aéreas, mas fatores como irritação, reação a fármacos e infecção podem levar so aumento do número de células secretoras. Em seguida, as células serosas e as células de Clara transformam-se em células de muco. Células diferenciadas são vistas em mitose, mas é provável que esse não seja o principal mecanismo para o aumento do número de células.

A membrana basal é bem-definida e torna-se mais fina nas vias aéreas menores. Em algumas doenças – em especial na asma –, ocorre aumento da espessura da membrana basal reticular (lâmina reticular), embora sua estrutura permaneça normal.

Observam-se fibras nervosas no interior do epitélio. Elas são do tipo amielínicas e não possuem uma bainha de células de Schwann. O conteúdo de suas vesículas indica que as fibras são sensoriais ou motoras e colinérgicas ou adrenérgicas.

Glândulas submucosas dos brônquios

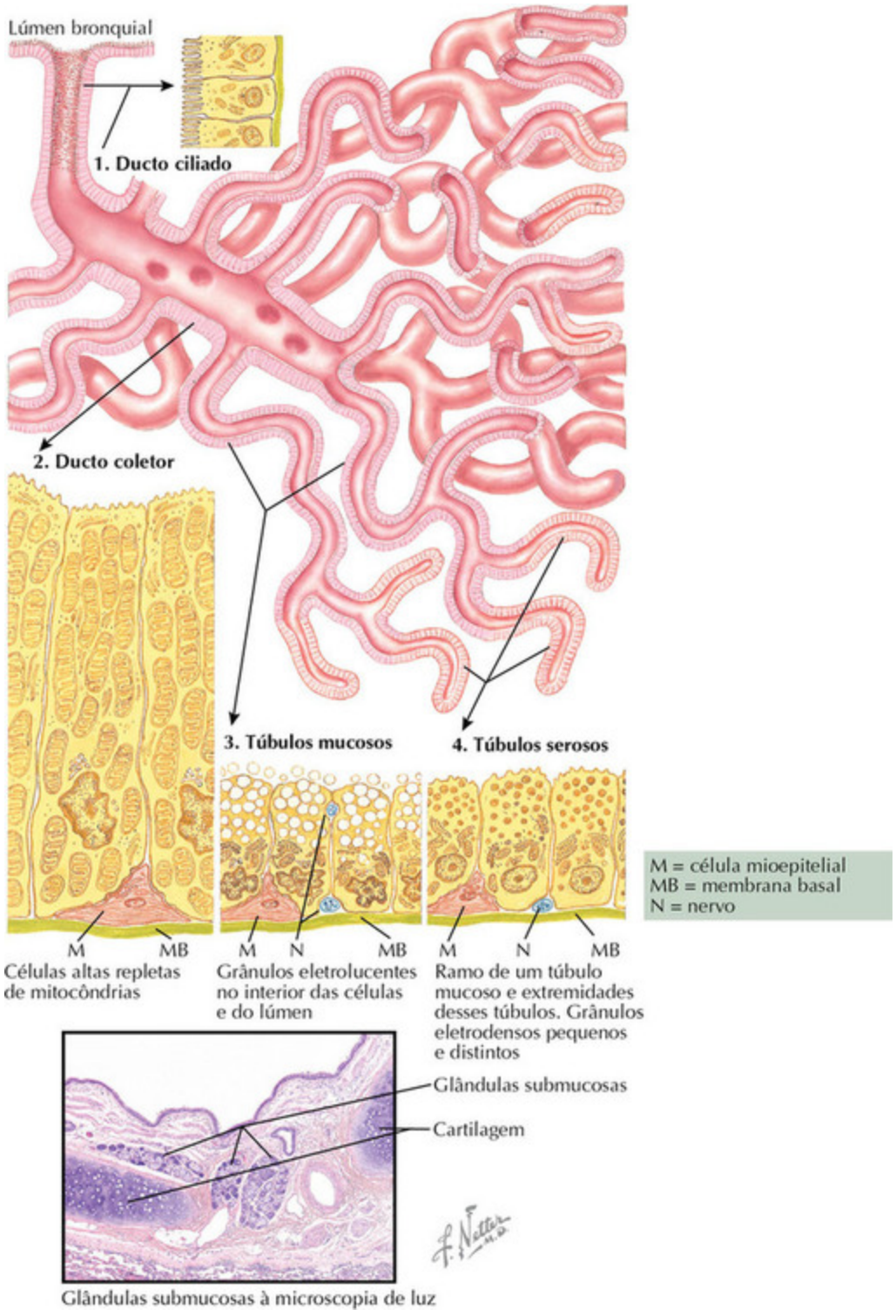


FIGURA 1-25

As glândulas submucosas das vias aéreas dos humanos são do tipo tubuloacinoso ramificado: *túbulo* refere-se à parte principal do túbulo

secretor, e *acinoso* refere-se à extremidade em fundo cego desse túbulo.

A reconstrução tridimensional da glândula revela suas várias zonas:

1. A origem da glândula é denominada *ducto ciliado* e é revestida pelo epitélio bronquial com sua população mista de células. A olho nu, a origem da glândula é vista como um orifício puntiforme no epitélio superficial do brônquio.
2. A segunda parte do ducto expande-se, formando o *ducto coletor*, e é revestida por um epitélio colunar cujas células se tornam eosinofílicas depois de coradas com hematoxilina e eosina. A análise ultraestrutural mostra que essas células estão repletas de mitocôndrias, assemelhando-se às células do ducto estriado da glândula salivar (exceto pela ausência das pregas de membrana responsáveis pelo aspecto estriado). O ducto coletor pode ter até 0,25mm de diâmetro e 1mm de comprimento. O trajeto do ducto é oblíquo em relação ao lúmen da via aérea e, por essa razão, o corte macroscópico habitual não engloba todo o comprimento do ducto. Em geral, é visto como um "ácino" aumentado composto de células sem grânulos de secreção.
3. De cada ducto coletor, surgem cerca de 13 túbulos que estão estreitamente entrelaçados e podem ramificar-se várias vezes. As células secretoras que revestem esses túbulos são de dois tipos: mucosas e serosas. As células mucosas revestem a parte central ou proximal de um túbulo, enquanto as células serosas revestem a parte distal. Das laterais dos túbulos mucosos, podem surgir evaginações ou túbulos colaterais curtos revestidos por células serosas. A porção periférica de um túbulo geralmente ramifica-se várias vezes, e as terminações em fundo cego são revestidas por células serosas.

O tecido glandular está em uma posição interna em relação à membrana basal. Além dos tipos celulares anteriormente descritos, é possível encontrar também: (1) células mioepiteliais; (2) células "claras"; e (3) fibras nervosas, que incluem fibras motoras. Do lado externo da membrana basal, há ricas redes vasculares e linfáticas e um plexo nervoso.

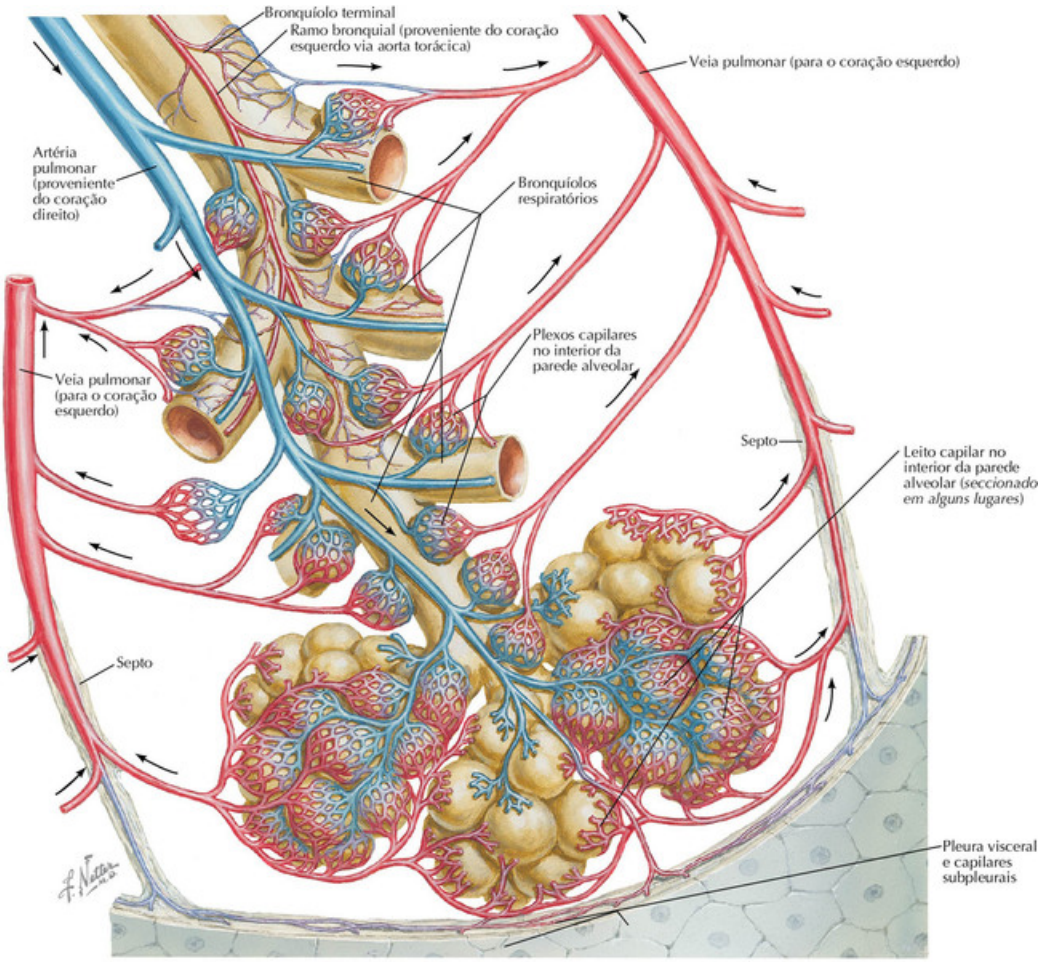
Nos cortes histológicos transversais, a glândula submucosa é vista como uma estrutura compacta. Em um brônquio principal de um adulto, a glândula tem cerca de 0,2mm de diâmetro ou menos de um terço da espessura da parede da via aérea (medido a partir da superfície luminal até a camada de cartilagem). Essa relação é similar em crianças e adultos e é

uniforme ao longo das vias aéreas em vários níveis da ramificação. A relação entre o tamanho da glândula e a espessura da parede (às vezes denominada *índice de Reid*) é útil para se avaliarem as anormalidades no tamanho da glândula, porque a hipertrofia glandular é uma característica distintiva de várias doenças inflamatórias das grandes vias aéreas.

Nos humanos, os grânulos de secreção das células mucosas e serosas contêm principalmente uma glicoproteína ácida – ácido siálico ou seu éster sulfato.

A concentração de orifícios de glândulas submucosas na traqueia é da ordem de um orifício glandular por mm^2. As glândulas tornam-se mais esparsas à medida que se aproximam da periferia do pulmão; a diminuição do número e da concentração é paralela à diminuição da quantidade de cartilagem na via aérea.

Circulação sanguínea intrapulmonar



As artérias pulmonares e seus ramos distribuem-se segmentarmente com os brônquios. As veias pulmonares e suas tributárias drenam de modo intersegmentar.

FIGURA 1-26

O pulmão humano é irrigado por dois sistemas arteriais denominados *pulmonar* e *bronquial*. Cada sistema origina-se de um lado diferente do coração. O sangue proveniente dos pulmões é drenado por dois sistemas venosos: o *pulmonar* e o *bronquial verdadeiro*. As veias pulmonares drenam sangue oxigenado proveniente das regiões irrigadas pela artéria pulmonar e sangue desoxigenado proveniente das vias aéreas que estão no interior do pulmão e que são irrigadas pelo ramo bronquial. As veias bronquiais verdadeiras drenam apenas a região peri-hilar, irrigada principalmente pelo ramo bronquial, e esse sangue é drenado para o sistema ázigo e para o átrio direito.

Artérias

Os *ramos bronquiais* têm origem na aorta e suprem o plexo capilar encontrado nas paredes das vias aéreas desde o hilo até o bronquíolo respiratório.

Os ramos da *artéria pulmonar* seguem as vias aéreas e seus ramos bronquiais acompanhantes no interior de uma única bainha de tecido conjuntivo denominada feixe *broncoarterial* ou *broncovascular*. A artéria pulmonar transforma-se em um leito capilar apenas quando alcança os alvéolos do bronquíolo respiratório. Essa artéria supre todos os capilares da parede alveolar, a qual constitui a superfície respiratória do pulmão.

Veias

Todo o sangue intrapulmonar drena para as veias pulmonares. As veias estão na periferia das unidades – ácino, lóbulo ou segmento. As veias recebem tributárias provenientes da rede capilar alveolar, da pleura e das vias aéreas.

Anastomose pré-capilar

A artéria pulmonar, os ramos arteriais bronquiais e, consequentemente, os lados direito e esquerdo do coração comunicam-se através do leito capilar da região do bronquíolo respiratório e do leito venoso intrapulmonar. Existem anastomoses artéria pulmonar-ramo bronquial nas paredes das vias aéreas maiores, mas normalmente estão fechadas. Elas se abrem quando o fluxo de sangue é interrompido em um dos sistemas e em certos estados mórbidos, como na malformação arteriovenosa pulmonar.

Ultraestrutura da unidade alveolocapilar

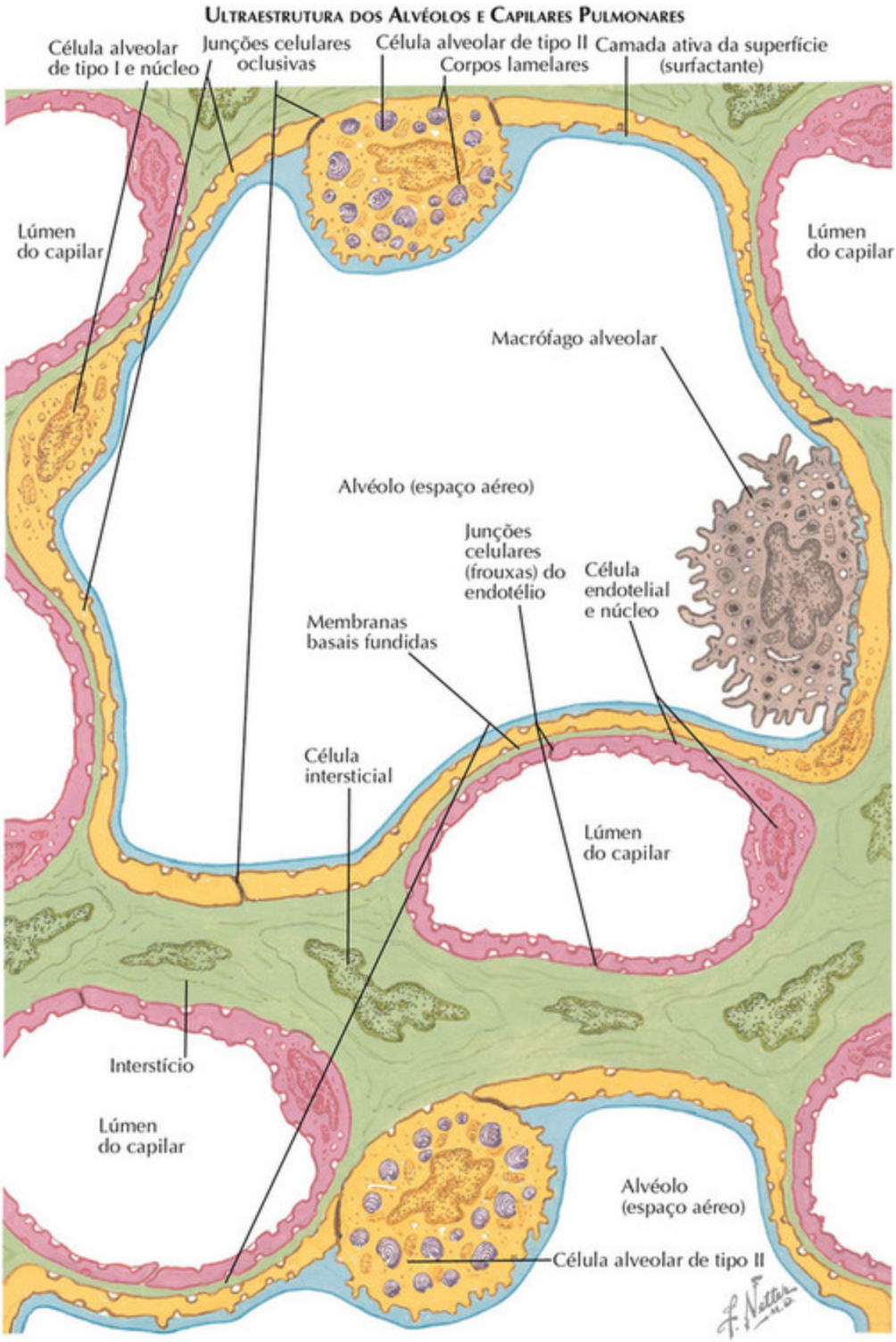


FIGURA 1-27

A composição celular da unidade alveolocapilar só foi identificada na era da microscopia eletrônica. Antes disso, acreditava-se que uma única

membrana separava o sangue do ar no nível do espaço aéreo terminal. Sabemos agora que mesmo a parte mais estreita da barreira entre o sangue e o ar é composta de pelo menos dois tipos de células (a célula epitelial alveolar de tipo I e a célula endotelial) e de material extracelular, ou seja, do revestimento surfactante da superfície alveolar, das membranas basais e da camada que cobre a superfície endotelial. Esta última é composta de mucopolissacarídios e proteoglicanas (ou glicocálice) que podem estar envolvidos na transdução de sinais, inclusive na mecanotransdução e na força de cisalhamento presente na superfície endotelial. A Figura 1-27 mostra parte de um espaço aéreo terminal e cortes transversais de capilares circundantes. Nos humanos, o diâmetro dos alvéolos varia de 100 a 300 μm. Os segmentos de capilares têm um diâmetro muito menor (10-14 μm) e podem estar separados uns dos outros por distâncias até menores. Cada alvéolo (há 300 milhões de alvéolos nos pulmões de um humano adulto) pode estar associado a até 1.000 segmentos de capilares.

A barreira celular existente entre o sangue e o ar apresenta uma enorme área de superfície para o ar de um lado e para o sangue do outro ($\sim 70 m^2$ para ambos os pulmões). Dada a escassez de organelas, é provável que as células desse local desempenhem papéis predominantemente passivos nos eventos fisiológicos e metabólicos envolvidos no manejo dos substratos transportados pelo ar e pelo sangue.

Células epiteliais de tipo I revestem 95% do alvéolo. O restante é revestido por células poligonais tipo II, maiores. Esses dois tipos de células formam uma camada epitelial completa e estão unidos por junções oclusivas. A camada de células que reveste os alvéolos é bastante impermeável a soluções que contêm sal, mas pouco se sabe sobre as atividades metabólicas específicas das células alveolares de tipo I. Evidências crescentes sugerem um papel mais importante na manutenção da homeostase alveolar que o previamente cogitado, evidenciado pela expressão de um grande número de proteínas, como a aquaporina (AQP-5), a T1α, os canais funcionais para íons, as caveolinas, os receptores de adenosina e os genes resistentes a múltiplas drogas. Há muito se sabe que as células de tipo II e as células endoteliais desempenham papéis ativos na função metabólica do pulmão ao produzir surfactante e ao processar substâncias vasoativas circulantes, respectivamente. Além disso, uma

pesquisa recente apontou papéis mais complexos para esses dois tipos de células.

Células alveolares e camada ativa da superfície

Conforme ilustrado na Figura 1-28, além de ser maior, a célula alveolar de tipo II distingue-se da célula alveolar de tipo I por ter projeções curtas e rombas na superfície alveolar livre e corpos de inclusão lamelares. As origens intracelulares dos corpos lamelares (CLs) e o mecanismo exato do transporte de lipídios para o interior deles não são bem conhecidos, embora a translocação de lipídios através da membrana do corpo lamelar (CL) seja facilitada pela subfamília ABCA de transportadores com cassete de ligação ao trifosfato. O CL contém o componente fosfolipídico do surfactante e dois pequenos peptídios hidrofóbicos – SP-B e SP-C – que são coliberados da célula de tipo II por um processo similar à exocitose. Há dois outros componentes do surfactante (as grandes proteínas hidrofílicas SP-A e SP-D) que são sintetizados e liberados independentemente dos CLs.

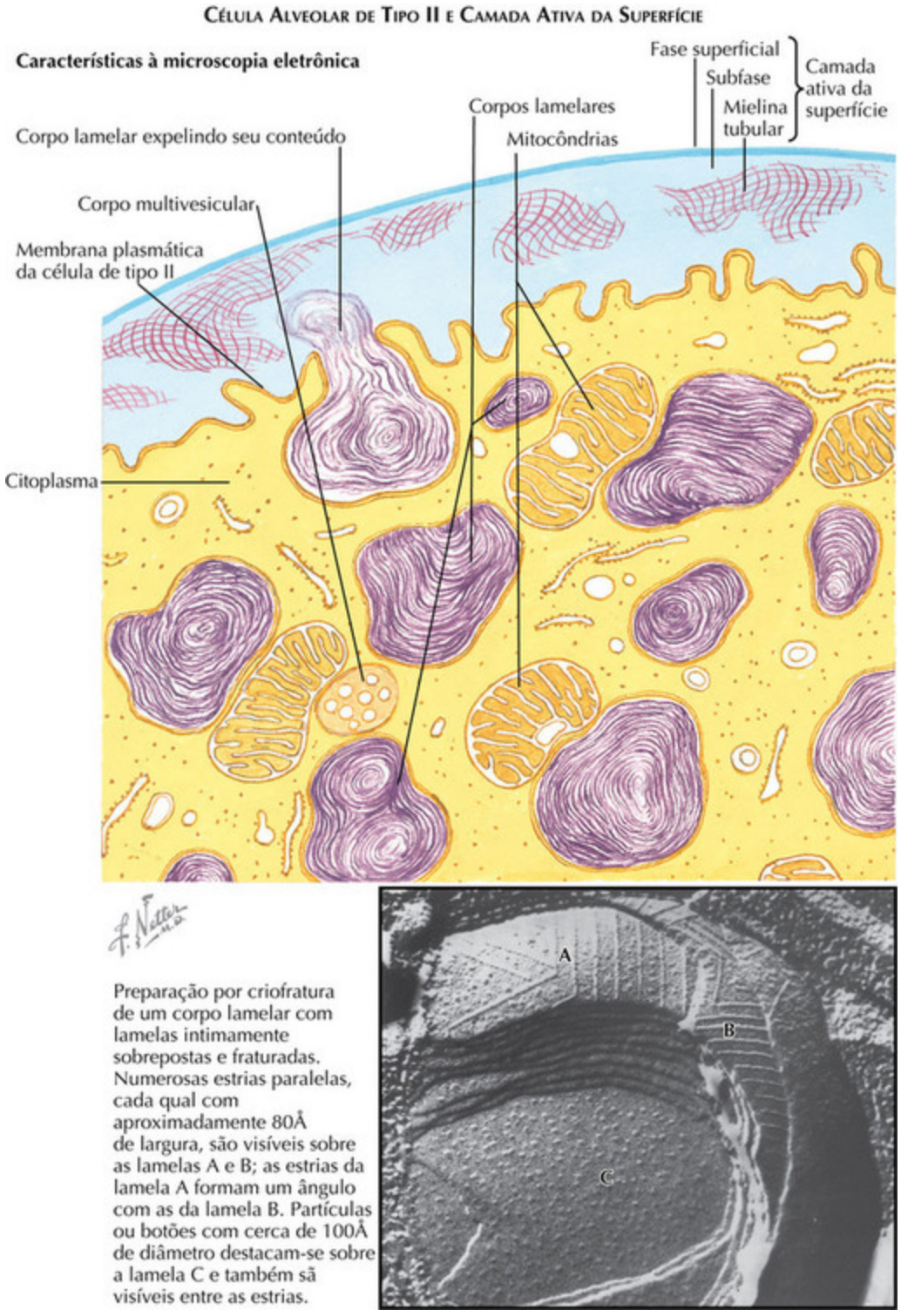


FIGURA 1-28

Depois de liberado para o espaço aéreo, o surfactante forma uma monocamada lipídica sobre a superfície alveolar, a qual reduz

significativamente a tensão superficial. Embora a produção, a liberação e a reutilização do surfactante sejam funções cruciais das células de tipo II, sabe-se agora que essas células têm muitas outras funções, que incluem a repopulação de células de tipo I, a depuração, o reparo, a migração para áreas lesadas do pulmão e a defesa do hospedeiro (inclusive a expressão de receptores *Toll-like*). As células de tipo II também secretam e respondem a uma variedade de citocinas e quimiocinas, e foi constatado que regulam a transmigração de monócitos através do epitélio.

Os *macrófagos alveolares* são células migratórias. Depois da fixação do tecido pulmonar para microscopia, essas células geralmente são vistas livres no espaço alveolar ou estão intimamente aderidas à superfície das células de tipo I. Os macrófagos alveolares são caracterizados por projeções citoplasmáticas irregulares e por um grande número de lisossomos, desempenhando importante papel nos mecanismos de defesa dos pulmões.

Com frequência, os componentes celulares da barreira sangue-ar consistem apenas em prolongamentos extremamente achatados de células endoteliais e de células alveolares de tipo I. Em outras regiões, a parede contém células musculares lisas, pericitos, fibroblastos e células mononucleares esparsas (inclusive plasmócitos). Nos humanos, as células musculares lisas são encontradas em torno da abertura do alvéolo. Pericitos incrustados na membrana basal são encontrados ao redor dos capilares dos alvéolos pulmonares, mas com menos frequência que nos capilares sistêmicos. Os pericitos caracterizam-se por ter processos citoplasmáticos finamente ramificados que aproximam as células endoteliais e uma rede de filamentos citoplasmáticos que corre ao longo da membrana perto do endotélio. Os pericitos podem ser distinguidos dos fibroblastos, porque estes últimos não estão presos a uma membrana basal.

Estrutura da célula endotelial

A Figura 1-29 mostra detalhes da ultraestrutura das células endoteliais dos capilares pulmonares. O endotélio é do tipo contínuo (não fenestrado) e, com frequência, suas células estão unidas por junções oclusivas. As células do epitélio alveolar e as células endoteliais dos capilares alveolares são excepcionalmente interativas e altamente codependentes quando do desenvolvimento dos pulmões. As características ultraestruturais da célula

endotelial dos capilares estão em concordância com os principais papéis desempenhados por essa célula, ou seja, ser uma barreira para líquidos e facilitar a transferência de gases. A porção mais espessa da célula está próxima do núcleo, e é o local onde está a maior parte das organelas citoplasmáticas, como as mitocôndrias, o complexo golgiense, o retículo endoplasmático granuloso, os corpos multivesiculares, os microtúbulos, os microfilamentos e os corpos de Weibel-Palade. Por outro lado, os prolongamentos mais delgados e mais periféricos dessas células são praticamente desprovidos de organelas e, em algumas regiões, podem ter apenas 0,1 μm de largura.

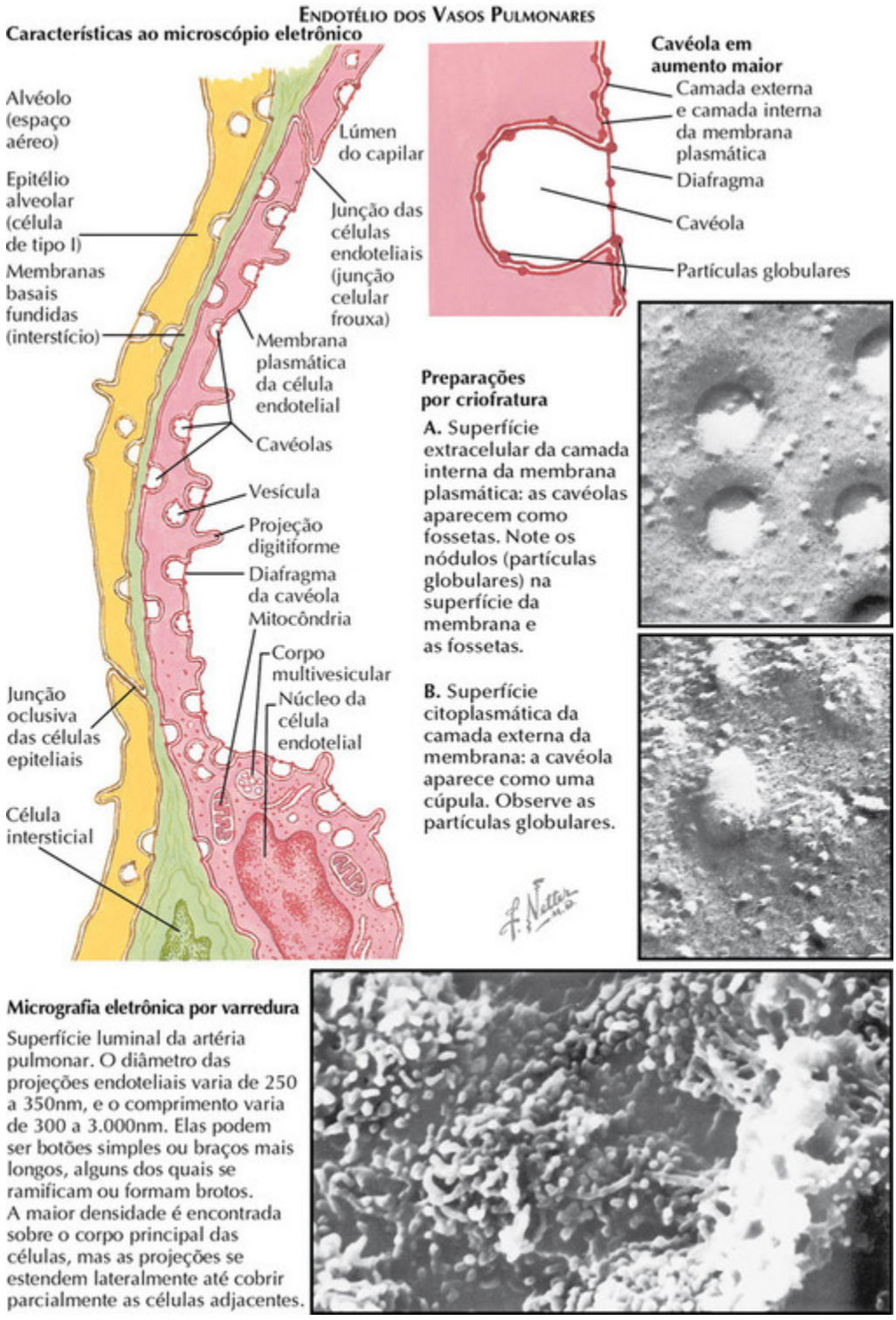


FIGURA 1-29

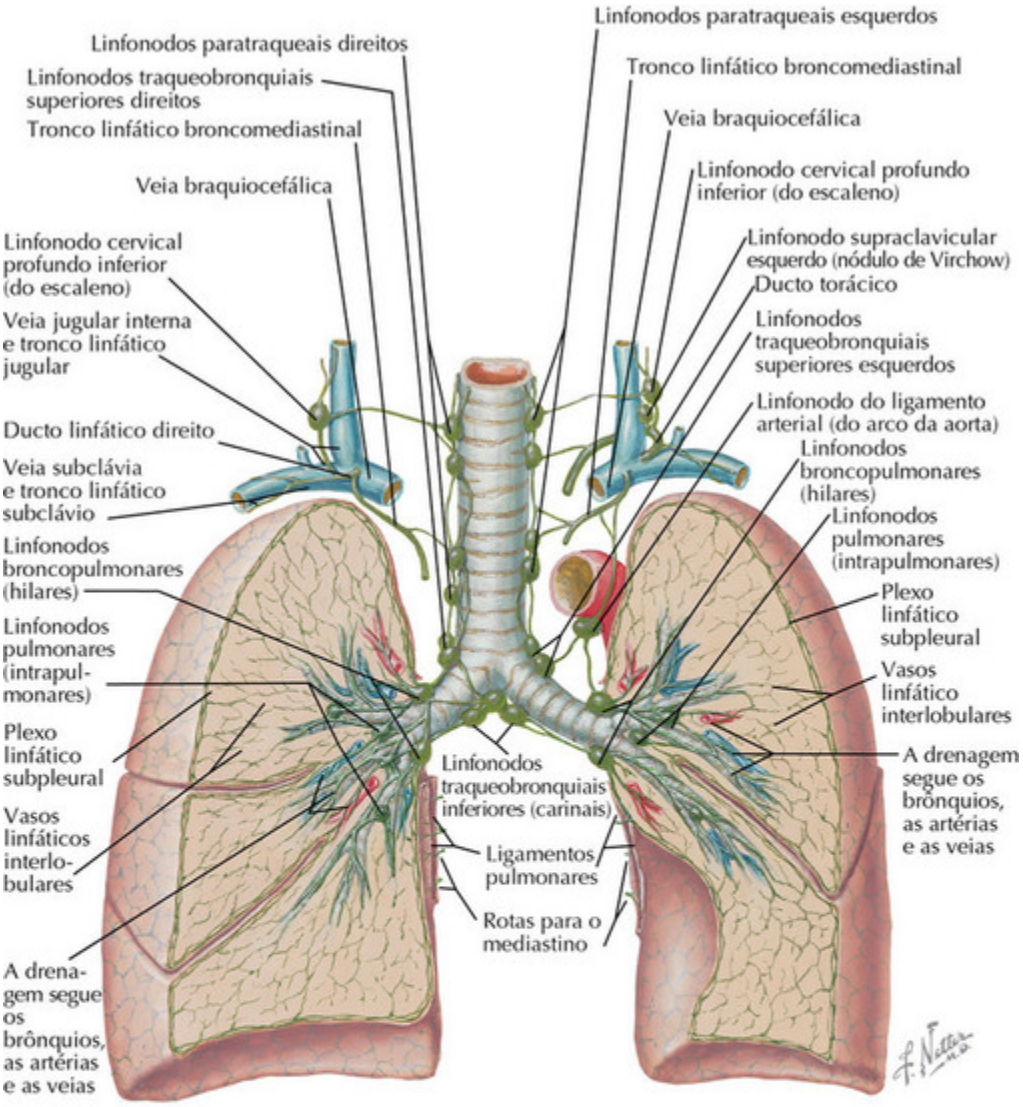
Um conjunto cada vez maior de evidências indica que o endotélio desempenha um grande número de papéis fisiológicos importantes no nível

alveolar, muitos dos quais parecem ser mediados pelas *cavéolas intracelulares*. As cavéolas são um subgrupo de balsas lipídicas da membrana que se apresentam como invaginações em forma de balão de vidro (de laboratório) da membrana plasmática. Quando a membrana da célula endotelial do capilar pulmonar é submetida a criofratura, as cavéolas aparecem como fossetas na superfície interna da fratura e como cúpulas na superfície externa da fratura. Partículas intramembranosas de cerca de 80 a 100Å de diâmetro estão espalhadas ao acaso em ambas as superfícies, exceto nas cavéolas, onde aparecem em anéis ou placas. Esses anéis correspondem à borda do "esqueleto" vista em cortes finos. As partículas intramembranosas também aparecem nas superfícies curvas da membrana da cavéola.

As cavéolas contêm as proteínas caveolinas, que atuam como centros organizadores para a transdução de sinais. As proteínas caveolinas têm extremidades citoplasmáticas amino e carboxiterminais, sítios de palmitoilação e um domínio *scaffolding* (um domínio estruturante) que facilita a interação com as moléculas de sinalização. As cavéolas estão envolvidas em uma grande variedade de eventos relacionados com o transporte celular, inclusive a transcitose e o tráfego do colesterol. Muitas das cavéolas intracelulares estão voltadas ao lúmen vascular, mas também são encontradas na superfície abluminal na forma de vesículas, aumentando muito a superfície do endotélio. O estoma luminal da cavéola é coberto por um diafragma delicado composto de uma única lamela (em contraste com a membrana plasmática das células endoteliais e com a membrana da própria cavéola) que ajuda a criar um microambiente especializado no interior da cavéola.

Além das cavéolas, a superfície da célula endotelial tem numerosas projeções digitiformes, que são mais bem visualizadas por meio da microscopia eletrônica de varredura. O tamanho (250-350nm de diâmetro; 300 a ≥ 3.000nm de comprimento) e a densidade das projeções são tais que podem impedir que os elementos figurados do sangue se aproximem da superfície endotelial e têm o efeito de orientar um fluxo em redemoinho de plasma ao longo das células. A função dessas projeções não é totalmente conhecida, mas elas aumentam muito a área da superfície celular que interage com os elementos solúveis do sangue.

Drenagem linfática dos pulmões e da pleura



Rotas de drenagem

Pulmão direito: Todos os lobos drenam para os linfonodos pulmonares e broncopulmonares (hilares), em seguida para os linfonodos traqueobronquiais inferiores (carinais), linfonodos traqueobronquiais superiores direitos e linfonodos paratraqueais direitos no caminho para a veia braquiocefálica via tronco linfático broncomediastinal e/ou linfonodo cervical profundo inferior (do escaleno).

Pulmão esquerdo: O lobo superior drena para os linfonodos pulmonares e broncopulmonares (hilares), linfonodos traqueobronquiais inferiores (carinais), linfonodos traqueobronquiais superiores esquerdos, linfonodos paratraqueais esquerdos e/ou linfonodo do ligamento arterial (do arco da aorta); em seguida, a linfa segue para a veia braquiocefálica via tronco broncomediastinal esquerdo e ducto torácico. O lobo inferior esquerdo também drena para os linfonodos pulmonares e broncopulmonares (hilares) e para os linfonodos traqueobronquiais inferiores (carinais) e, em seguida, principalmente para os linfonodos traqueobronquiais superiores direitos, de onde a linfa segue a mesma rota da linfa proveniente do pulmão direito.

FIGURA 1-30

A drenagem linfática dos pulmões desempenha papel crucial (1) na remoção do líquido intersticial em excesso e de matéria particulada (livre

ou no interior de macrófagos) depositada nos espaços aéreos e (2) no tráfego de linfócitos e na vigilância imune. Existem discrepâncias entre a terminologia da *Nômina Anatômica* adotada pelos anatomistas para as rotas linfáticas pulmonares e os termos habitual e convenientemente utilizados por clínicos, cirurgiões e radiologistas. Por essa razão, nas ilustrações, os termos de uso comum estão incluídos entre parênteses depois dos termos oficiais da *Nômina Anatômica*.

À medida que a linfa intrapulmonar vai-se aproximando do hilo, passa pelos seguintes linfonodos:

1. Linfonodos pulmonares (intrapulmonares), localizados principalmente nas bifurcações dos brônquios grandes.
2. Linfonodos broncopulmonares (hilares), situados no hilo pulmonar no local de entrada dos principais brônquios e vasos.
3. Linfonodos traqueobronquiais, que os anatomistas subdividem em dois grupos: um grupo *superior,* situado nos ângulos obtusos entre a traqueia e os brônquios, e um grupo *inferior* (carinal), situado abaixo ou na carina (i.e., na junção dos dois brônquios principais).
4. Grupo traqueal (paratraqueal), situado nas laterais e, em parte, na frente de toda a extensão da traqueia; às vezes, esses linfonodos são subdivididos em linfonodos traqueais (paratraqueais) *inferiores* e em um grupo *superior* de acordo com suas posições relativas.
5. Linfonodos cervicais profundos inferiores (do escaleno), situados na parte inferior da veia jugular interna, geralmente sob o músculo escaleno anterior.
6. Linfonodos do arco da aorta, situados sob o arco desse grande vaso.

Começando do centro, os principais canais linfáticos do lado *direito* são (1) o tronco linfático broncomediastinal, que coleta linfa do mediastino, e (2) o tronco linfático jugular. Este último normalmente se une (3) ao tronco linfático subclávio, formando o ducto linfático direito, que, por sua vez, se une à origem da veia braquiocefálica direita. No entanto, em alguns casos, esses três canais linfáticos principais se unem à veia braquiocefálica de modo independente. Do lado *esquerdo,* o ducto torácico faz uma curva passando por trás da veia jugular interna e entra na veia braquiocefálica esquerda na junção da veia subclávia com a veia jugular interna. Pode haver ou não um tronco linfático broncomediastinal direito separado; quando

presente, ele pode unir-se ao ducto torácico ou entrar na veia braquiocefálica de modo independente.

Dentro do pulmão, os plexos linfáticos cursam como duas arcadas separadas, uma ao longo da bainha broncovascular (começando no nível do bronquíolo respiratório) e outra ao longo das veias pulmonares, cursando através dos planos interlobulares, dos septos de tecido conjuntivo e da pleura. Nos brônquios, os canais linfáticos finos da submucosa comunicam-se com os vasos linfáticos muito maiores da adventícia. A partir desse ponto, a linfa é coletada pelos linfáticos interlobulares. As vias linfáticas bronquiais comunicam-se com os vasos linfáticos situados ao longo das artérias pulmonares acompanhantes. As veias pulmonares que estão na extremidade distal das unidades respiratórias – seja o ácino, o lóbulo ou o segmento – são circundadas por tecido conjuntivo e têm plexos linfáticos em suas paredes. Elas estão separadas dos brônquios e das artérias, mas pelo menos no centro, há canais linfáticos comunicantes que conectam os vários sistemas linfáticos, formando uma fina rede embaixo da pleura, sobre a superfície dos pulmões e das fissuras interlobares.

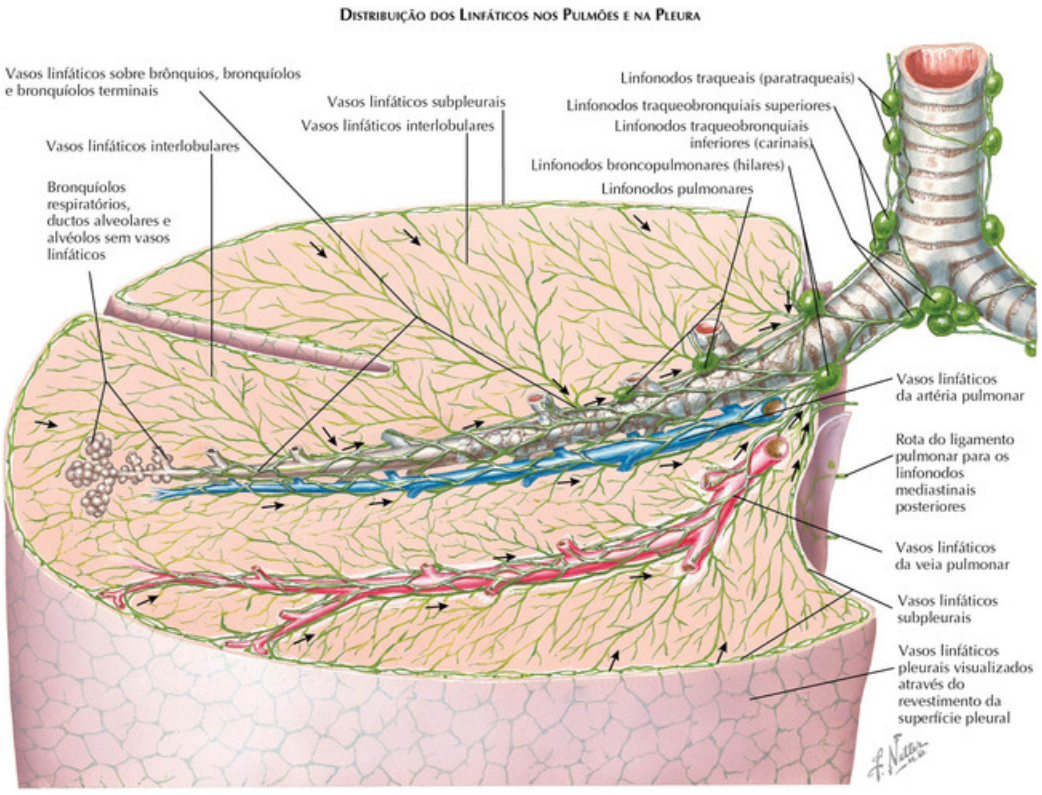


FIGURA 1-31

No passado, acreditava-se que essa rede drenava todo o seu conteúdo para os linfonodos hilares, mas se constatou que ela se comunica com os canais arteriais e venosos e também com os plexos interlobulares. Apenas a parte da drenagem pleural situada perto do hilo supre os linfonodos hilares. Os vasos linfáticos interlobulares drenam para os plexos bronquial, arterial e venoso e para os linfonodos pulmonares e broncopulmonares.

Quase toda a linfa proveniente dos pulmões alcança no final os linfonodos broncopulmonares (hilares), passando ou não por linfonodos pulmonares em seu caminho. Parte da linfa pode desviar do hilo e ir diretamente para os linfonodos traqueobronquiais. No pulmão *direito*, a drenagem proveniente do grupo broncopulmonar (hilar) segue para os linfonodos traqueobronquiais superior e inferior (carinais) e para os linfonodos traqueais (paratraqueais) direitos. De lá, a linfa segue pelo tronco broncomediastinal até a veia braquiocefálica direita, ou via linfonodos cervicais profundos inferiores (do escaleno) para a mesma veia, ou ainda por esses dois canais. No lado *esquerdo*, o trajeto é um pouco diferente. Lá, a maior parte ou toda a drenagem proveniente do lobo

superior, depois de passar pelos linfonodos broncopulmonares (hilares), segue pelos linfonodos traqueobronquiais e traqueais (paratraqueais), pelo tronco broncomediastinal, pelos linfonodos do escaleno e pelo ducto torácico até a veia braquiocefálica ou segue pelos linfonodos do arco da aorta até a mesma veia. A linfa proveniente do lobo *inferior esquerdo* e, em geral, da língula flui para a direita, depois de passar pelos linfonodos broncopulmonares (hilares), e segue principalmente para os linfonodos traqueobronquiais inferiores (carinais). Em seguida, a linfa segue o mesmo trajeto da linfa proveniente do pulmão direito, ou seja, pelos linfonodos traqueais (paratraqueais) direitos – um ponto importante em algumas doenças, especialmente nos tumores do lobo inferior esquerdo.

Vários fatores podem desviar a linfa dessas principais vias de drenagem linfática. Os vasos linfáticos pulmonares contêm muitas valvas que normalmente direcionam o fluxo para o hilo. No entanto, a presença de obstruções em partes desse sistema pode causar efeito retrógrado, com incompetência das valvas, reversão do fluxo e abertura de canais colaterais. Vale destacar que, no edema de pulmão, os vasos linfáticos pulmonares estão bastante distendidos (Fig. 4-127).

Parte da linfa pode deixar os pulmões por vasos linfáticos que emergem nos ligamentos pulmonares e seguem para os linfonodos mediastinais posteriores. O livro do Nagaishi afirma que parte da drenagem pulmonar pode alcançar linfonodos intra-abdominais, embora não haja descrição de uma rota específica. Por fim, é provável que existam conexões cruzadas entre os linfonodos traqueais (paratraqueais) direitos e esquerdos, uma situação que também pode alterar as vias de drenagem.

Clinicamente, as posições dos linfonodos são descritas pela classificação dos linfonodos regionais para o estadiamento do câncer de pulmão, conforme detalhado na Figura 4-49. Essa classificação, baseada e validada na anatomia, possibilita o mapeamento uniforme dos linfonodos utilizado no estadiamento do câncer de pulmão.

Imunologia pulmonar: linfócitos, mastócitos, eosinófilos e neutrófilos

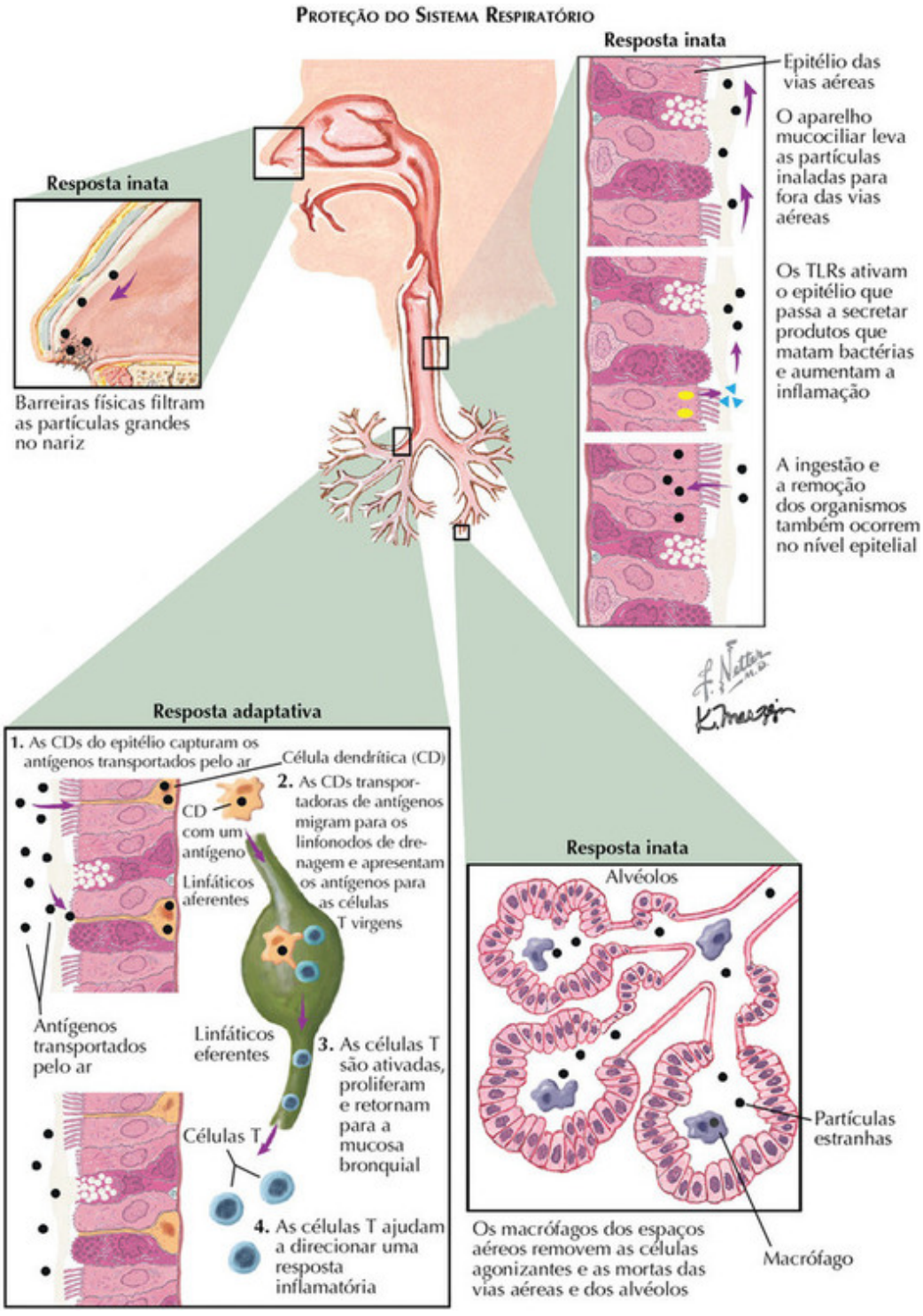


FIGURA 1-32

O sistema respiratório entra em contato íntimo com o ambiente por meio da inalação de grandes volumes de ar todos os dias (~10.000L). Proteger o sistema respiratório de patógenos e toxinas e, ao mesmo tempo, evitar uma

inflamação desnecessária quando proteínas inofensivas são inaladas são tarefas desafiadoras. Barreiras físicas como a filtração do ar pelo nariz e pelas vias aéreas superiores e o aparelho mucociliar, que conduz as partículas, os organismos e as células inalados para a faringe, onde podem ser deglutidos, constituem-se na primeira linha de defesa. A ingestão de organismos e de material particulado por macrófagos que residem no interior dos pulmões corresponde a outra linha de defesa importante. A ingestão de partículas de sílica ou de fibras de asbesto por macrófagos pode prejudicar a remoção dessas partículas e levar à persistência da inflamação e, por fim, à lesão do tecido pulmonar.

As células epiteliais das vias aéreas têm a capacidade de ingerir bactérias e têm, em sua superfície, diversos tipos de receptores, como os receptores *Toll-like* (TLRs), que podem ativar o epitélio exposto a produtos bacterianos ou virais (p. ex., DNA, RNA, lipopolissacarídios). O epitélio ativado secreta moléculas quimiotáticas que atraem neutrófilos, eosinófilos e linfócitos, dependendo da necessidade. As citocinas secretadas pelo epitélio também podem estimular a inflamação. As defensinas são proteínas secretadas pelas células epiteliais que podem ligar-se à membrana celular microbiana e formar poros que ajudam a eliminar esses organismos. As células epiteliais também produzem proteínas surfactantes que podem ajudar na eliminação dos organismos patogênicos.

As respostas imunes adaptativas a organismos patogênicos e a proteínas estranhas envolvem diferentes populações de linfócitos. Os linfócitos intraepiteliais são geralmente células T CD8+, que ocupam posições estratégicas para exercer efeitos citotóxicos sobre as células epiteliais infectadas. Na verdade, as células epiteliais são o principal alvo de diversos tipos de vírus respiratórios, como o rinovírus e o adenovírus. Depois de infectadas, essas células podem apresentar em sua superfície um antígeno que leva à ativação de células T CD8+ e, consequentemente, à morte celular por meio da liberação das enzimas perforina e granzima ou de interações do tipo ligante do Fas-Fas. No entanto, o vírus do resfriado comum – o rinovírus – infecta células epiteliais sem induzir a morte dessas células, mas provoca inflamação. Outros vírus que têm como alvo o epitélio das vias aéreas, como o vírus sincicial respiratório (RSV, *respiratory syncytial virus*), podem causar uma inflamação grave nas pequenas vias aéreas dos bebês. Tanto o rinovírus quanto o RSV estão associados a crises de asma.

Sob o epitélio, há uma rede de células dendríticas. Essas células grandes têm projeções que passam entre as células epiteliais até alcançar o lúmen das vias aéreas e podem captar substâncias antigênicas estranhas. Depois da ingestão de uma proteína estranha, essas células migram para linfonodos regionais, onde apresentam um fragmento antigênico da proteína estranha a células T CD4+ que têm um receptor de célula T (TCR) com alta afinidade pelo peptídio antigênico. A subsequente reação da célula T pode levar à expansão clonal dessas células e à sua diferenciação em um dos vários subgrupos de células CD4+. Essas células voltam a circular e podem alojar-se no local de origem da célula dendrítica, onde podem agora produzir citocinas que desempenham um papel importante no controle do tipo de inflamação. Enquanto as células de tipo Th1 estão associadas às reações de hipersensibilidade do tipo retardado, as células Th2 podem levar a uma inflamação alérgica rica em eosinófilos típica, à síntese de imunoglobulina E (IgE), à diferenciação das células mucosas e à hiper-responsividade das vias aéreas. Essas são as características da asma alérgica. A cobertura dos mastócitos das vias aéreas, que são recrutados depois da exposição aos aeroalérgenos, com IgE torna essas células suscetíveis à ativação por alérgenos. Ocorre a liberação de histamina, fatores de crescimento e citocinas, e a síntese *de novo* de leucotrienos e prostaglandinas contribui para a broncoconstrição e a inflamação. Muitas vezes, a broncoconstrição é bifásica; ocorre uma resposta inicial após alguns minutos que desaparece em 1 ou 2 horas, e ocorre uma onda secundária de estreitamento das vias aéreas denominada *resposta tardia* após várias horas. Essa última reação também é dependente das células T.

Há outros subgrupos de células T que têm importância no controle da inflamação e da defesa do hospedeiro. Células T reguladoras podem impedir ou limitar a inflamação, ou participar do término desse processo. Outros subgrupos de células T recém-descritos, como as células Th17, estão associados à inflamação que exibe um componente neutrofílico intenso, e essas células podem estar implicadas em formas mais graves de asma. As células T que transportam um TCR diferente, o γδ TCR, têm importância na defesa do hospedeiro contra certos agentes infecciosos, que incluem o *Mycobacterium tuberculosis* e o *Pneumocystis jiroveci*. As células NK (*natural killer*) e as células *i*NKT (células T NK com TCR invariante) participam das respostas imunológicas. As células NK são necessárias para

a proteção contra infecções virais graves, contra a *Bordetella pertussis* e contra o *Mycobacterium tuberculosis*.

Desenvolvimento do sistema respiratório inferior

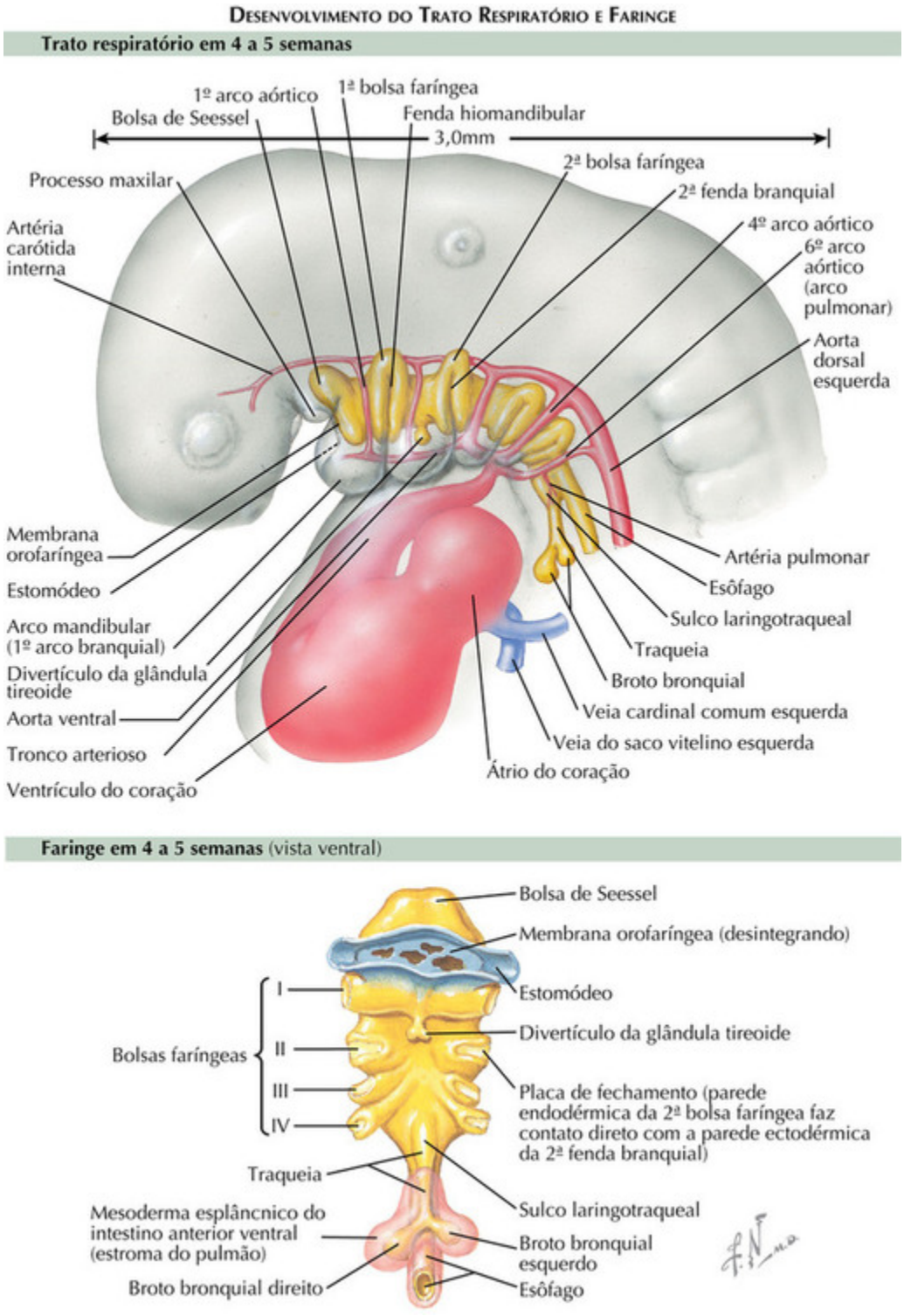


FIGURA 1-33

Em humanos, o desenvolvimento do sistema respiratório é uma demonstração interessante de ontogenia recapitulando a filogenia. A

embriologia do sistema segue os estágios evolutivos dos ancestrais dos seres humanos desde os peixes, anfíbios, répteis até os mamíferos. Na mudança de um ambiente aquoso para um aeróbico terrestre, muitas estruturas básicas foram modificadas, mas algumas estruturas foram conservadas, e outras se tornaram estruturas não respiratórias. Ao mesmo tempo, estruturas respiratórias inteiramente novas evoluíram. O órgão olfativo da forma aquosa foi incorporado ao sistema respiratório das formas terrestres, e o mecanismo do esfíncter da bexiga natatória do peixe tornou-se a laringe dos respiradores de ar, que também assumiu a função fonatória. Em contraste, a parte do sistema respiratório envolvida nas trocas gasosas, vital para a vida, essencialmente não sofreu nenhuma alteração durante a evolução dos vertebrados. A troca de oxigênio e dióxido de carbono entre o ambiente externo e a circulação da corrente sanguínea ocorre através do epitélio úmido tanto em brânquias como em pulmões.

O sistema respiratório dos humanos é diferente de outros sistemas do corpo, pois não é operacional até o nascimento. Portanto, o desenvolvimento do sistema respiratório pré-natal é geneticamente determinado, independente das exigências funcionais do crescimento do embrião e do feto. O desenvolvimento fisiológico do sistema é principalmente uma preparação para a ação instantânea no momento do nascimento, uma façanha inigualável em qualquer outro sistema. Quando o feto passa do ambiente aquático uterino, os parcialmente colapsados pulmões cheios de líquido funcionam imediatamente de forma eficiente, a fim de sustentar a vida. A principal causa de morte perinatal em recém-nascidos humanos é a falha do sistema respiratório em funcionar a contento. Na maioria das mortes perinatais, todos os outros sistemas do corpo estão funcionando normalmente.

Tubo respiratório primitivo

Durante a quarta semana de gestação, a primeira indicação da futura árvore respiratória é um sulco que corre longitudinalmente no assoalho da faringe, caudal às bolsas faríngeas. Do lado de fora, esse sulco laringotraqueal aparece como uma crista. Essa crista cresce caudalmente para formar um tubo, o broto traqueal, e a parte cranial e superior do tubo torna-se a laringe.

A parte caudal, futura traqueia, desenvolve dois botões em sua extremidade distal, os brotos bronquiais (Fig. 1-33).

Traqueia

Como a traqueia se alonga anterior e paralelamente ao esôfago, os brotos bronquiais são carregados cada vez mais para a parte caudal no corpo, até atingirem sua posição definitiva no tórax. No período de crescimento, as células mesenquimais do mesoderma esplâncnico cercam o tubo traqueal do endoderma e dão origem ao tecido conjuntivo, músculo liso e cartilagem da parede traqueal. Durante a oitava semana de gestação, surgem os rudimentos das 16 a 20 cartilagens traqueais em forma de C (Fig. 1-36). Esses rudimentos mesenquimais se transformam em cartilagens na direção cranial para caudal até a 10 semana. Somente o revestimento epitelial e as glândulas da traqueia são derivados do endoderma. O revestimento começa a ficar ciliado em 10 semanas, com o batimento ciliar em direção à laringe. Por volta de 12 semanas, as glândulas mucosas começam a aparecer na direção craniocaudal. Todas as principais características microscópicas são reconhecíveis até o final do quinto mês. A traqueia infantil difere significativamente da forma adulta, pois é curta e estreita e possui uma laringe relativamente grande. Essas diferenças de tamanho continuam por vários meses após o nascimento.

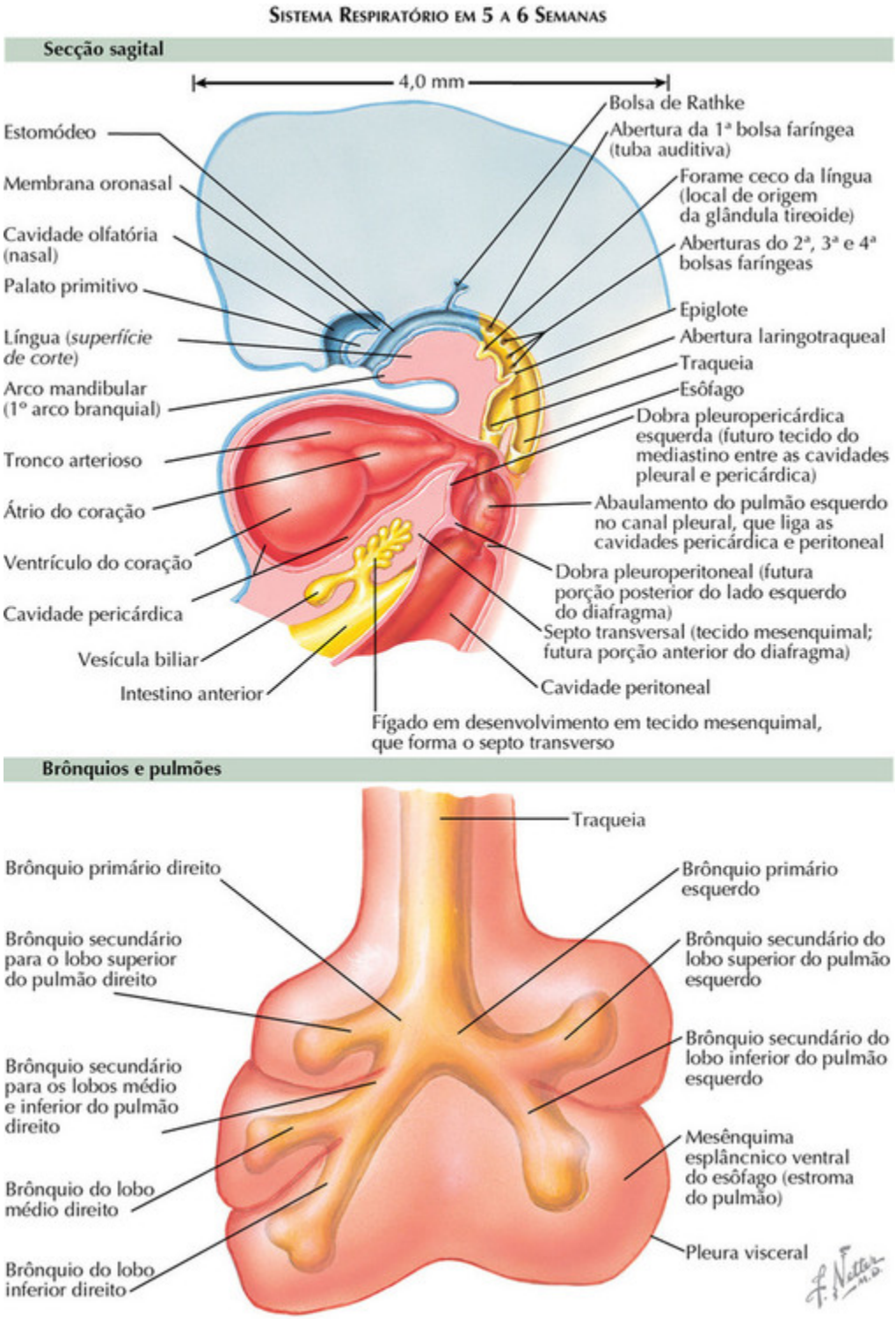


FIGURA 1-34

Brônquios

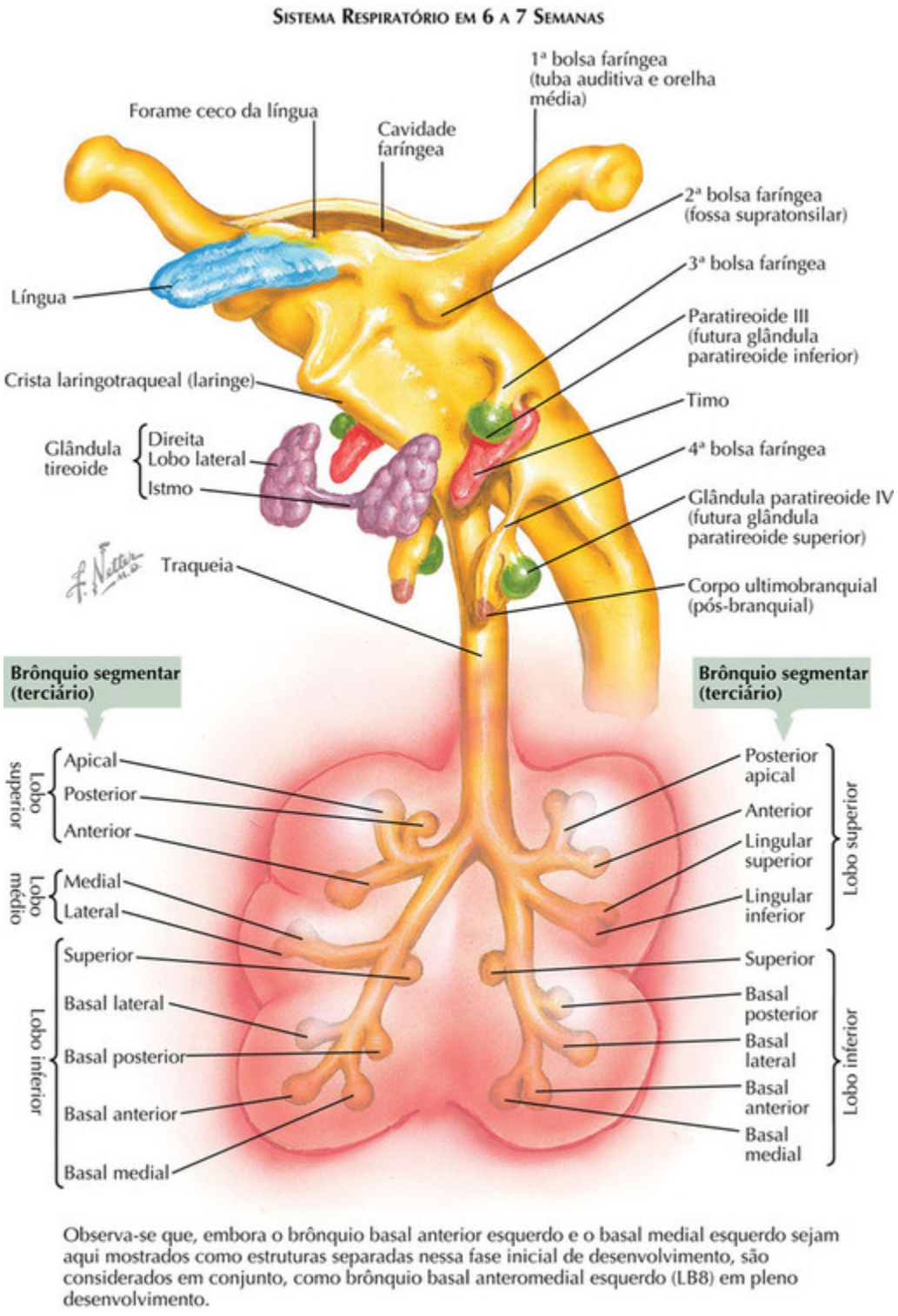
Os brotos bronquiais da traqueia tornam-se os dois brônquios principais. Assim que o brônquio direito aparece, é um pouco maior do que o esquerdo e tende a uma orientação mais vertical (Figs. 1-33 e 1-36). Essas diferenças tornam-se mais pronunciadas até o brônquio definitivo, o que explica o fato de corpos estranhos entrarem no brônquio principal direito com muito mais frequência do que no esquerdo.

Durante a quinta semana, cada brônquio principal dá origem a dois brotos bronquiais. Esses brotos se desenvolvem em ramos secundários que formarão os futuros lobos: superior, médio e inferior no lado direito e os lobos superior e inferior no lado esquerdo (Fig. 1-34). Na sétima semana, aparecem os ramos terciários (Fig. 1-35), sendo 10 no pulmão direito e nove no esquerdo. Esses ramos terciários irão suprir os segmentos broncopulmonares clinicamente importantes, que ficam separados entre si por um tênue septo de tecido conjuntivo (Fig. 1-36). O tênue tecido conjuntivo que envolve cada segmento delineia uma unidade respiratória separada do pulmão, mas alguma ventilação colateral ocorre entre os segmentos. Um ramo da artéria pulmonar acompanha cada brônquio segmentar, suprindo de sangue cada segmento broncopulmonar. Mais uma vez, alguma circulação colateral ocorre por todo o segmento. As veias pulmonares não acompanham os brônquios segmentares e as artérias, correndo principalmente através da substância do pulmão entre os segmentos, como fazem os vasos linfáticos.

A ramificação dos brônquios segmentares prossegue até que, por volta do sexto mês, cerca de 17 ordens de ramificações tenham sido formadas. Ramificações adicionais continuam após o nascimento e até a puberdade, quando cerca de 24 ordens de ramificações são estabelecidas. Com o surgimento de todo o complemento de ramificações, nenhuma formação ocorrerá para substituir qualquer perda por trauma ou doença. O pulmão maduro modifica-se, para todos os ramos perdidos, alargando os segmentos funcionais remanescentes, que, em seguida, fazem mais trabalho (hiperinflação compensatória).

Cartilagem, músculo liso e tecido conjuntivo

A cartilagem está presente nos brônquios principais por volta da 10 semana e, nos brônquios segmentares, na 12 semana.



Observa-se que, embora o brônquio basal anterior esquerdo e o basal medial esquerdo sejam aqui mostrados como estruturas separadas nessa fase inicial de desenvolvimento, são considerados em conjunto, como brônquio basal anteromedial esquerdo (LB8) em pleno desenvolvimento.

FIGURA 1-35

Os cílios aparecem no revestimento dos brônquios principais na 12ª semana e, nos brônquios segmentares, na 13ª semana. No nascimento, o

epitélio ciliado estende-se para os bronquíolos terminais.

Glândulas mucosas aparecem nos brônquios na 13ª semana e produzem ativamente muco na 14ª semana. Na 28ª semana, sete oitavos do número potencial de glândulas mucosas adultas estão presentes nos tubos respiratórios.

No terceiro mês de gestação, as células musculares lisas diferenciam-se para formar a parede posterior da traqueia e do brônquio principal extrapulmonar, que não desenvolvem cartilagem. As células musculares lisas formam feixes dispostos oblíqua e circularmente em torno dos bronquíolos, incluindo os bronquíolos terminais, que não possuem cartilagem. O músculo liso que se estende aos ductos alveolares atua como um esfíncter. Em uma reação alérgica, como a asma brônquica, o espasmo do músculo liso aumenta a resistência das vias aéreas. Eleva-se a tensão de superfície no terminal das vias aéreas, que contém um grande acúmulo de muco, reduzindo o diâmetro bronquiolar durante a expiração. Em geral, indivíduos com asma podem inspirar adequadamente porque a inspiração ocorre pela contração poderosa dos músculos, aumentando e alongando os músculos da árvore brônquica. Mas esses indivíduos têm grande dificuldade para exalar, pois, em geral, a expiração resulta do recuo passivo da esticada parede torácica e dos pulmões. Para superar o aumento da resistência das vias aéreas de um ataque asmático, os músculos da parede abdominal anterior devem ser contraídos e estabilizados, o que permite que o diafragma empurre com mais força e leve o ar para fora dos pulmões com esforço máximo.

A inervação autonômica dos pulmões não é extensa; todos os efeitos da inervação simpática e parassimpática são leves. A estimulação parassimpática pode causar contração moderada dos músculos lisos dos bronquíolos e talvez alguma dilatação dos vasos sanguíneos. Em contraste, a estimulação simpática pode dilatar levemente os bronquíolos e provocar uma leve constrição dos vasos. Portanto, os fármacos simpaticomiméticos podem ser úteis em inibir a contração espasmódica do músculo liso respiratório do bronquíolo durante um ataque asmático.

Cavidades pleurais

As cavidades pericárdica, pleural e peritoneal desenvolvem-se como subdivisões de duas cavidades celômicas primitivas que se prolongam ao longo do embrião. Em geral, cada uma é apenas um espaço potencial com revestimento seroso que produz uma secreção viscosa. Em geral, isso reduz o atrito das superfícies opostas quando deslizam umas sobre as outras. Depois de um trauma ou de outras formas patológicas, as cavidades podem produzir espaços reais contendo exsudato, ar ou sangue.

Durante a segunda semana de vida, as duas cavidades celômicas na região do coração em desenvolvimento se fundem em um único celoma pericárdico. Enquanto a cavidade pericárdica se estabelece, está em comunicação aberta, caudalmente em cada lado, com o ainda primitivo celoma da futura região abdominal do embrião. A definição do celoma pericárdico desse celoma primitivo começa com o estabelecimento de uma lâmina de mesênquima, o septo transverso, no qual se desenvolve o fígado (Fig. 1-34). Esse septo transverso cresce a partir da parede do corpo anterior em direção à parede do corpo dorsal ou posterior, tornando-se parte do diafragma. Os canais de comunicação entre o celoma pericárdico e as duas cavidades celômicas primitivas persistem para se tornar os canais pleurais.

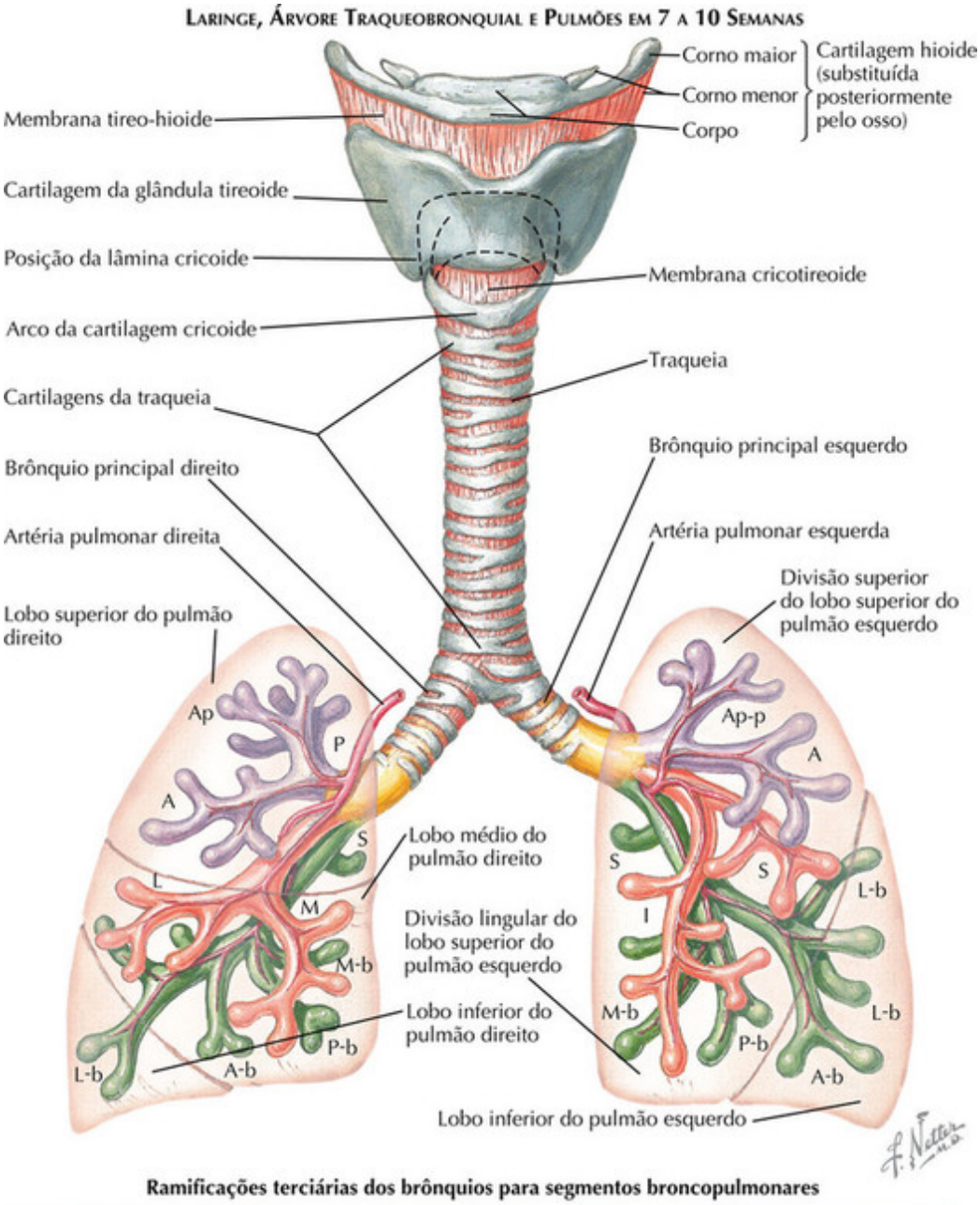


FIGURA 1-36

Canais Pleurais

No estágio de peixe da evolução dos vertebrados, o septo transverso separa completamente as cavidades pericárdica e peritoneal. Considerando que, em peixes pulmonados, o ar da bexiga projeta-se diretamente em um espaço pleuroperitoneal comum, em anfíbios e répteis os pulmões são encontrados em um espaço similar, caudal em relação cavidade pericárdica. Em humanos, anfíbios e répteis, o estágio evolutivo do desenvolvimento do pulmão ocorre quando o crescimento dos pulmões projeta o ar dentro dos canais pleurais. Cada cavidade pleural torna-se, assim, isolada pelo crescimento das dobras pleuropericárdica e pleuroperitoneal. Estes, por sua vez, tornam-se associados ao septo transverso (ver posteriormente).

Dobras Pleuropericárdicas e Pleuroperitoneais

As dobras pleuropericárdicas orientadas verticalmente surgem de cada lado das paredes do corpo, onde as veias cardinais comuns giram ao redor para entrar no seio venoso, que, posteriormente, se torna o átrio esquerdo. Essas dobras da parede do corpo se sobressaem nos canais pleurais entre os pulmões e o coração (Figs. 1-34 e 1-38). Quando as bordas livres das dobras pleuropericárdicas se fundem na linha média do tecido mesenquimal, na base do coração, separam-se por completo, o que, então, forma a cavidade pericárdica do celoma pleuroperitoneal (Fig. 1-38). Nesse momento, o último espaço contém os pulmões, assim como as vísceras abdominais e pélvicas.

As dobras pleuroperitoneais são dois sulcos horizontalmente orientados na parede dorsolateral do corpo, onde as veias cardinais comuns se situam (Fig. 1-34). Cada dobra cresce anterior e medialmente para se fundir com o septo transverso e com o tecido mesenquimal em torno da aorta, do esôfago e da veia cava inferior. Os dois canais pleurais são, então, separados da cavidade peritoneal, e a formação das cavidades pleurais e do diafragma se conclui (Figs. 1-37 e 1-39).

Diafragma

Nos peixes, anfíbios, répteis e aves, não existe diafragma. Nos mamíferos, é o principal músculo respiratório. Embora existam numerosos músculos respiratórios acessórios, eles não podem suportar a vida em um grau normal

sem o funcionamento do diafragma. Os répteis têm um mecanismo respiratório muscular duplo: a ação dos músculos do tronco cria uma pressão negativa, e o assoalho da boca empurra o ar para os pulmões sob uma pressão positiva. A ação reptiliana dos músculos do assoalho da boca é também o principal mecanismo respiratório muscular nos anfíbios (“respiração do sapo”).

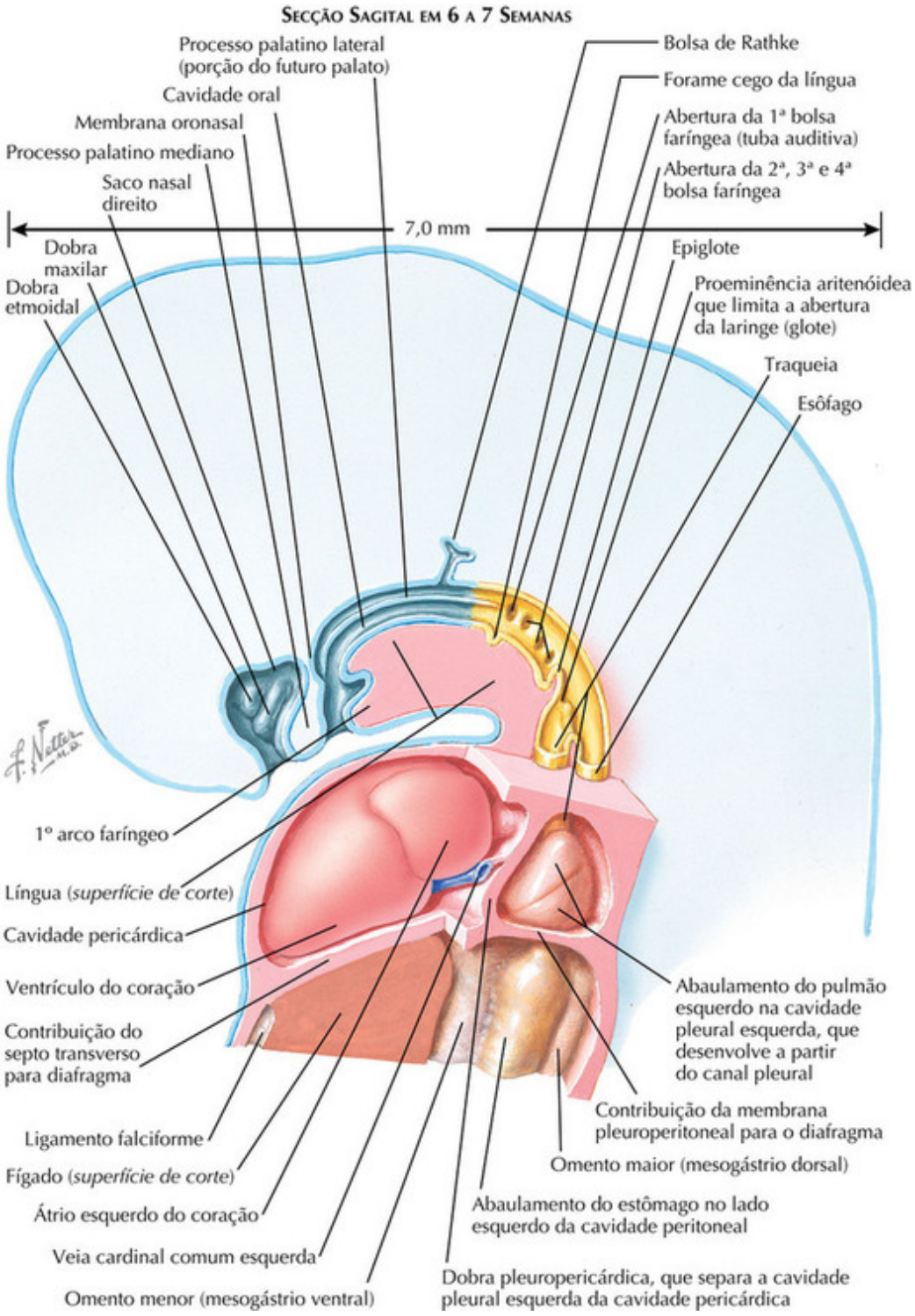


FIGURA 1-37

Nas aves, que, como os mamíferos, evoluíram a partir dos répteis, a respiração é conseguida principalmente pelos músculos intercostais do

tronco que movem as costelas, onde os pulmões estão ligados.

Na transição evolutiva da respiração por brânquias para a respiração pelos pulmões, músculos originários do arco mandibular dão origem à musculatura do assoalho da boca, especialmente ao músculo miloióideo. Em anfíbios e répteis, o ar trazido através das narinas é forçado para dentro dos pulmões por ação muscular do assoalho da boca. Em mamíferos, um novo músculo respiratório — o diafragma — evoluído a partir de estruturas que faltam na musculatura de certos répteis, especificamente o septo transverso e duas dobras celômicas não fundidas, que são as dobras pleuroperitoneais no desenvolvimento dos mamíferos.

A musculatura diafragmática em mamíferos desenvolve-se a partir de uma massa comum da mesoderme na região posterior dos arcos faríngeos, a partir dos quais a língua e os músculos infra-hióideos também são derivados (Fig. 1-39). O septo transverso, a maior contribuição individual do diafragma, desenvolve-se no pescoço ou na região cervical do embrião (Figs. 1-34 e 1-39). A musculatura estriada diafragmática migra para o septo transverso, juntamente com os ramos do terceiro, quarto e quinto nervos espinais, que se tornam seu exclusivo nervo motor: o nervo frênico. Por crescimento diferencial, especialmente aumento no tamanho da caixa torácica, há uma chamada migração e descida do diafragma para uma posição mais caudal. No fim da oitava semana gestacional, o diafragma é fixado no corpo dorsal no nível do primeiro segmento lombar. Os nervos frênicos, que se situam na parede do corpo onde as dobras pleuropericárdicas se desenvolvem, alongam-se, acompanhando o diafragma. Os nervos, então, são, realocados para uma posição entre o pericárdio e a pleura quando as cavidades pleurais aumentam de tamanho (Fig. 1-38).

Depois de o septo transverso, as duas dobras pleuroperitoneais e as numerosas outras dobras menores se unirem para completar o diafragma durante a sétima semana gestacional, a musculatura do diafragma torna-se perifericamente posicionada (Fig. 1-39), e sua área central permanece tendinosa.

Durante a inalação, o diafragma se contrai e se achata. Essa ação reduz a pressão intratorácica devido ao aumento da cavidade torácica e, com ela, também se reduz a pressão no espaço intrapulmonar. As pregas vocais são separadas, e o ar invade os pulmões com a pressão atmosférica. A

inspiração normal é causada principalmente pela contração do diafragma. Outros poderosos músculos estriados que auxiliam o diafragma se situam na região do pescoço e do peito, e estão ligados a crânio, clavícula, costelas, coluna vertebral e membros superiores. Portanto, enquanto a inspiração é realizada pela contração de músculos poderosos, a expiração é, em grande parte, uma ação passiva causada pelo relaxamento dos músculos da parede torácica e pela elasticidade dos pulmões.

O diafragma está sujeito a defeitos de desenvolvimento que provocam hérnia de vísceras abdominais dentro do tórax. A hérnia diafragmática congênita mais comum está relacionada com o desenvolvimento defeituoso da dobra pleuroperitoneal esquerda (Fig. 1-39).

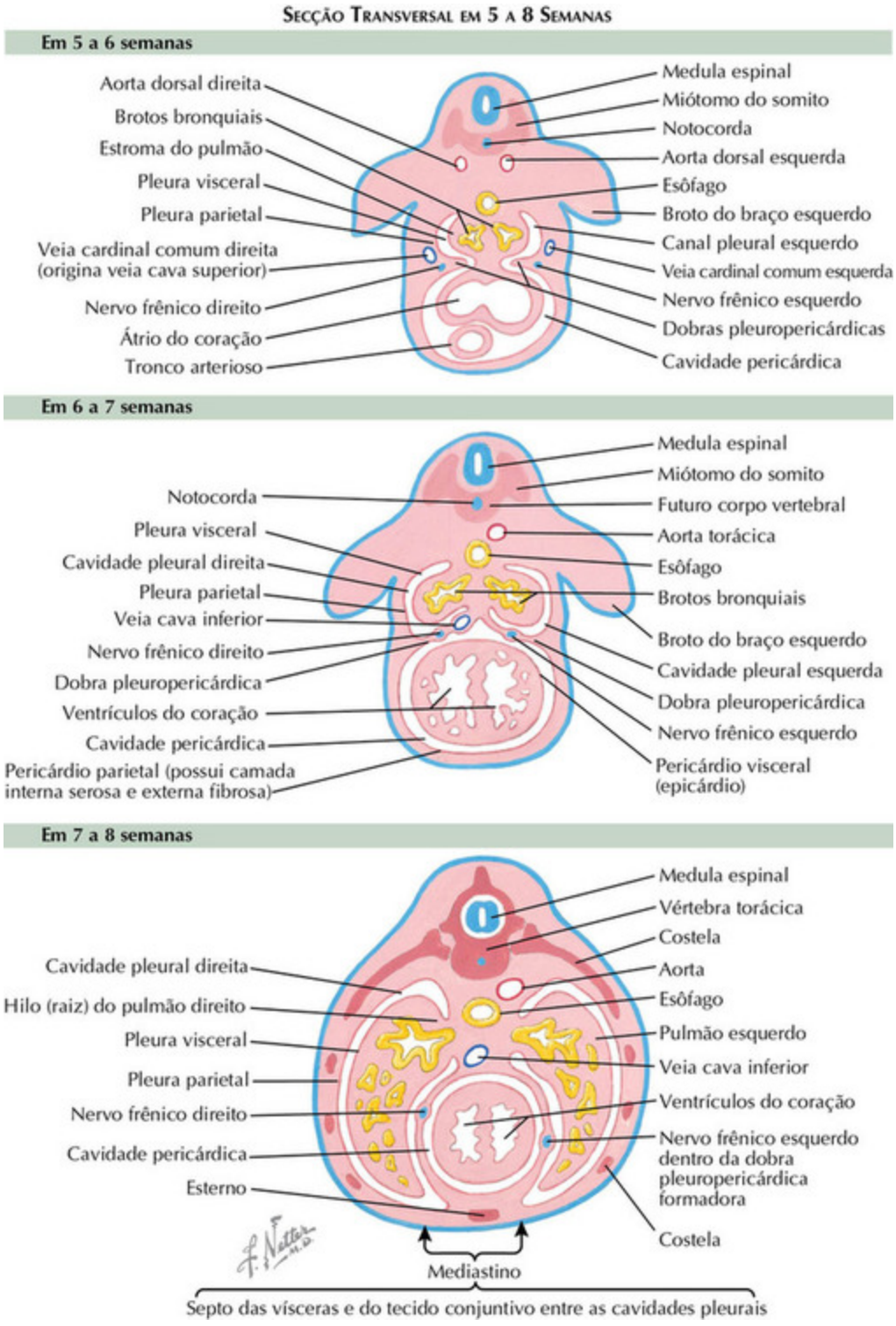


FIGURA 1-38

Pleura e mediastino

Ao longo da história evolutiva, os pulmões desenvolvem-se muito mais tarde do que o coração. Os pequenos pulmões, posteriores a um coração relativamente grande, crescem em uma direção anterior de cada lado (Fig. 1-38). As cavidades pleurais recebem os pulmões em crescimento. Em torno da oitava semana gestacional, os pulmões estão maiores do que o coração e quase o rodeiam. As cavidades pleurais agora ocupam ambos os lados da cavidade torácica. Todas as outras vísceras torácicas, incluindo o coração, grandes vasos, esôfago e tecido conjuntivo associado, estão agora entre as duas cavidades pleurais, entre a coluna vertebral e o esterno. Esse espaço amplo medial das vísceras e do tecido conjuntivo é conhecido como mediastino.

À medida que os pulmões vão-se projetando para os canais pleurais (Fig. 1-34), são investidos pelo mesotélio de revestimento desses espaços, que se torna a pleura visceral (Fig. 1-38). Como as paredes das dobras pleuropericárdicas dos canais pleurais do celoma pericárdico, o mesotélio que reveste as paredes dessas subdivisões torácicas é contínuo (Figs. 1-34 e 1-38). Assim, os canais pleurais tornam-se cavidades pleurais, e o revestimento das paredes dos canais dá origem à pleura parietal. A região onde a pleura visceral se reflete para fora dos pulmões e torna-se contínua com a pleura parietal desloca-se medialmente e se torna menor para envolver as estruturas que constituem a raiz do pulmão.

Ao longo do desenvolvimento humano, o pulmão direito é maior do que o esquerdo, assim como a cavidade pleural direita também é maior do que a esquerda. Esse diferencial no tamanho está relacionado com o deslocamento do coração para o lado esquerdo do tórax. Em mamíferos adultos e répteis, o pulmão direito também é maior do que o pulmão esquerdo. Em humanos adultos, o espaço ocupado pelo coração produz uma incisura cardíaca no pulmão esquerdo.

Tubos respiratórios terminais

Nos anfíbios, o estágio de desenvolvimento das porções dos tubos respiratórios ocorre em 4 a 5 semanas, quando os brotos bronquiais estão presentes (Fig. 1-33). Os pulmões dos anfíbios são essencialmente dois sacos de ar, cada qual com um grande lúmen individual. Nos répteis, os brônquios segmentares estão presentes em 7 a 8 semanas (Fig. 1-36). O

pulmão dos répteis tem ramificações dos tubos respiratórios encerrados em sacos terminais que são semelhantes aos alvéolos primitivos dos mamíferos. Eles acrescentam uma grande superfície, onde ocorrem as trocas gasosas, contrastando com os pulmões dos anfíbios, que têm apenas alvéolos rudimentares.

O desenvolvimento alveolar não começa nos fetos humanos até que o desenvolvimento das vias aéreas esteja completado em 16 semanas. Entre o quarto e o sexto mês de gestação, a última das vias aéreas é transformada em um terminal ou bronquíolo respiratório. Em geral, cada bronquíolo respiratório divide-se em três a seis ductos alveolares (Fig. 1-40). Inicialmente, cada ducto alveolar termina em um abaulamento do saco terminal revestido pelo epitélio cuboidal ou colunar, que, finalmente, evolui para alvéolos definitivos. Capilares se multiplicam de modo que a região dos espaços terminais torna-se altamente vascularizada.

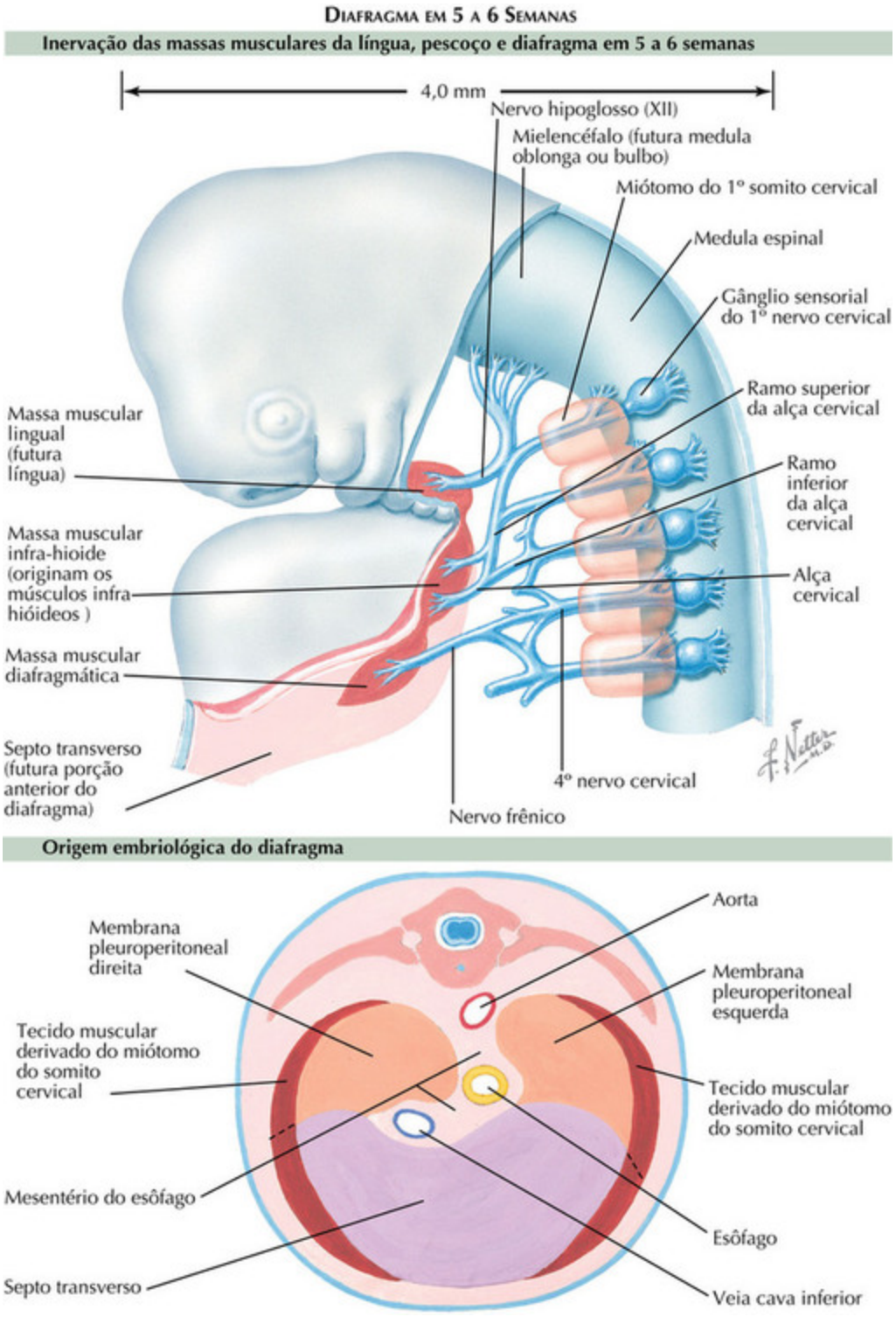


FIGURA 1-39

Durante o sexto mês gestacional, o epitélio dos sacos terminais se adelgaça no contato com os capilares (Fig. 1-40). Quando os alvéolos se

enchem de ar, as células epiteliais tornam-se tão planas que, antes do advento da microscopia eletrônica, parecia haver quebras no revestimento onde apenas o endotélio capilar separava o sangue do ar alveolar (Fig. 1-41). Os capilares, formados por uma única camada de células epiteliais, envolvem os espaços alveolares (Fig. 1-41). As células planas da superfície alveolar são conhecidas como pneumócitos tipo I. Outras células, espalhadas ao longo da parede dos alvéolos, são cuboides, possuem microvilosidades em suas superfícies e contêm inclusões osmiofílicas de surfactantes ou de seus precursores. Essas células são conhecidas como pneumócitos tipo II, e também aparecem durante o sexto mês gestacional.

O mesênquima que dá origem aos capilares pulmonares e vasos linfáticos também é a fonte dos fibrócitos que produzem uma abundante quantidade de fibras elásticas no pulmão (Fig. 1-40). Depois de os pulmões se tornarem inflados de ar, as fibras elásticas são constantemente esticadas e contribuem para o recuo normal ou a tendência de colapso dos pulmões. Por outro lado, a tendência natural das paredes do peito é a expansão. A pressão negativa resultante nas cavidades pleurais ajuda a manter os pulmões expandidos. As pleuras viscerais absorvem continuamente fluidos, de modo que apenas uma pequena quantidade do fluido seroso permanece no potencial espaço pleural. Como as fibras elásticas dos pulmões são muito esticadas durante a inspiração, são as principais estruturas responsáveis pelo retorno dos aumentados alvéolos e bronquíolos às suas dimensões de descanso durante a expiração passiva normal.

Membrana Alveolocapilar (Respiratória)

Por volta da 28ª semana, o pulmão já perdeu sua aparência glandular. As vias aéreas respiratórias terminam em um conjunto de grandes sacos de paredes finas separados uns dos outros por uma matriz de tecido conjuntivo frouxo. Nesse estágio, a respiração pode ocorrer, pois as trocas gasosas podem acontecer nos sacos terminais, e os surfactantes estão presentes para manter a estabilidade alveolar. Os alvéolos primitivos não se tornam alvéolos verdadeiros definitivos até depois do nascimento – nesse momento são apenas protuberâncias superficiais das paredes dos sacos terminais e dos bronquíolos respiratórios. Mesmo assim, a espessura da barreira sangue-ar, que também é conhecida como *membrana respiratória ou*

alveolocapilar, tem cerca de 0,4 μm. Isso está dentro da gama encontrada em adultos — que é de 2,5 μm, até menor que 0,1 μm (1 μm é 0,001mm). Os pulmões de um recém-nascido contêm 24 milhões de alvéolos primitivos (Fig. 1-41).

Durante os 3 primeiros anos de vida, o aumento do tamanho do pulmão é consequência da multiplicação dos alvéolos, e não do aumento do tamanho alveolar. A partir do terceiro até o oitavo ano, o alvéolo aumenta de tamanho, bem como em número, chegando a 300 milhões nos dois pulmões. Depois do oitavo ano, os alvéolos ficam maiores apenas até a parede torácica parar de crescer. Aos 8 anos, o diâmetro do alvéolo maduro é de 100 a 300 μm. Difusão física do oxigênio dos alvéolos dentro da célula vermelha do sangue e do dióxido de carbono na direção oposta ocorre através da membrana respiratória, que é composta de pneumócitos alveolares tipo I e de células endoteliais e suas respectivas membranas basais. Consequentemente, o oxigênio e o dióxido de carbono não precisam atravessar uma grande distância entre os eritrócitos e os alvéolos, e a difusão do gás pode ser realizada muito rapidamente. A área de superfície total da membrana respiratória de ambos os pulmões é de cerca de 70m^2, o que é muito grande em comparação com 1,7m^2 de superfície total do corpo de um adulto. A média do diâmetro do capilar pulmonar é de apenas cerca de 7 μm (Fig. 1-41). A extensa superfície endotelial capilar dos alvéolos e associados também é responsável por uma grande perda de vapor de água durante a respiração; os pulmões adultos eliminam cerca de 800mL de água por dia no ar expirado.

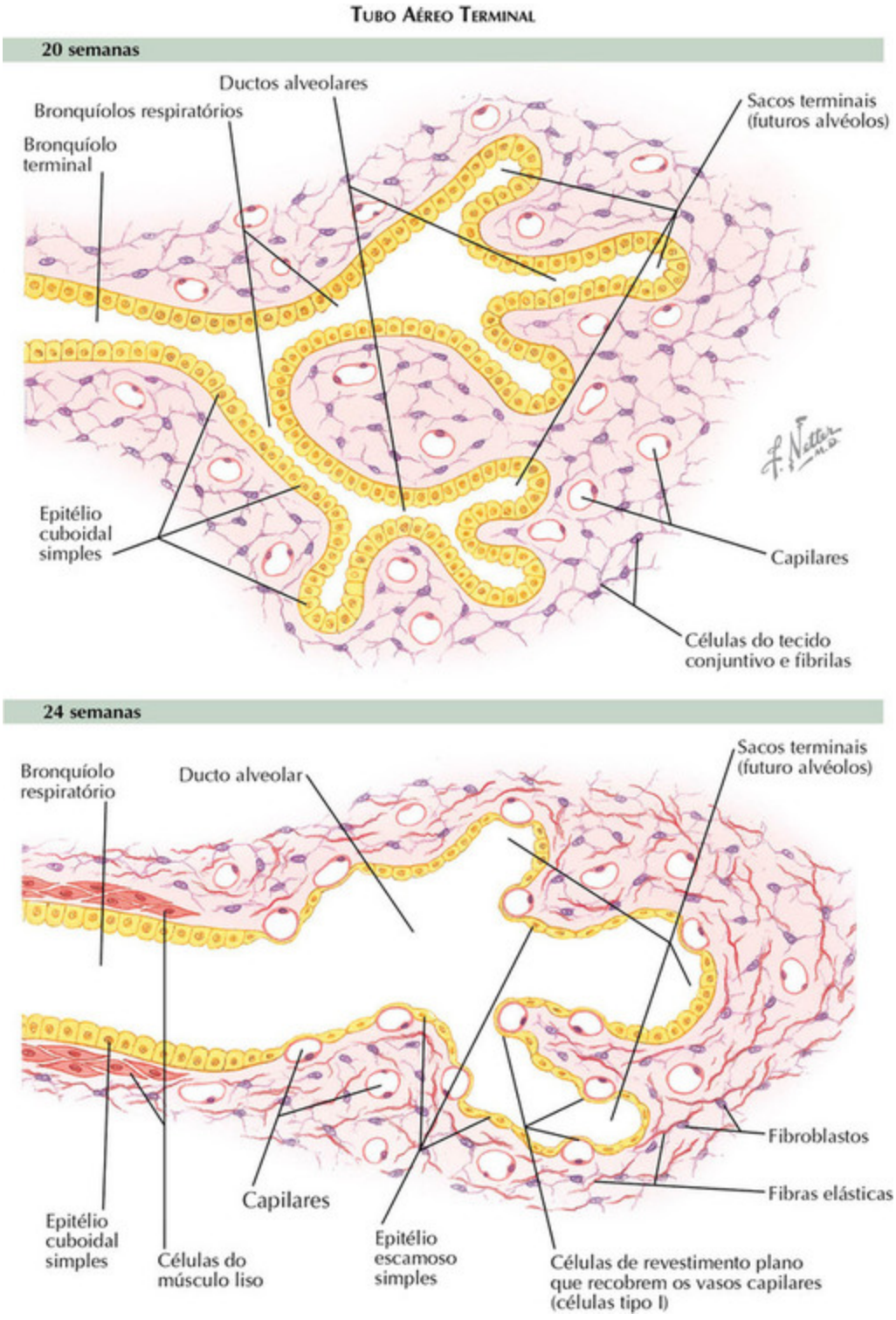


FIGURA 1-40

Surfactante

Não importa se o desenvolvimento do sistema respiratório está completo no momento do nascimento: um fator que determina se ele vai sustentar a vida é a presença de uma substância conhecida como surfactante pulmonar. Portanto, por causa de suas implicações funcionais, o evento morfológico mais importante é o aparecimento, em torno da vigésima semana, de corpos de inclusão lamelar nos pneumócitos tipo II de revestimento dos sacos terminais. Esses corpos são precursores de surfactantes, uma mistura de glicoproteína rica em fosfolipídios, especialmente dipalmitoil lecitina. Os surfactantes têm a propriedade "detergente" de reduzir a tensão superficial na camada fluida que reveste os alvéolos primitivos depois que o ar entra nos pulmões, e atua como um fator antiatelectasia para manter a permeabilidade dos espaços aéreos terminais (Fig. 1-41).

A tensão superficial do fluido é medida em dinas por centímetros. Uma gota de água sobre uma superfície de vidro tende a ficar redonda, em uma massa compacta por causa da tensão superficial de cerca de 72 dinas/cm na interface ar-água. Se um detergente doméstico é adicionado à gota de água, sua tensão superficial é reduzida para cerca de 20 dinas/cm, e ela se espalha em um fino filme sobre o vidro (Fig. 1-42). De maneira semelhante, o surfactante reduz a tensão superficial da camada de fluido que reveste os alvéolos para uns 5 dinas/cm. Sua capacidade de formar uma camada monomolecular na interface entre o ar e o fluido do revestimento alveolar (Fig. 1-41) permite que algum ar seja retido dentro dos alvéolos em todos os momentos.

Embora os surfactantes estejam presentes nos pulmões tão cedo quanto na vigésima terceira semana de gestação, nesse estágio os pulmões são incapazes de reter o ar após a inflação, e colapsam completamente antes das 28ª a 32ª semanas. A quantidade de surfactante nos pulmões aumenta acentuadamente com o desenvolvimento; esta é uma das mais importantes razões para que os fetos mais velhos tenham melhores chances de sobrevivência como respiradores de ar. Os surfactantes devem ser produzidos continuamente, pois têm uma meia-vida de 14 a 24 horas. A insuficiência de surfactante está associada à síndrome do desconforto respiratória do recém-nascido (SDRRN), também conhecida como doença da membrana hialina (Figs. 4-144 e 4-145). Isso é causado pela instabilidade relativa do pulmão imaturo, resultante da insuficiência na produção de surfactante em quantidades adequadas para a respiração do

neonatal. A morte por essa causa ocorre dentro de algumas horas a poucos dias depois do nascimento. Os alvéolos das crianças mortas são preenchidos com um fluido proteico que se assemelha a uma membrana vítrea ou hialina.

Em prematuros, a alta incidência de SDRRN é causada por suas baixas concentrações iniciais de surfactante.

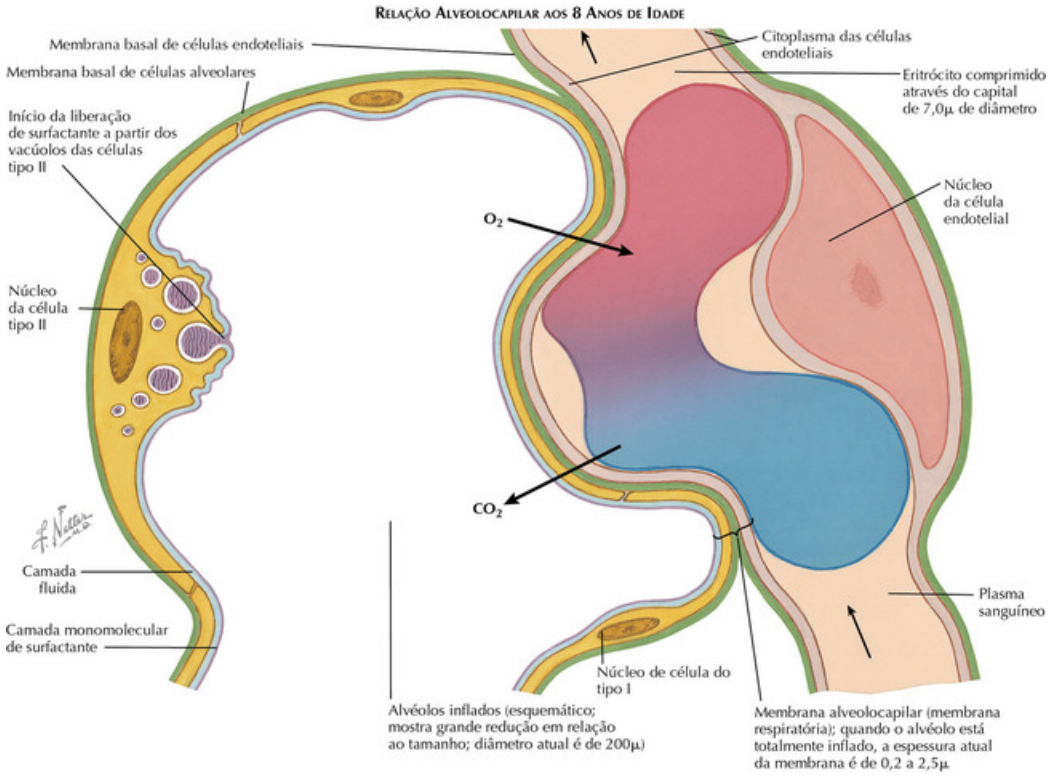


FIGURA 1-41

Prematuridade, cesáreas e asfixia perinatal são fatores reconhecidamente predisponentes. A tensão superficial dos extratos dos pulmões de um recém-nascido com peso ao nascimento de 1.200g ou mais é apenas cerca de 5 dinas/cm. Em extratos de recém-nascidos com peso ao nascimento inferior a 1.200g, que têm a doença da membrana hialina, esse valor pode ser quatro vezes superior.

Antes do nascimento, os tubos respiratórios são preenchidos com fluidos, e algum fluido amniótico está presente pela “prática” dos movimentos inspiratórios. No entanto, a maior parte do fluido pulmonar é produzida pelo revestimento dos tubos respiratórios (tanto quanto 120mL/h em curto

prazo). Esse fluido pulmonar passa através das cavidades orais e nasais para se misturar com o fluido amniótico. O fluido amniótico contém fosfolipídios, e a amniocentese antes da 35 semana mostra que a relação de lecitina para esfingomielina é inferior ou igual a 1, pois esta última permanece constante com o avanço da gestação. Essa relação indica que o feto é imaturo no que diz respeito à produção de surfactante. Uma relação superior a 2:1 indica que os pulmões fetais estão suficientemente maduros para evitar o desenvolvimento de SDRRN.

O papel dos corticosteroides tiroxina e da glândula suprarrenal que estimulam a maturação dos pulmões e a produção de surfactante pulmonar ainda não foi estabelecido e ainda está sob investigação. O surfactante está presente nos pulmões de todos os vertebrados respiradores aéreos. A quantidade de surfactante correlaciona-se bem com a área de superfície alveolar e com a quantidade de certos fosfolipídios saturados no tecido pulmonar, de uma forma gradual na escala filogenética, a começar pelos anfíbios, passando pelos répteis, até alcançar os mamíferos.

Primeira respiração

Antes da primeira respiração, os pulmões são preenchidos com fluidos. Portanto, os pulmões de um natimorto que não tenha preenchido seus pulmões com ar são diferentes daqueles que o fizeram. Os pulmões de recém-nascido natimorto são firmes, não crepitam quando manuseados e, como não contêm ar, afundam na água. Alguns dos fluidos de dentro dos pulmões, normalmente no nascimento, são expelidos através da boca; a maioria, no entanto, é removida pelos vasos linfáticos da região dos alvéolos primitivos. Os vasos linfáticos pleurais são relativamente maiores e mais numerosos em fetos e recém-nascidos do que em adultos, e o fluxo da linfa é elevado algumas horas após o nascimento. O fluxo é menor 2 dias mais tarde, porém é ainda mais elevado do que em adultos.

É preciso que certa quantidade de fluido permaneça sempre no alvéolo, mas, nos alvéolos primitivos, que são parcialmente atelectásicos (colapsados), a tensão superficial dos fluidos viscosos tende a manter as paredes dos alvéolos unidas. Portanto, a primeira respiração, com cerca de 30 a 40 mL de volume, requer um grande esforço físico, e uma pressão intratorácica negativa — tanto quanto 40 a 100cm de água — é necessária

para a expansão. Isso representa cerca de 14 vezes a pressão necessária para produzir respirações subsequentes de um volume semelhante (Fig. 1-42).

A contração do diafragma é a principal responsável pela primeira respiração, que, frequentemente, está associada ao primeiro choro bom; os músculos acessórios da respiração oferecem pouco auxílio nesse momento. A expansão da parede torácica é pequena nos primeiros dias logo após o nascimento. Na verdade, o esqueleto torácico contém tanta cartilagem flexível que as paredes torácicas tendem a colapsar em cada inspiração, especialmente em recém-nascidos prematuros.

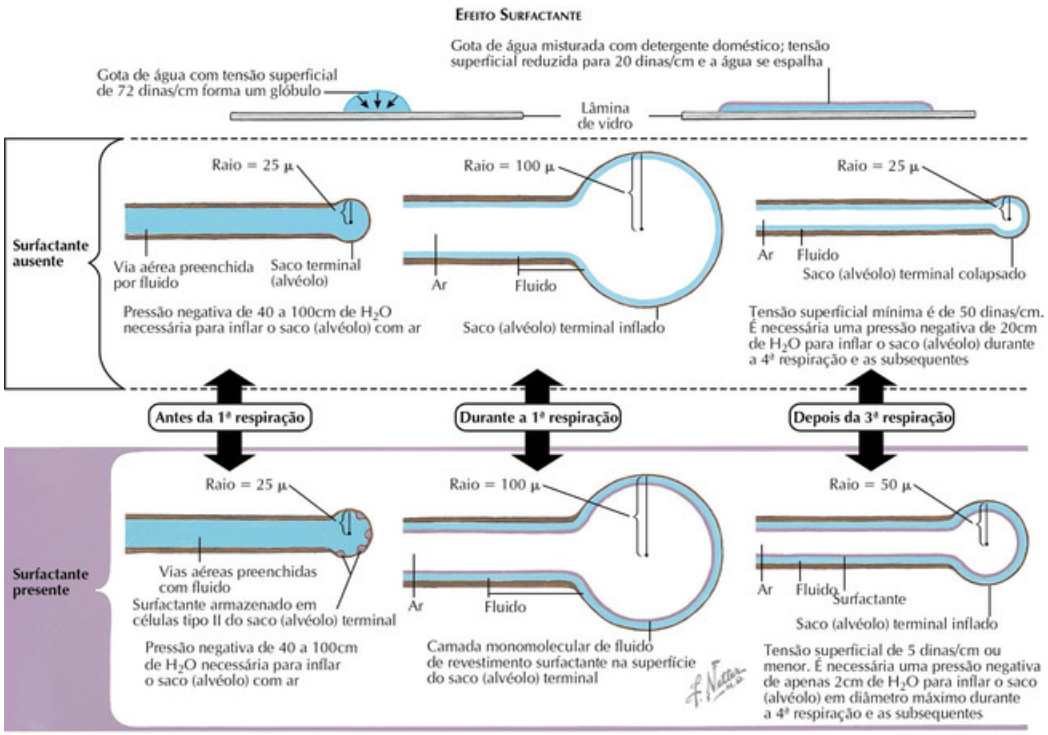


FIGURA 1-42

Quando o ar se expande nos alvéolos primitivos durante a primeira respiração, os surfactantes (ou seus precursores armazenados nos pneumócitos tipo II) são descarregados rapidamente nos espaços alveolares (Fig. 1-42). Essa camada monomolecular impede o desenvolvimento de uma interface ar-água que, de outro modo, teria de sete a 14 vezes mais tensão superficial do que a interface ar-surfactante.

De acordo com a equação de Laplace, a pressão necessária para impedir o colapso de uma bolha causada pela tensão superficial é inversamente proporcional ao raio da bolha. Como os raios dos alvéolos primitivos são muito pequenos, as forças de colapso são proporcionalmente elevadas. Portanto, como os pulmões esvaziam, os raios alveolares são ainda mais reduzidos, e as forças de colapso são proporcionalmente aumentadas. A falta de surfactante alveolar, assim, não pode reter o ar após a expiração, e eles colapsam (Fig. 1-42); recém-nascidos em que a doença da membrana hialina desenvolve-se têm tão pouco ar em seus alvéolos não expandidos que, na autópsia, os pulmões afundam imediatamente quando colocados na água. Os surfactantes têm a propriedade afortunada de aumentar sua atividade quando sua área de superfície é reduzida. Portanto, na expiração, os surfactantes reduzem, de forma eficaz, a tensão superficial alveolar, de modo que o ar possa ser retido.

Sem surfactante suficiente, todas as respirações após a primeira exigiriam grande esforço físico. Uma pressão negativa tão grande quanto 20cm de água é necessária para dilatar os alvéolos primitivos colapsados com um raio de 25 μm e uma tensão superficial mínima de 50 dinas/cm. Em contraste, com o surfactante presente, o alvéolo de um pulmão reduzido teria um raio de 50 μm, e sua tensão superficial mínima seria de apenas de 5 dinas/cm ou menos. Assim, uma pressão negativa de apenas 2cm de água é tudo que seria necessário para maximizar a dilatação nessas condições (Fig. 1-42). O esforço físico de um recém-nascido prematuro com insuficiência de surfactante é tão grande para respirar que, em pouco tempo, poderá provocar esgotamento desse recém-nascido, e será necessário fornecer-lhe um suporte mecânico.

Embora a segunda respiração seja muito mais fácil para um recém-nascido normal e a termo, em geral a respiração não é normal até cerca de 40 minutos após o nascimento. O pulmão inteiro não se infla totalmente assim que começa a respiração e, no período de uma semana a dez dias após o nascimento, pequenas partes dos pulmões ainda podem permanecer reduzidas.

O início da respiração no nascimento se faz acompanhar de importantes e imediatos reajustes do aparelho circulatório, que permitem o fluxo de sangue adequado através dos pulmões. Durante a vida fetal, apenas 12% da produção cardíaca vai para os pulmões, pois a maior parte do fluxo do

ventrículo direito é desviada da artéria pulmonar para a aorta através de grandes ductos arteriais. Os pulmões atelectásicos preenchidos de fluidos criam elevada resistência na circulação pulmonar, comprimindo os vasos sanguíneos. A expansão dos pulmões induz a vasodilatação dos vasos pulmonares e resulta em súbito aumento de fluxo sanguíneo — até 200% ou mais. Esse aumento do fluxo sanguíneo, juntamente com o corte da grande circulação placentária, quando o cordão umbilical é amarrado, significa que uma menor quantidade de sangue é impulsionada em uma distância menor no recém-nascido. Portanto, o evento mais importante no nascimento é a expansão dos pulmões com a primeira respiração do ar, e não as alterações que ocorrem no sistema vascular. Depois que a respiração é estabelecida, o sistema vascular normal está bem preparado para atender às exigências funcionais impostas após o nascimento.

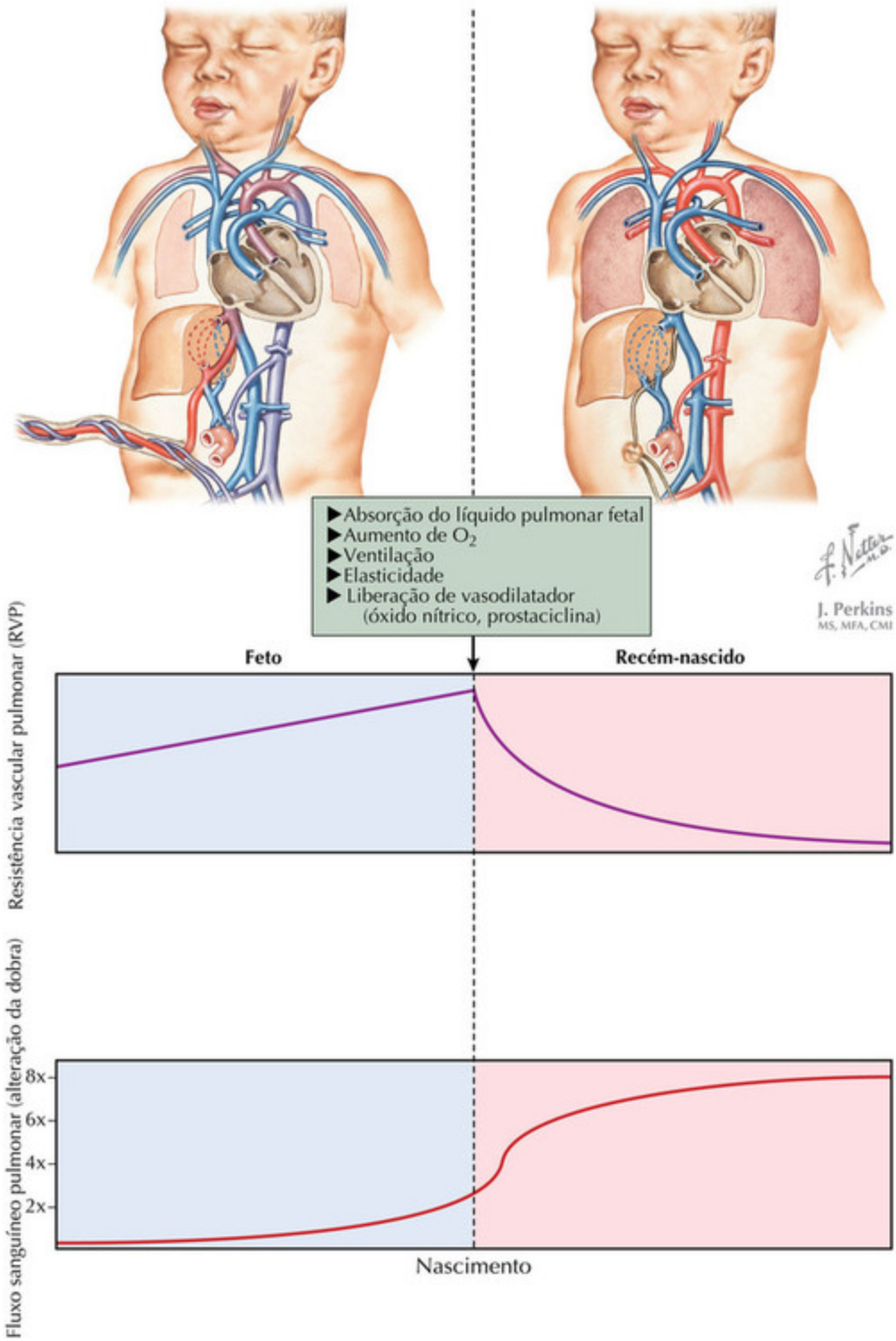


FIGURA 1-43

A resistência vascular pulmonar (RVP) é elevada em toda a vida fetal, especialmente quando comparada à baixa resistência da circulação

sistêmica. Como resultado, o pulmão fetal recebe menos do que 3% a 8% da saída ventricular combinada, com a maior parte da saída ventricular direita atravessando o canal arterial da aorta. Além da maturação e do crescimento estrutural da circulação pulmonar em desenvolvimento, a parede do vaso também sofre maturação funcional, levando a uma vasorreatividade melhorada durante a vida fetal. Em fetos, os mecanismos que contribuem para a elevada RVP basal incluem baixa tensão de oxigênio, produção basal relativamente baixa dos produtos vasodilatadores (p. ex., prostaciclina [PgI_2] e óxido nitroso [NO]), produção aumentada de vasoconstritores (incluindo endotelina-1) e reatividade das células musculares não estriadas alteradas (p. ex., tônus miogênico melhorado). Ao longo do desenvolvimento, a circulação pulmonar fetal é caracterizada pelo aumento progressivo da capacidade de resposta a estímulos vasoativos, incluindo alterações na tensão de oxigênio.

A sobrevivência pós-natal depende da transição bem-sucedida da circulação pulmonar fetal a partir de seu alto estado de resistência no útero para uma baixa resistência, e de um leito vascular de alto fluxo em poucos minutos após o parto. Essa diminuição na RVP possibilita aumento em até oito vezes do fluxo sanguíneo pulmonar necessário para os pulmões executarem sua função pós-natal para as trocas gasosas (Fig.1. 1-43). Os mecanismos que contribuem para a diminuição normal em RVP no nascimento incluem a vasodilatação provocada por estímulos relacionados com o nascimento, como aumento da tensão do oxigênio, ventilação e tensão de cisalhamento e produção alterada de vários produtos vasoativos, especialmente a maior liberação de NO e prostaciclina. Além disso, a elevação abrupta do fluxo sanguíneo pulmonar provoca eorganização estrutural das paredes vasculares, que incluem o achatamento do endotélio e o afinamento das células e matrizes dos músculos lisos. Assim, a capacidade para acomodar esse aumento acentuado no fluxo sanguíneo demanda adaptações funcionais e estruturais rápidas para assegurar a diminuição normal pós-natal da RVP.

Alguns recém-nascidos não conseguem alcançar ou manter a diminuição normal na RVP no nascimento, levando a uma grave angústia e hipoxemia respiratória, que é referida como *hipertensão pulmonar persistente do neonatal* (HPPN). A HPPN é um importante problema clínico, contribuindo

significativamente para a elevada morbidade e mortalidade, tanto dos recém-nascidos a termo como dos prematuros.

OceanofPDF.com

SEÇÃO 2

Fisiologia

Mecânica pulmonar e troca gasosa

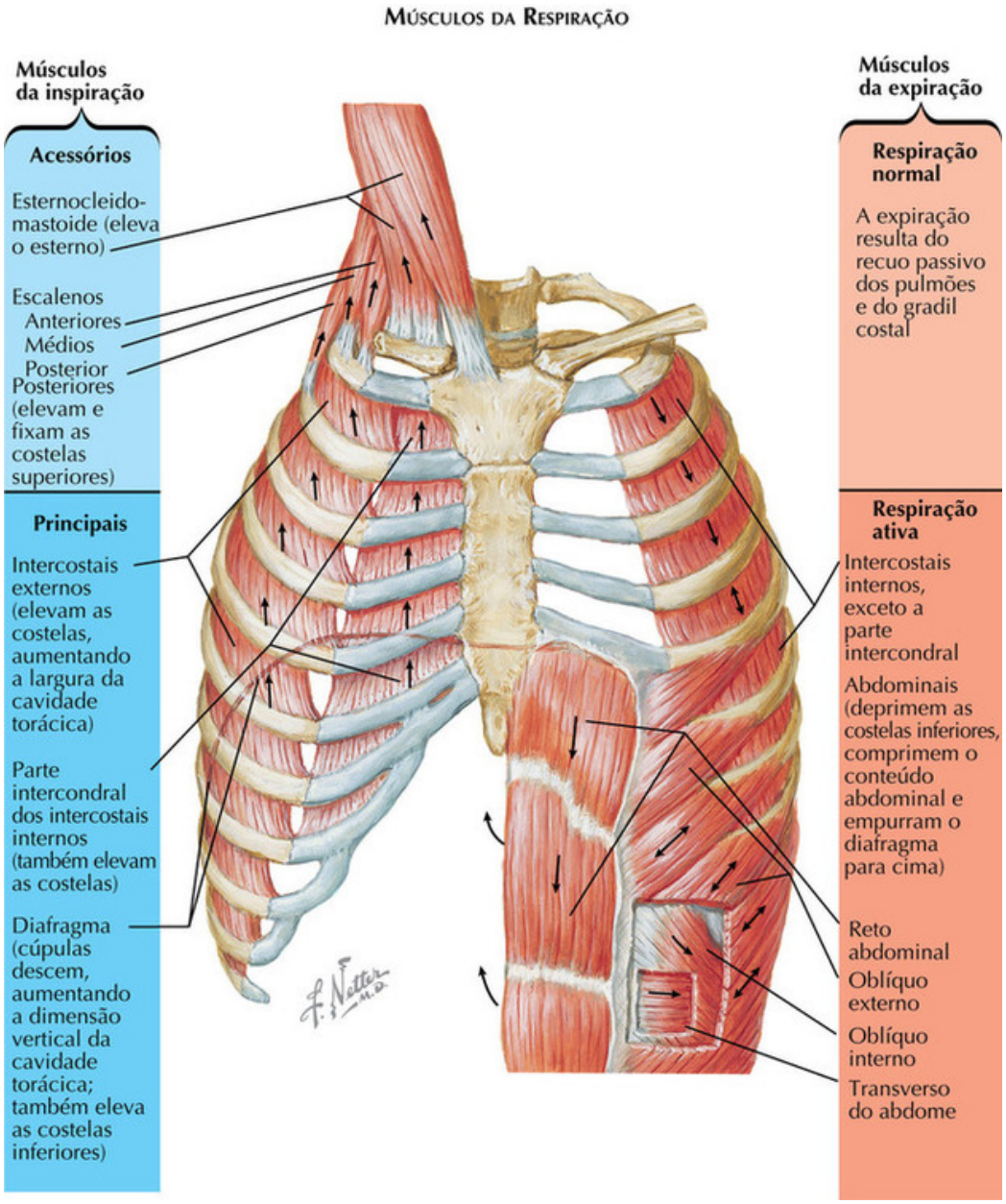


FIGURA 2-1

A principal função do pulmão é oferecer oxigênio e remover dióxido de carbono do sangue durante sua passagem através do leito capilar pulmonar. Essa função é obtida por meio de uma série de processos complexos e altamente integrados. Nesse processo, a primeira etapa essencial de troca gasosa é a contração dos músculos inspiratórios, produzindo força (diminuição da pressão ou diferença de pressão) para superar a resistência do pulmão e parede torácica e resultando na passagem de ar pelo gradiente

negativo de pressão gerado pela abertura da via aérea (boca ou nariz) ao longo da árvore traqueobrônquica para os alvéolos do pulmão. A troca de gases respiratórios com o sangue dos capilares pulmonares ocorre através de uma membrana alveolocapilar ultrafina na qu al o oxigênio se difunde. O dióxido de carbono passa na direção oposta. A adequação da troca gasosa pode ser determinada pelas tensões de oxigênio e gás carbono no sangue pulmonar que irá suprir outros órgãos.

A avaliação das propriedades mecânicas do pulmão e da parede torácica e a avaliação da eficiência da troca gasosa nos pulmões são clinicamente importantes. Quando as anormalidades são reveladas em fase precoce, o dano pode ser reversível ou pelo menos tratável. Os testes de função pulmonar também são úteis para a elucidação da causa da falta de ar, um sintoma comum da doença pulmonar, bem como para a caracterização da fisiopatologia e avaliação da severidade das doenças pulmonares. O teste de função pulmonar também é uma excelente avaliação da saúde geral e para avaliar o risco de mortalidade por todas as causas. A gama de testes de função pulmonar, seus símbolos aceitos, as técnicas de realização e a interpretação dos testes estão sumarizados nas Figuras 3-1 e 3-2.

Músculos respiratórios

O tórax se expande através da contração dos músculos respiratórios, criando pressão negativa dentro da cavidade torácica e um gradiente negativo de pressão nas vias aéreas (Fig. 2-1), fazendo com que os pulmões recebam mais ar. O diafragma é o principal músculo da inspiração e fornece o gradiente de pressão para o movimento da maior parte do ar que entra nos pulmões durante a respiração normal. A contração do diafragma faz com que as cúpulas esquerda e direita desçam, expandindo o tórax nos eixos vertical e horizontal. Ao mesmo tempo, devido às fixações verticalmente orientadas do diafragma nas margens costais, a contração diafragmática também serve para elevar as costelas inferiores.

A contração dos músculos intercostais externos e dos músculos paraesternais intercartilaginosos eleva as costelas durante a inspiração. Enquanto as costelas são elevadas, as dimensões anteroposterior e transversa do tórax aumentam devido ao movimento anatômico das costelas em torno do eixo de seus colos. Em geral, esse movimento é denominado

movimento “*em alça de balde*”. O deslocamento superior das costelas superiores é acompanhado pela elevação da dimensão anteroposterior, similar ao movimento de uma “bomba d’água manual”, e a elevação das costelas inferiores está associada ao aumento da dimensão transversa do tórax.

Além do diafragma e dos músculos intercostais, outros músculos acessórios da inspiração contribuem para o movimento do tórax em outras situações. Os músculos escalenos contribuem principalmente para os altos níveis de ventilação quando as partes superiores do tórax estão dilatadas em seu máximo. Esses músculos têm origem nos processos transversos das cinco vértebras cervicais inferiores e se inserem na face superior da primeira e da segunda costelas. A contração desses músculos eleva e fixa a parte mais superior do gradil costal.

Outro músculo acessório, o esternocleidomastoide, normalmente contrai somente na ventilação de esforço máximo. Com frequência, a contração do músculo esternocleidomastoide é aparente durante a asma severa ou em outros distúrbios que obstruem o movimento de ar para os pulmões. O músculo esternocleidomastoide eleva o esterno e aumenta ligeiramente as dimensões anteroposterior e longitudinal do tórax.

Em contraste com a inspiração, a expiração durante a respiração tranquila ocorre como um processo passivo resultante do recuo elástico do pulmão. Entretanto, na ventilação forçada ou quando o movimento de ar para fora dos pulmões é impedido, a expiração se torna ativa. Os músculos envolvidos na expiração ativa incluem os músculos intercostais internos, que deprimem as costelas, os músculos abdominais oblíquos internos e externos, bem como os músculos transverso e reto do abdome, que comprimem o conteúdo abdominal, puxando para baixo a parte anterior da região inferior do tórax. Esses músculos expiratórios também desempenham papéis importantes e complexos na regulação da respiração e no volume pulmonar durante a fala, o canto, a tosse, a defecação e o parto.

A força dos músculos respiratórios pode ser determinada a partir das pressões respiratórias estáticas máximas (i.e., pressão máxima gerada durante uma manobra inspiratória ou expiratória forçada contra um manômetro ou medidor de pressão). A pressão desenvolvida durante uma contração isométrica dos músculos respiratórios tem relação com o comprimento desses músculos e, portanto, está associada ao volume

pulmonar no qual a manobra é realizada. A pressão inspiratória estática máxima é mensurada quando os músculos inspiratórios são alongados de maneira ideal após uma expiração completa até o volume residual (VR). De forma similar, a pressão expiratória estática máxima é determinada após uma inspiração completa até a capacidade pulmonar total (CPT), quando os músculos expiratórios estão em sua posição mecânica mais vantajosa.

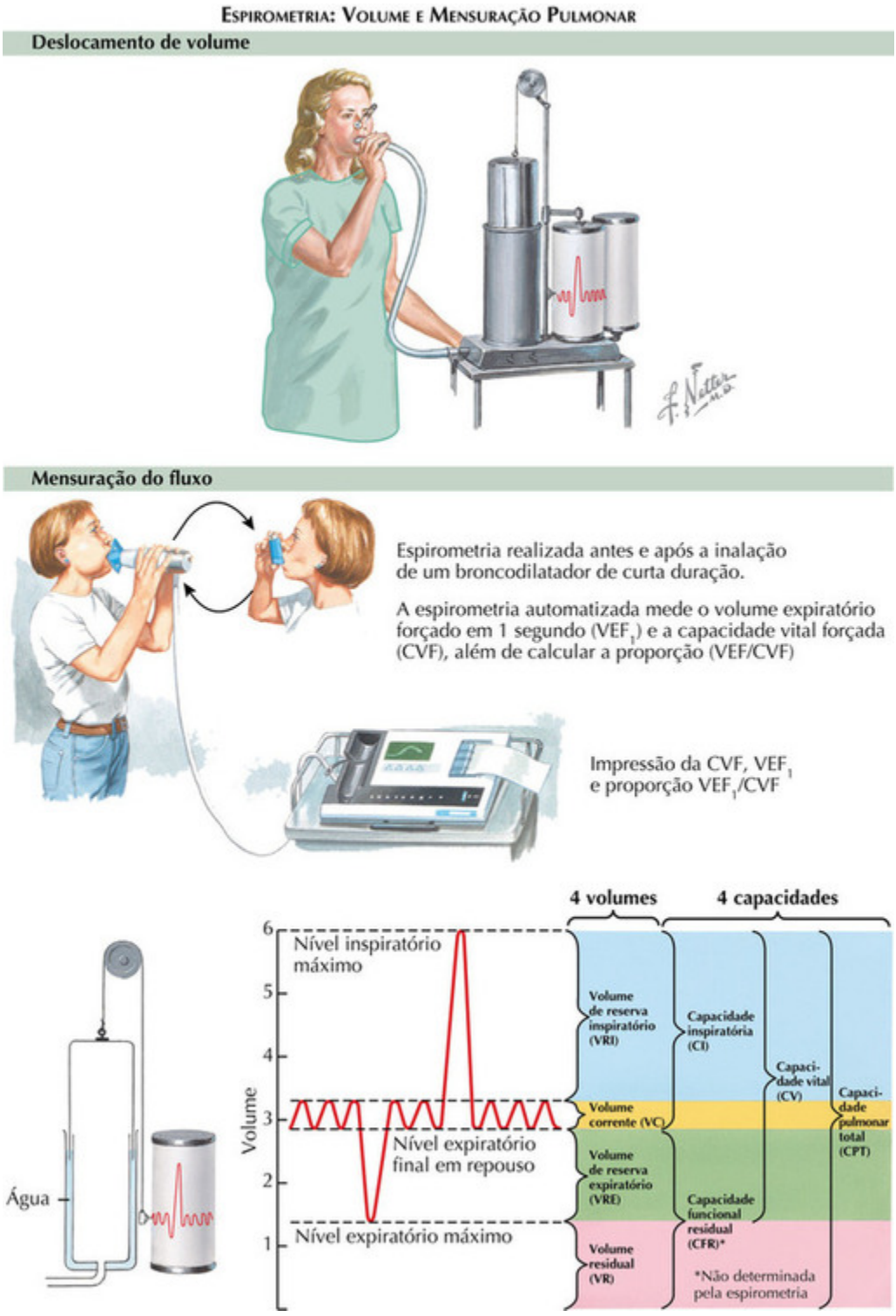


FIGURA 2-2

A mensuração das pressões respiratórias máximas pode ser clinicamente útil na avaliação de pacientes com distúrbios neuromusculares. A fraqueza

da musculatura respiratória, quando severa, pode reduzir a capacidade respiratória e resultar em falta de ar, mesmo quando a função pulmonar estiver normal.

Volumes e subdivisões do pulmão

Volumes e Capacidades Pulmonares

O volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1 ou vefum) (Fig. 3-1) é determinado, em grande parte, pela capacidade vital forçada (CVF), que, por sua vez, é definido pelos fatores que associados a CPT e VR; consequentemente, o tamanho do pulmão é importante. Há uma correlação importante entre o tamanho da CVF e a progressão da doença respiratória, e também com a morte por todas as causas.

A determinação do tamanho do pulmão é feita pela mensuração dos volumes e capacidades pulmonares. Uma capacidade pulmonar é definida como dois ou mais volumes pulmonares. Existem quatro capacidades pulmonares: capacidade pulmonar total (CPT), capacidade inspiratória (CI), capacidade funcional residual (CFR) e capacidade vital (CV). Existem quatro volumes pulmonares separados: volume residual (VR), volume de reserva expiratório (VRE), volume corrente (VC) e volume de reserva inspiratório (VRI).

A CPT é a quantidade máxima de ar no pulmão após uma inspiração completa. A CPT é formada por quatro volumes pulmonares: VR + VRE + VC + VRI ou pela soma de duas capacidades: CFR + CI.

A CI é o volume máximo do ar inalado no final de uma expiração tranquila (CI = VC + VRI).

A CFR é o volume de ar no pulmão no final de uma expiração tranquila (CFR = VRE + VR).

A CV é o volume de ar forçosamente exalado após uma inspiração completa. Esse esforço termina quando o VR é atingido. CV = VRI + VC + VRE ou CI + VER. Quando o esforço é feito com força máxima, é denominado CVF.

O VRI é o volume de ar forçosamente inalado a partir de uma inspiração tranquila.

VC (ou V_T) é o volume de ar inalado e exalado durante a respiração tranquila.

VRER é o volume máximo de ar exalado depois de uma expiração tranquila e termina quando o VR é atingido.

VR é o volume de ar que permanece no pulmão ao final de uma expiração máxima. O espirômetro é um equipamento que mensura o volume de ar inalado e exalado pelo pulmão (Fig. 2-2).

Existem espirômetros de dois tipos, e, com base no princípio de mensuração utilizado, eles podem mensurar volume ou fluxo. No espirômetro tipo-volume, o ar é capturado como um deslocamento de algum recipiente físico (p. ex., deslocamento vertical de um sino em um selo d'água ou o deslocamento de um fole seco). Com o espirômetro tipo fluxo, o volume é determinado pela integração elétrica de um sinal de fluxo (Fig. 2-2). Outros tipos de instrumentos medem o fluxo ou volume por vários métodos, como o uso de sondas de temperatura, turbinas ou ventoinhas. Para mensurar os volumes pulmonares e, especificamente, o VC, o paciente se senta e respira no espirômetro. Em seguida, um técnico orienta o paciente a inalar e exalar ao máximo, em esforço lento e em esforço máximo. O volume de ar inalado e exalado está em temperatura, pressão e saturação ambiente (TPSA), mas, por convenção, é expresso como em temperatura, pressão e saturação corporal (TPSC). Um espirômetro mensura apenas três volumes (VRI, VRE e VC) e duas capacidades (CI e CV), mas, na prática, mensura-se somente a CV. Em geral, observa-se uma CV baixa em pacientes com doenças restritivas ou obstrutivas, de modo que outros volumes e capacidades devem ser mensurados, mas, para se medirem a CPT, a CFR e o VR, é preciso determinar a CFR.

Em geral, a CRF é medida por intermédio de duas técnicas bem distintas: diluição do gás inerte ou aplicação da lei de Boyle durante a compressão do gás.

Mensurando os volumes pulmonares (Fig. 2-3)

O método de *diluição do gás inerte* faz com que a mensuração da CFR seja obtida na diluição de um gás inerte. O gás inerte hélio é o mais utilizado,

mas é possível empregar outros gases inertes. O hélio é inerte e insolúvel. Um circuito respiratório é preenchido por uma mistura gasosa que contém oxigênio e uma percentagem conhecida de hélio. O paciente passa a respirar essa mistura gasosa no final da expiração (CFR). À medida que o hélio, ou outro gás inerte do circuito, vai-se misturando com o ar no pulmão, a concentração de hélio cai para um novo nível ou para o nível diluído. Como o hélio não cruza a membrana capilar alveolar, a quantidade total de hélio no sistema não é alterada no período do teste. Em consequência, a concentração inicial de hélio ($He_{inicial}$), multiplicada pelo volume do gás no espirômetro no início do teste ($V_{espirômetro}$), é igual à concentração final do hélio (He_{final}) multiplicada pelo volume de gás no espirômetro ao final do teste, somado ao volume de ar no pulmão (i.e., CFR). A equação pode ser escrita da seguinte forma:

$$He_{initial} \times V_{spirômetro} = He_{final}(V_{spirômetro} + CFR)$$

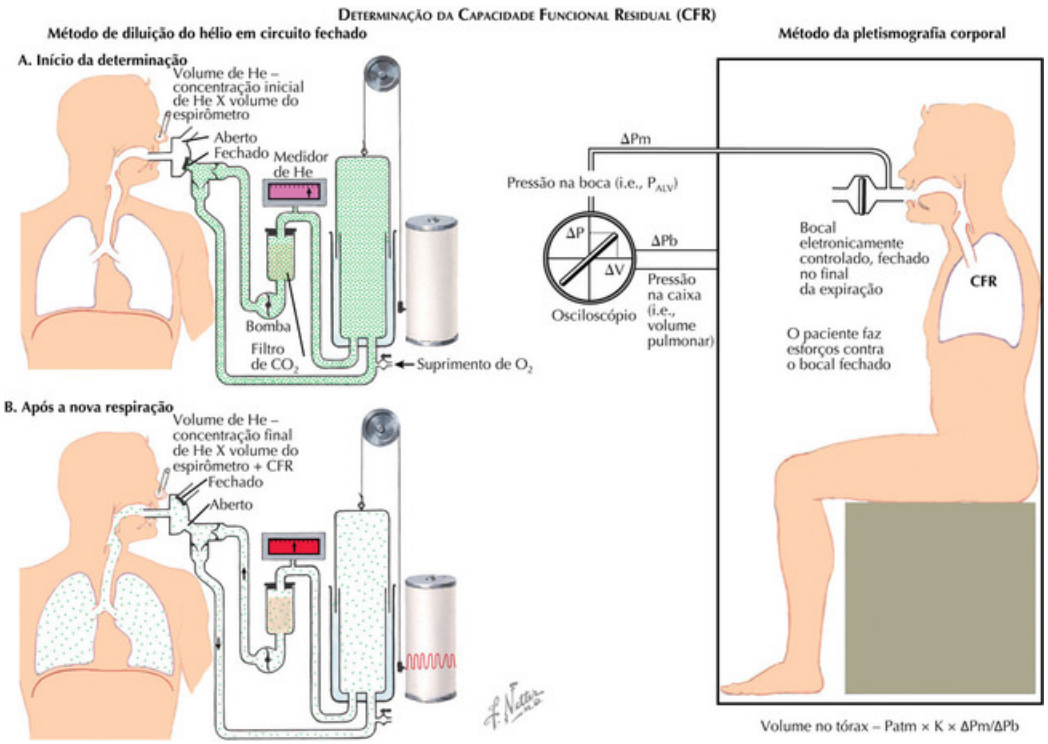


FIGURA 2-3

Resolvendo para a CFR, a equação é a seguinte:

$$CFR = \frac{V_{espirômetro} \times (He_{inicial} - He_{final})}{He_{final}}$$

A técnica de eliminação do nitrogênio em circuito aberto é outro método de diluição de gás inerte em que o nitrogênio é completamente deslocado dos pulmões por um período de respiração de oxigênio a 100%. Todo o ar expirado é coletado, e o volume e a concentração de nitrogênio da amostra são medidos. Como o volume total de nitrogênio no ar expirado é igual ao volume de nitrogênio nos pulmões antes do início do teste, o volume de ar expirado multiplicado pela concentração de nitrogênio do ar expirado é igual ao volume de ar no pulmão (CFR) multiplicado pela concentração inicial do nitrogênio no pulmão.

Ambas as técnicas de diluição do gás inerte medem o gás (CFR) que se comunica com o ar ambiente. O que não é mensurado é o gás aprisionado

no pulmão por trás das vias aéreas fechadas ou obstruídas. Por exemplo, em um paciente com enfisema, esse gás encarcerado pode ser volumoso (> 1L) e representa o gás preso nas bolhas enfisematosas.

A *técnica do pletismógrafo corporal*, ou técnica da lei de Boyle, utiliza uma câmara fechada dentro da qual o paciente se senta (Fig. 2-3).

Ao final de uma respiração normal (CFR), um bocal se fecha e o paciente e posiciona suavemente de encontro ao bocal fechado. Durante o esforço inspiratório e expiratório subsequente contra o bocal fechado, a pressão nas vias aéreas e nos alvéolos cai ou se eleva abaixo dos níveis atmosféricos, e o gás no pulmão sofre descompressão e compressão. Como o pletismógrafo é vedado, o aumento e o decréscimo resultantes no volume pulmonar são refletidos por aumento ou diminuição da pressão dentro do pletismógrafo.

O volume gasoso torácico é determinado pela aplicação da Lei de Boyle, segundo a qual, para um gás em temperatura constante, o produto entre a pressão e o volume em dois estados diferentes (comprimido ou descomprimido) é constante. $PV = P^1 V^1$. A lei de Boyle também pode ser expressa da seguinte forma:

$$P \times V = (P + \Delta P)(V + \Delta V)$$

onde P = pressão inicial, V = volume inicial, ΔP é a mudança de pressão, e ΔV, a alteração correspondente no volume. Essa expressão pode ser simplificada da seguinte forma:

$$V = (P + \Delta P) \times \frac{\Delta V}{\Delta P}$$

Em relação ao sistema respiratório, V representa o volume inicial de gás no tórax (i.e., a CFR), P representa a pressão nos alvéolos ao final de uma expiração normal (i.e., pressão atmosférica), ΔP representa a variação na pressão alveolar durante os sforços respiratórios contra um bocal fechado e

ΔV representa a mudança no volume torácico resultante da expansão ou da compressão do gás durante a respiração obstruída. Alterações na pressão alveolar são determinadas pelas alterações na pressão da boca (ΔP = ΔPb), enquanto alterações no volume de gás torácico são refletidas pelas alterações de pressão dentro do pletismógrafo (ΔV = ΔPp). Como as alterações na pressão alveolar durante as manobras suaves de respiração contra um bocal fechado são extremamente pequenas em comparação com a pressão atmosférica, a CFR pode ser calculada a partir da seguinte equação simplificada:

$$\text{CFR} = \text{press ã o atmosf é rica} \times \frac{\Delta \text{Pp}}{\Delta \text{Pb}}$$

A CFR mensurada pela pletismografia corporal mede todo o gás dentro do pulmão que se comunica ou não com a atmosfera. Dessa forma, na situação de encarceramento excessivo de ar, a CFR determinada pelo pletismógrafo corporal é muito maior do que a CFR definida pela diluição do gás inerte.

Mecânica do aparelho ventilatório (Fig. 2-4)

O sistema respiratório, ou aparelho ventilatório, consiste nos pulmões e na parede torácica vizinha. A parede torácica inclui não apenas o gradil costal, mas também o diafragma e a parede abdominal. Os pulmões preenchem o tórax de modo que as pleuras viscerais estão em contato com as pleuras parietais do gradil costal onde o espaço pleural é preenchido por uma pequena quantidade de líquido e, portanto, trata-se apenas de um espaço potencial. Como resultado do íntimo contato físico, os pulmões e a parede torácica atuam como uma unidade. Do ponto de vista mecânico, o sistema respiratório, ou aparelho ventilatório, pode ser considerado uma bomba caracterizada por suas propriedades elásticas (E), resistivas ao fluxo (R) e inerciais (I) (Figs. 2-4 e 2-5). Dinamicamente, a pressão total desenvolvida pelos músculos e a contração deve superar três resistências:

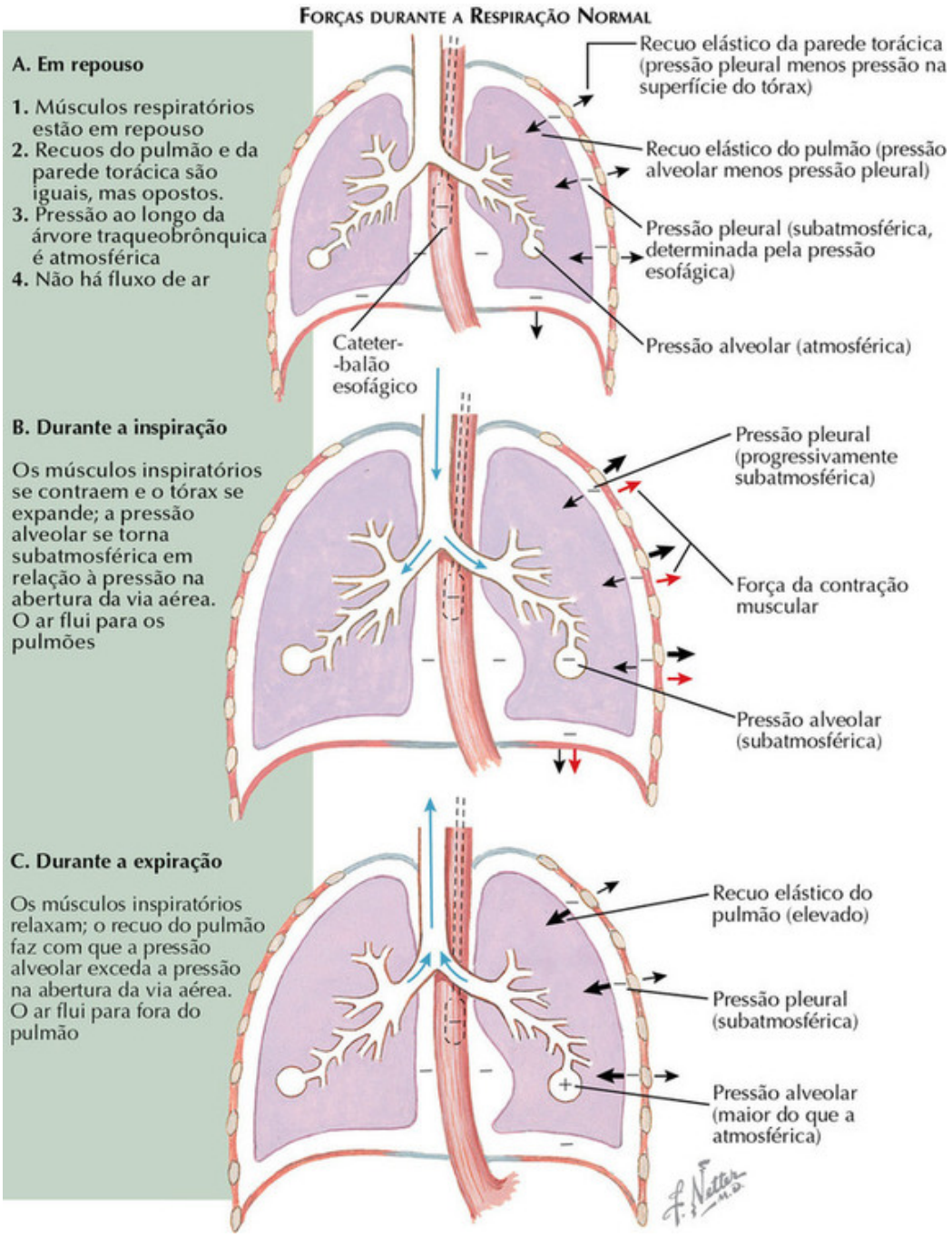


FIGURA 2-4

$$\Delta P = P_E + P_R + P_I$$

onde P_E é a pressão atribuível à resistência elástica (E), P_R é a pressão atribuível à resistência ao fluxo (R) e P_I é a pressão atribuível à inércia (I).

Em termos de fluxo e volume:

$$\Delta P = EV + R\dot{V} + I\ddot{V}, \text{ onde } V = \text{volume},$$

$$\dot{V} = \text{fluxo e} \ddot{V} = \text{acelera çã o.}$$

Ao término da expiração tranquila, os músculos respiratórios estão em repouso. O recuo elástico do pulmão, que é para dentro e favorece a desinsuflação, é equilibrado pelo recuo elástico do tórax, que é direcionado para fora e favorece a insuflação, e essas forças opostas geram uma pressão subatmosférica de aproximadamente 5cm H_2O no espaço pleural (entre as pleuras visceral e parietal). No ponto de ausência de fluxo, a pressão ao longo de toda a via aérea da boca até os alvéolos está em nível atmosférico. A diferença entre a pressão alveolar e pleural ou a diferença de pressão através das estruturas pulmonares é a pressão transpulmonar (P_{TP}).

À medida que os músculos inspiratórios vão-se contraindo durante a inspiração, e o tórax vai-se expandindo, a pressão pleural se torna progressivamente negativa ou subatmosférica. Devido à resistência (Rva) oferecida pela árvore traqueobrônquica ao fluxo de ar para os pulmões, a pressão alveolar também se torna subatmosférica. Em determinado índice de fluxo aéreo, a diferença entre a pressão alveolar e a pressão na abertura da via aérea, que permanece em nível atmosférico, é utilizada para medir a resistência de fluxo das vias aéreas:

$$Rva = \frac{Patm - Palv}{V}$$

ou

$$\text{Resistência ao ar} = \frac{\text{pressão alveolar} - \text{pressão de abertura da via aérea}}{\text{velocidade do fluxo de ar}}$$

O movimento do ar na direção dos pulmões continua até que a pressão alveolar novamente atinja ou se equilibre com o nível atmosférico ou a pressão alveolar menos a pressão de abertura da via aérea igual a zero, que é quando a diferença de pressão entre os alvéolos e a abertura das vias aéreas não existe mais.

Propriedades Elásticas do Pulmão (Fig. 2-5)

A complacência ou distensibilidade dos pulmões é determinada pelo relacionamento entre as mudanças no volume pulmonar e as mudanças na pressão transpulmonar. Ao final da inspiração, quando o fluxo é zero, o volume de ar nos pulmões é maior e a pressão pleural é mais subatmosférica do que na CFR, onde a respiração começa. Nesse ponto, a diferença entre a pressão alveolar e pleural – a pressão transpulmonar – está aumentada. Essa mudança na pressão transpulmonar necessária para a realização de determinada mudança no volume de ar nos pulmões é uma medida da resistência elástica dos pulmões:

$$E = \frac{\Delta P_{TP}}{\Delta Vol}$$

ou:

$$\text{Resistência pulmonar elástica(ou elastância)} = \frac{\text{Mudança na pressão transpulmonar}}{\text{Mudança no volume pulmonar}}$$

O inverso é a complacência pulmonar:

$$C = \frac{\Delta \text{Vol}}{\Delta P_{TP}}$$

As forças necessárias para superar a resistência elástica ficam armazenadas dentro dos elementos elásticos; a expiração ocorre quando estas forças são liberadas. Quando os músculos respiratórios param de contrair e começam a relaxar, o recuo dos pulmões faz com que a pressão alveolar exceda a pressão na boca, o gradiente de pressão se inverte e o ar flui para fora do pulmão.

As propriedades elásticas dos pulmões (Fig. 2-5) são estatisticamente determinadas quando o fluxo de ar é interrompido. Nessas condições de ausência de fluxo, a pressão alveolar é igual à pressão na boca; a pressão pleural é indiretamente determinada pela pressão no terço inferior do esôfago por meio de um cateter com balão. Na prática, o indivíduo inala até a CPT e depois exala lentamente; em seguida, o fluxo de ar é interrompido periodicamente, e se fazem as mensurações estáticas do volume pulmonar e da pressão transpulmonares. A partir das mensurações do volume e da pressão transpulmonar, determinam-se a complacência pulmonar (CP = ΔVol/ ΔP_{TP}) ou sua elastância inversa (EP + $\Delta P_{TP}/\Delta$Vol).

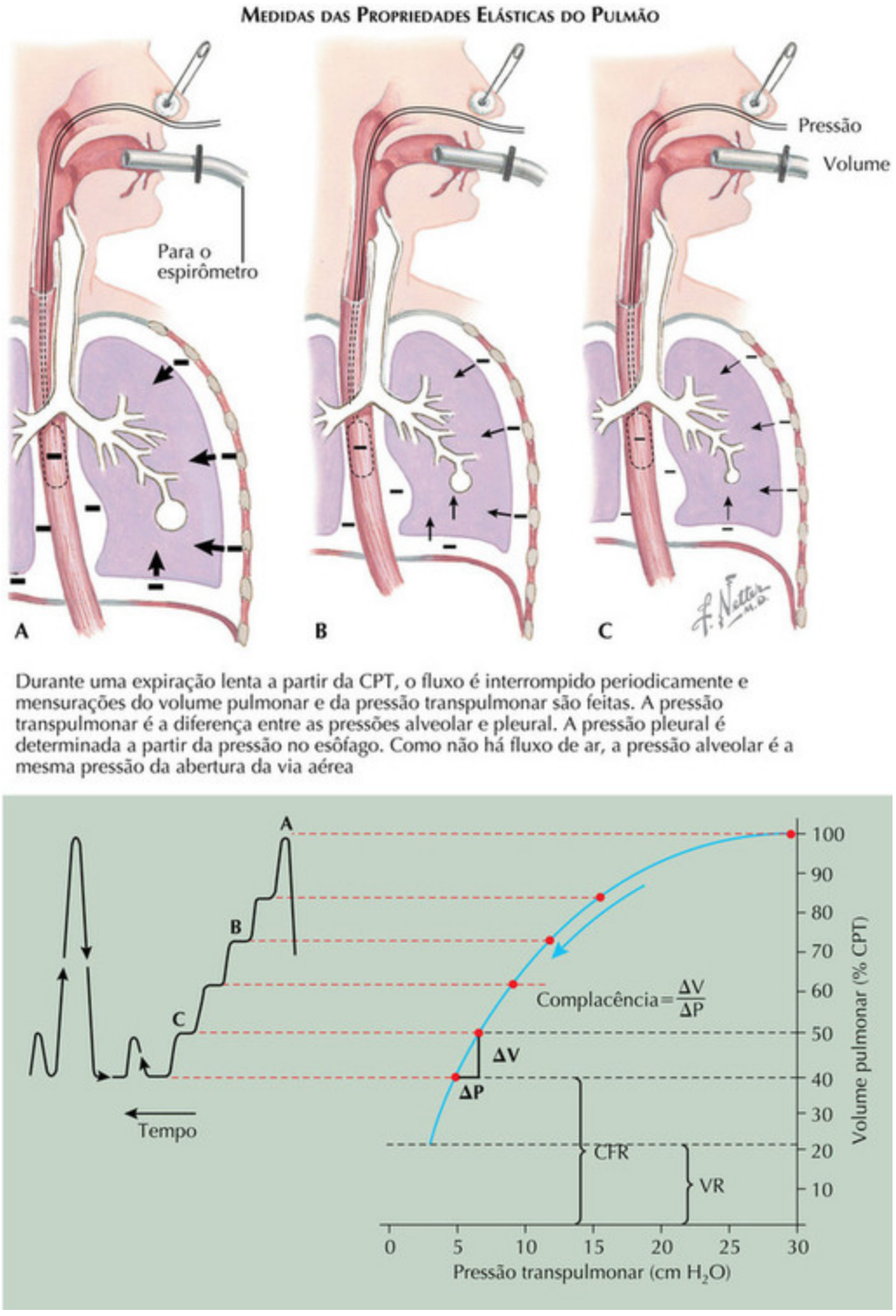


FIGURA 2-5

As características pressão-volume do pulmão não são colineares. Assim, a complacência do pulmão é diminuída em altos volumes e aumentada

conforme o VR se aproxima. As forças que favorecem o colapso do pulmão podem ser demonstradas por toda a variação da CV, mesmo em baixos volumes pulmonares. Quando as forças de insuflação da parede torácica no pulmão são eliminadas pela remoção do pulmão do tórax ou pela abertura do tórax (pneumotórax), o pulmão irá colabar até um estado virtualmente sem ar ao atingir posição de equilíbrio.

A elasticidade do tecido pulmonar tem origem, em parte, nas fibras de elastina e no colágeno que estão presentes nas paredes alveolares e que circundam os bronquíolos e os capilares pulmonares. As fibras de elastina podem atingir aproximadamente o dobro de seu comprimento de repouso; em contraste, as fibras de colágeno têm baixa extensibilidade e atuam primariamente na limitação da expansão nos altos volumes pulmonares. A expansão do pulmão ocorre através do desdobramento e do arranjo geométrico das fibras análogas, da mesma forma que uma meia de nylon é facilmente distendida mesmo que suas fibras individuais sejam pouco alongadas.

A distensibilidade dos pulmões aumenta (complacência aumenta) com o avançar da idade, em consequência das alterações nas fibras de elastina e colágeno no pulmão. O enfisema pulmonar, que destrói as paredes alveolares e dilata os espaços alveolares, aumenta, de forma similar, a complacência pulmonar. Em contraste, a complacência do pulmão é reduzida por distúrbios como fibrose pulmonar, que afeta os tecidos intersticiais do pulmão, e pela consolidação e edema alveolar difuso, que também interfere na expansão do pulmão.

Tensão de superfície (Fig. 2-6)

O comportamento elástico do pulmão também depende da tensão de superfície no filme que reveste os alvéolos. As forças atrativas entre as moléculas e o filme de líquido são mais intensas que aquelas entre o filme e o gás nos alvéolos. Em consequência, a área do filme de superfície encolhe. O comportamento do filme de superfície foi examinado em animais experimentais através da comparação das relações pressão-volume dos pulmões preenchidos por ar com as dos pulmões preenchidos com solução salina. Como a solução salina elimina a interface líquido-ar sem afetar a elasticidade pulmonar, os pulmões distendidos com líquido necessitam de

uma pressão transpulmonar menor para manter determinado volume pulmonar do que os pulmões insuflados com ar. Assim, as forças de superfície contribuem significativamente para as forças reativas do pulmão.

As forças de superfície podem ser caracterizadas pela Lei de Laplace (Fig. 2-6). A Lei de Laplace declara que a pressão dentro de uma estrutura esférica como um alvéolo é diretamente proporcional à tensão na parede e inversamente proporcional ao raio de curvatura. Quando a interface líquido-ar e as forças de tensão da superfície são abolidas pela instilação de solução salina nos espaços alveolares, a pressão necessária para manter determinado volume pulmonar é acentuadamente reduzida.

A tensão de superfície do filme que reveste as paredes alveolares depende do volume pulmonar; a tensão de superfície é elevada quando os pulmões são insuflados e baixa em pequenos volumes pulmonares. Essas variações na tensão de superfície com alterações no volume pulmonar necessitam que o filme da superfície contenha um tipo único de material ativo de superfície. Se a tensão da superfície permanecesse constante, em vez de mudar de acordo com o volume pulmonar, haveria necessidade de maior pressão para manter um alvéolo aberto, já que seu raio de curvatura se reduz com a diminuição do volume pulmonar. O material ativo de superfície que reveste os alvéolos, ou *surfactante*, resulta dos pneumócitos granulares do tipo II e possui a lecitina dipalmitoil como um importante constituinte. O surfactante tem várias funções importantes. Sem surfactante, os pequenos alvéolos se esvaziariam em comunicantes maiores, podendo ocorrer atelectasia. Sem dúvida, essa é a situação dos recém-natos prematuros, que não produzem surfactante. A baixa tensão de superfície do surfactante, particularmente em baixos volumes pulmonares, aumenta a complacência do pulmão e facilita a expansão durante a respiração subsequente; em consequência, mantém-se a estabilidade dos alvéolos em baixos volumes pulmonares.

Propriedades Elásticas da Parede Torácica e Sistema Respiratório Total (Fig. 2-7)

O recuo elástico da parede torácica é direcionado para fora e favorece a insuflação. Se o tórax não sofrer atuação contrária dos pulmões, dilatará até 70% da CPT, e esse ponto representa uma posição de equilíbrio ou de

repouso da parede torácica. Nesse ponto, a pressão através da parede torácica (a diferença entre a pressão pleural e a pressão na superfície do tórax quando os músculos respiratórios estão em repouso total) é zero. Se o tórax se expande além de seu ponto de equilíbrio, a parede torácica, de forma similar ao pulmão, irá recuar para dentro, resistindo contra a expansão e favorecendo seu retorno à posição de equilíbrio. Por outro lado, em todos os volumes inferiores a 70% da CPT, o recuo do tórax é oposto ao do pulmão, já que é direcionado para fora e favorece a insuflação.

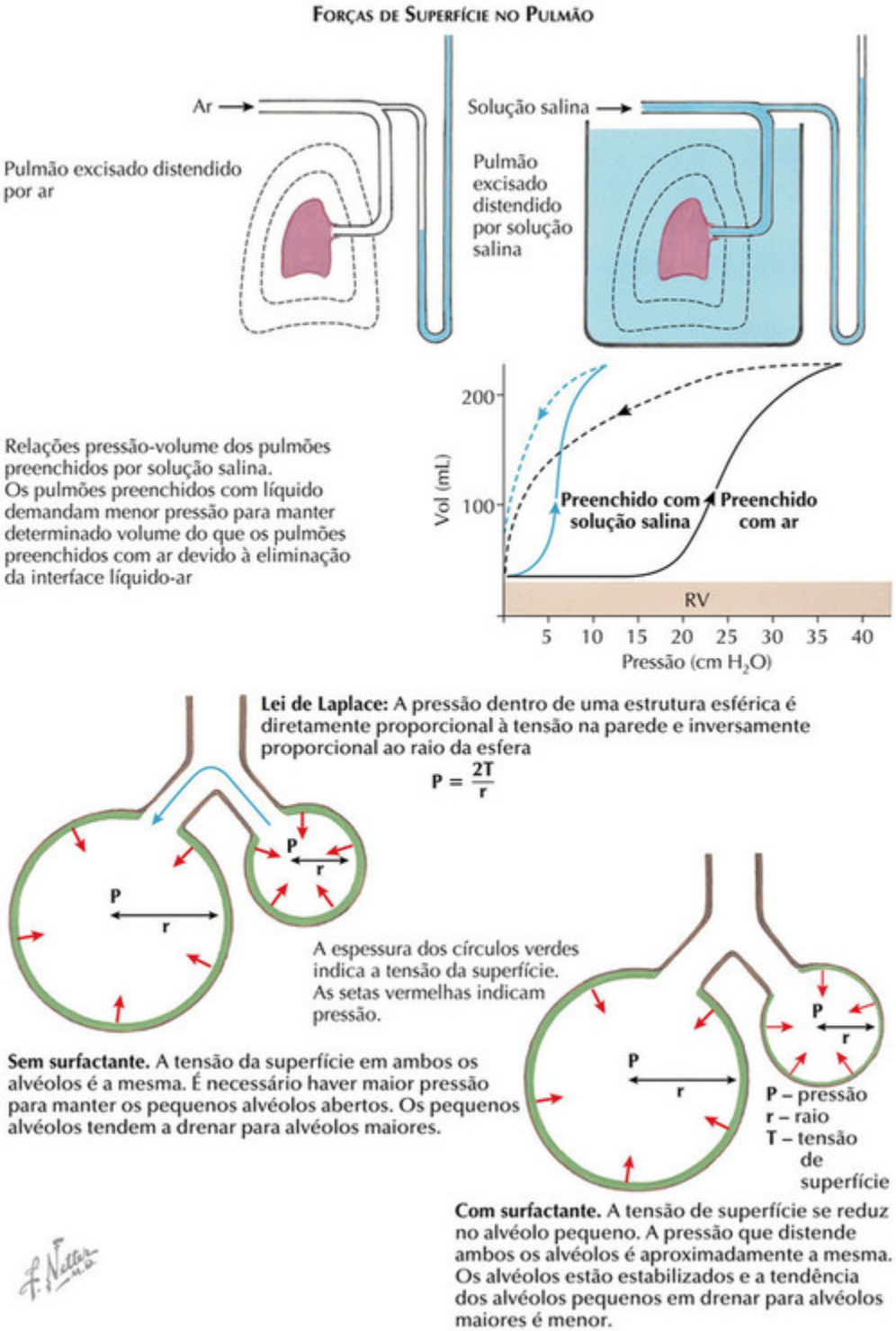


FIGURA 2-6

Considera-se que o pulmão e a parede torácica estão em série, de modo que a pressão de recuo do sistema respiratório total (P_{SR}) é a soma algébrica

das pressões exercidas pelo recuo do pulmão (P_P) e o recuo da parede torácica (P_T).

$$P_{SR} = P_P + P_T$$

A PP é determinada pela diferença entre a pressão alveolar (Palv) e a pressão pleural (Ppl). Quando os músculos respiratórios estão em repouso, a P_T é determinada pela diferença entre a pressão pleural (Ppl) e a pressão na superfície externa do tórax (Patm). Assim, o recuo de todo o sistema respiratório pode ser expresso da seguinte forma:

$$P_{SR} = (Palv - Ppl) + (Ppl - Patm)$$

Quando os músculos respiratórios estão completamente em repouso e a pressão na superfície do tórax está em níveis atmosféricos:

$$P_{SR} = Palv$$

As propriedades elásticas do sistema respiratório total podem ser avaliadas de várias formas. Cada método requer que certo volume pulmonar seja mantido durante um relaxamento completo de todos os músculos respiratórios, em geral pela aplicação de forças externas como a pressão positiva sobre as vias aéreas ou a pressão negativa em torno do tórax, ou ainda através do relaxamento voluntário dos músculos respiratórios enquanto a abertura das vias aéreas é ocluída.

Portanto, a CFR representa o equilíbrio único ou a posição de repouso em que a pressão de recuo é zero. Nesse ponto (CFR), a pressão de recuo

elevada (desinsuflação) do pulmão é igual à pressão de recuo para fora (insuflação) da parede torácica. Em qualquer volume acima, na CFR a pressão de recuo excede os níveis atmosféricos, favorecendo a redução do volume pulmonar; em volumes abaixo da CFR, a pressão de recuo é inferior à pressão atmosférica, e o sistema respiratório tende a se retrair para fora, em uma tentativa de aumentar o volume pulmonar. Portanto, a CFR é uma medida das forças elásticas do sistema respiratório.

As propriedades de recuo elástico da parede torácica, que desempenha papel relevante na determinação das subdivisões do volume pulmonar, podem ser consideradas anormais por distúrbios como obesidade acentuada, cifoescoliose e espondilite anquilosante.

Distribuição da Resistência ao Fluxo de Ar (Fig. 2-8)

O movimento do gás dos alvéolos para a abertura das vias aéreas requer dissipação da pressão. A proporção da pressão transpulmonar (diferença entre as pressões na pleura e na boca) para o fluxo define a *resistência pulmonar*, que é a soma da resistência viscosa causada pelo movimento de gás através das vias aéreas (*resistência das vias aéreas*) e a resistência viscoelástica oferecida pelo deslocamento dos tecidos (*resistência dos tecidos*).

A resistência pulmonar está inversamente relacionada com a resistência contra a respiração, o que se atribui à dependência de frequência da resistência do tecido, e ao volume pulmonar, o que se atribui à dependência de volume da resistência das vias aéreas.

Durante a respiração corrente normal em repouso, a resistência dos tecidos representa um dos principais componentes da resistência pulmonar e pode estar ainda mais elevada nas doenças que afetam o parênquima pulmonar, como a fibrose pulmonar. A resistência tecidual é definida como a proporção da diferença de pressão entre a superfície pleural e os alvéolos para o fluxo de ar e, consequentemente, não pode ser mensurada de forma direta *in vivo*.

A pressão que produz o fluxo de ar ao longo das vias aéreas é a diferença entre a pressão alveolar (Palv) e a pressão de abertura das vias aéreas (Pava). A resistência das vias aéreas (Rva) é, então, definida como a

proporção dessa pressão de fluxo de ar ($\dot{V}$), de acordo com a seguinte equação:

$$Rva = \frac{Palv - Pava}{\dot{V}}$$

A resistência das vias aéreas pode ser prontamente determinada na pletismografia corporal total *in vivo*, que permite a mensuração das mudanças na Palv enquanto o fluxo pela boca é simultaneamente mensurado por um pneumotacógrafo. Em indivíduos normais, uma grande proporção da resistência das vias aéreas é oferecida pelo trato respiratório superior. Durante uma respiração corrente em repouso, as contribuições do nariz e da laringe para a resistência das vias aéreas somam até 40% a 60%, atribuindo-se essa variabilidade, provavelmente, às diferenças anatômicas. A laringe contribui para a resistência mais durante a expiração do que durante a inspiração, pois as pregas vocais estão abduzidas na inspiração e o nariz contribui mais para a inspiração do que para a expiração.

A resistência das vias aéreas intratorácicas é atribuível principalmente aos brônquios proximais até a sétima geração de vias aéreas. Com a ramificação mais distal, o número de vias aéreas aumenta exponencialmente, e é muito maior do que a diminuição do diâmetro. Assim, a área transversal total da árvore traqueobrônquica aumenta exponencialmente na direção da periferia. Como consequência, as vias aéreas com diâmetro inferior a 2mm contribuem para aproximadamente 10% da resistência total das vias aéreas de um pulmão normal. Em condições patológicas, a resistência dessas vias aéreas periféricas pode aumentar consideravelmente, porém deve representar mais do que o dobro para resultar em um aumento da resistência aérea total excedendo os 10%.

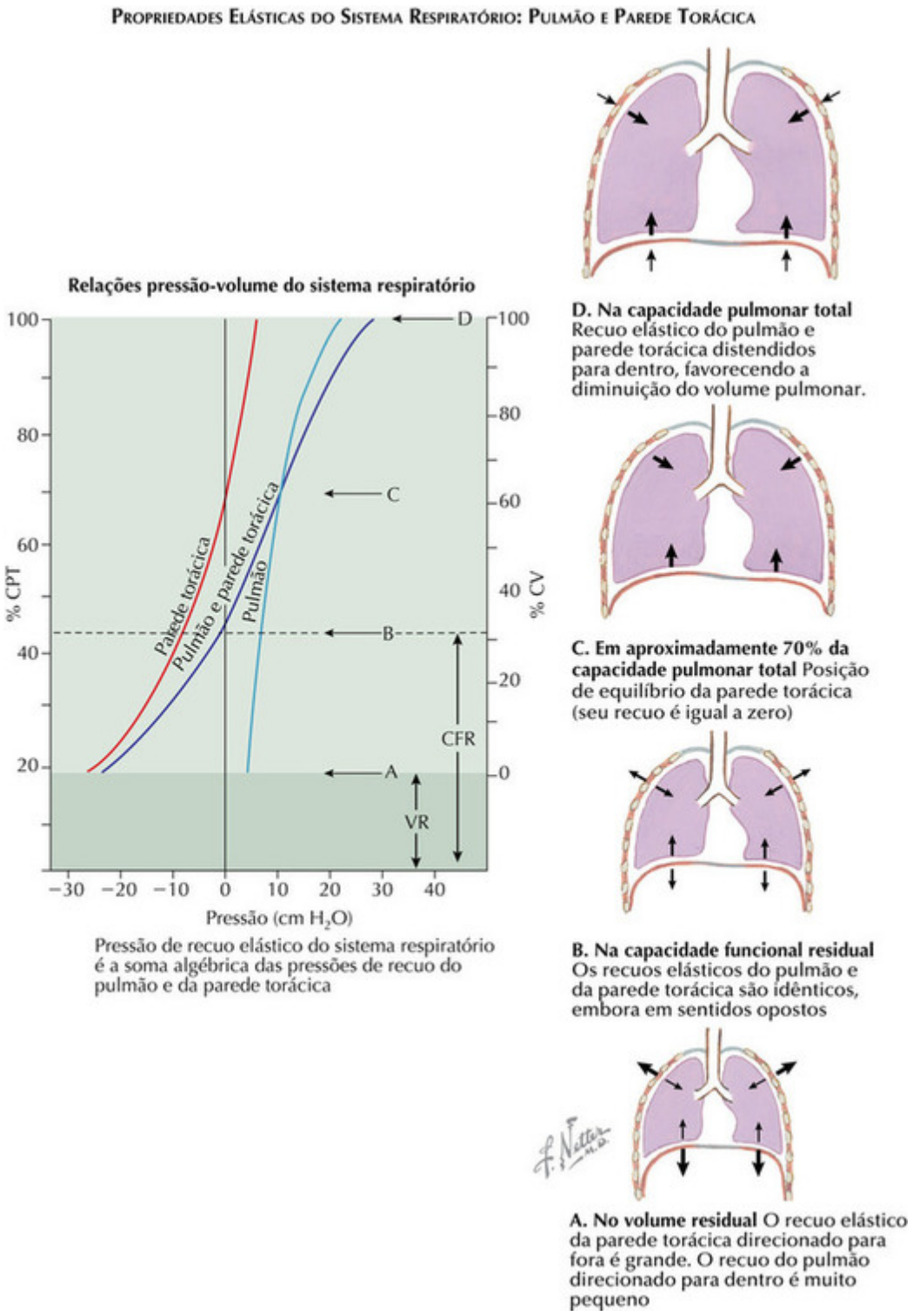


FIGURA 2-7

As vias aéreas são estruturas não rígidas e comprimidas ou distendidas quando há diferença de pressão entre seus lúmens e o espaço vizinho

(*pressão transmural*). A pressão em torno das vias aéreas intratorácicas se aproxima da pressão pleural, porque essas vias aéreas estão expostas à força necessária para o pulmão distendido (*pressão transpulmonar*). Assim, a pressão transmural de determinada via aérea varia diretamente com a pressão transpulmonar, e seu diâmetro muda proporcionalmente à raiz cúbica das mudanças do volume pulmonar. Como a resistência de determinada via aérea é inversamente proporcional à quarta potência de seu rádio, há uma relação hiperbólica inversa entre a resistência da via aérea e o volume pulmonar. Em indivíduos normais, o produto da resistência da via aérea e o volume pulmonar (*resistência específica das vias aéreas*) e seu inverso são utilizados para corrigir a resistência das vias aéreas para o volume no qual é medido. Quando o recuo elástico do pulmão se reduz, como no enfisema pulmonar, a pressão transmural e o calibre das vias aéreas diminuem e a resistência da via aérea aumenta.

Os efeitos das alterações na pressão transmural sobre o calibre das vias aéreas também depende da complacência da parede da via aérea, a qual, por sua vez, depende do suporte estrutural de determinada via aérea. A traqueia possui uma camada cartilaginosa em suas paredes anterior e laterais que impede o colapso completo mesmo quando a pressão transmural é negativa. Os brônquios possuem um suporte menor, com anéis e placas cartilaginosas incompletos, e os bronquíolos não possuem cartilagem. Porém, o estreitamento excessivo dos bronquíolos durante a ativação máxima da musculatura lisa das vias aéreas é, em indivíduos normais, impedido pelas cargas elásticas internas e externas, com a primeira sendo representada pelas estruturas da parede da via aérea, e a última, pela força de interdependência gerada pelas fixações alveolares às paredes externas das vias aéreas. Se as fixações alveolares estiverem destruídas, como no enfisema, a força de interdependência é reduzida e o calibre das vias aéreas é menor para qualquer tônus da musculatura lisa da via aérea.

O calibre da via aérea também pode estar reduzido e a resistência das vias aéreas aumentada nos pacientes com doenças pulmonares como asma e bronquite crônica (doença pulmonar obstrutiva crônica), devido a edema de mucosas, hipertrofia ou hiperplasia das glândulas mucosas, alterações nas propriedades do muco ou hipertrofia ou hiperplasia do músculo liso do brônquio.

Padrões do Fluxo de Ar (Fig. 2-9)

A relação entre a pressão de direcionamento e o fluxo de ar resultante ao longo da árvore traqueobrônquica é extremamente complicada, porque as vias aéreas representam um sistema de tubos irregularmente ramificados que não são rígidos nem perfeitamente circulares.

A pressão de direcionamento necessária para se superar o atrito depende da velocidade e do padrão do fluxo de ar. Existem dois grandes padrões de fluxo de ar. O *fluxo laminar* se caracteriza pelos fluxos de direcionamento paralelo em relação às paredes do tubo que deslizam um sobre o outro. Os fluxos no centro do tubo se movem mais rápido do que aqueles próximos às paredes, de modo que o perfil do fluxo é parabólico. As características de pressão-fluxo do fluxo laminar dependem do comprimento (l) e do raio (r) do tubo e da viscosidade do gás (μ), de acordo com a equação de Poiseuille:

$$\frac{P}{\dot{V}} = \frac{8\mu l}{\pi r^4}$$

onde P é a pressão de direcionamento e $\dot{V}$ é o fluxo. A equação apresentada demonstra que a pressão de direcionamento é diretamente proporcional ao fluxo ($\Delta P \propto \mu \dot{V}$) e altamente dependente do raio do tubo. Se o raio do tubo for dividido pela metade, a pressão necessária para manter determinado fluxo deverá ser aumentada em 16 vezes. O fluxo laminar domina na periferia do pulmão, onde $\dot{V}$ é baixa, porque o calibre da via aérea é pequeno, mas a área transversal total é grande. O *fluxo turbulento* ocorre em altas velocidades de fluxo e se caracteriza pela completa desorganização das direções de fluxo. As moléculas de gás se movem lentamente, colidem entre si e alteram suas velocidades. Nessas circunstâncias, as relações pressão-fluxo mudam. O fluxo de ar não é mais diretamente proporcional à pressão de direcionamento como no fluxo laminar; em vez disso, a pressão de direcionamento para produzir determinada velocidade de fluxo de ar é proporcional ao quadrado do fluxo ($\Delta P \propto p\dot{V}^2$). Além disso, a pressão de direcionamento depende da densidade do gás, mas é pouco afetada pela viscosidade. O fluxo turbulento

domina nas vias aéreas mais centrais, onde $\dot{V}$ é alta porque o calibre das vias aéreas é grande, mas a área transversal total é pequena.

A determinação entre um fluxo laminar ou turbulento é feita pelo número de Reynolds (Re), um número sem dimensão que depende da velocidade do fluxo de ar ($\dot{V}$), da densidade (*p*) e da viscosidade (μ) do gás, além do raio do tubo (r), de acordo com a seguinte equação:

$$\mathrm{Re} = \frac{2\dot{V}p}{\pi r\mu}$$

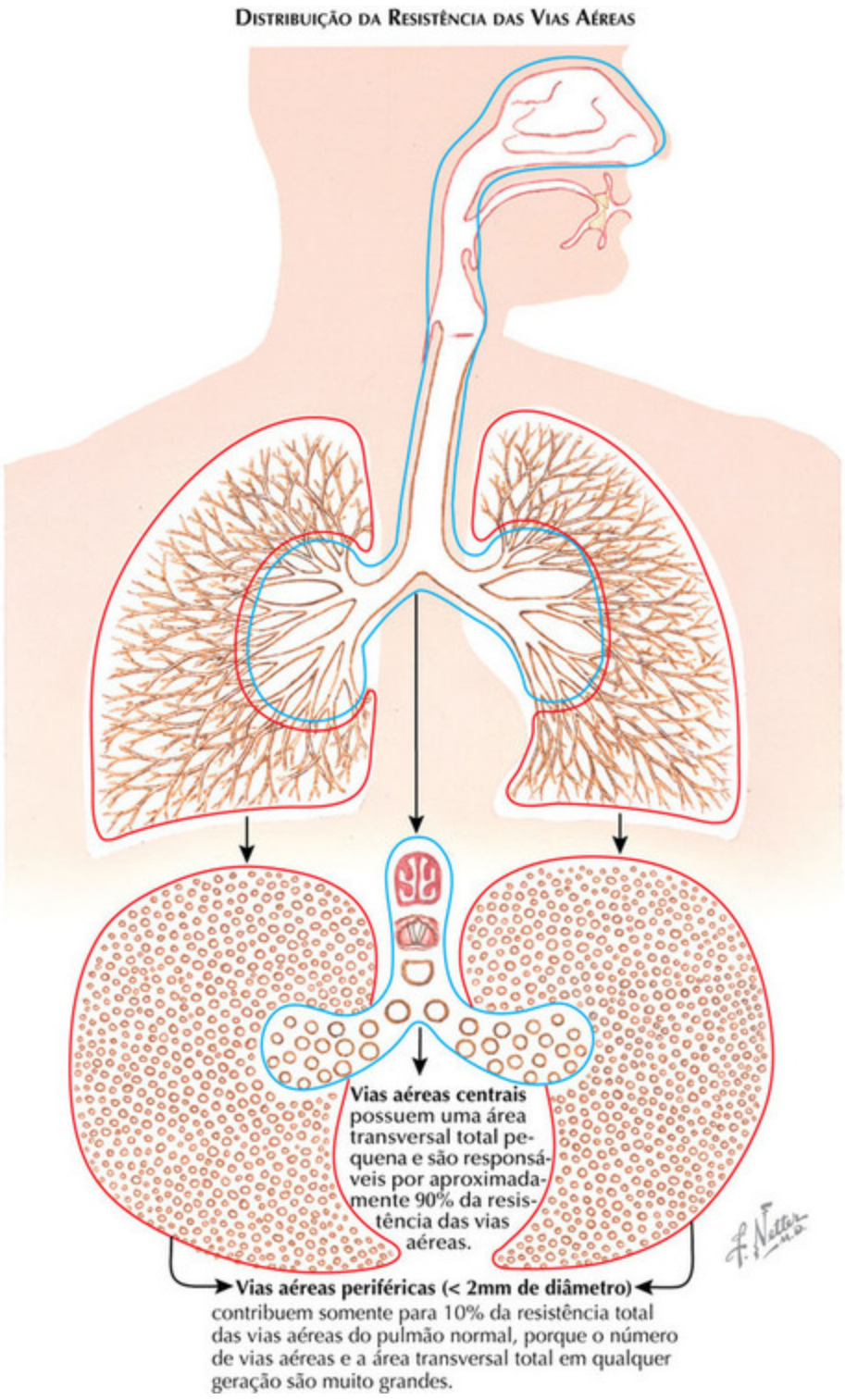


FIGURA 2-8

Nos tubos retos, lisos e rígidos, há turbulência quando o número Reynolds excede a 2.000. Parece que a turbulência é mais provável quando

a velocidade do fluxo de ar e a densidade do gás são elevadas, a viscosidade é baixa, e o raio do tubo é pequeno. Entretanto, mesmo em baixos fluxos durante a expiração, particularmente em ramos da árvore traqueobrônquica, onde os fluxos em dois tubos separados se unem, o perfil parabólico do fluxo laminar é prejudicado, as linhas de direção de fluxo podem separar-se das paredes do tubo, com o desenvolvimento de pequenas formações em redemoinho. Esse padrão é misto ou *fluxo transicional*. Com um padrão de fluxo misto, a pressão de direcionamento para produzir determinado fluxo depende da viscosidade e da densidade do gás.

Além da pressão de dissipação para gerar fluxo, a expiração requer alguma energia para acelerar o gás que se move da grande área transversal da zona respiratória para a área transversal menor da zona de condução (brônquio, traqueia). O ΔP causado pela aceleração convectiva é descrito pela equação de Bernoulli, $\Delta P = \frac{1}{2} p (\dot{V}/A)^2$, onde A é a área transversal.

No pulmão normal, o padrão de fluxo laminar ocorre somente nas vias aéreas periféricas muito pequenas, onde o fluxo em determinada via aérea é extremamente baixo. No restante da árvore traqueobrônquica, o fluxo é de transição e, na traqueia, a turbulência ocorre regularmente.

Determinantes do Fluxo Expiratório Máximo (Fig. 2-10)

Uma avaliação das propriedades resistivas ao fluxo das vias aéreas é obtida a partir da relação fluxo-volume durante uma manobra expiratória forçada. Um indivíduo inala, no máximo, até a CPT e, em seguida, exala até o VR o mais rapidamente possível. No curso dessa manobra, o fluxo de ar se eleva rapidamente até um valor máximo em um volume pulmonar próximo da CPT e aumenta progressivamente com o aumento do esforço. Em volumes pulmonares intermediários e baixos, o fluxo expiratório atinge níveis máximos com esforços moderados e, a partir de então, não aumenta mais, a despeito de maiores esforços. Se a pressão pleural for medida no curso dessas manobras, a relação entre volume pulmonar, esforço e fluxo de ar expiratório pode ser explorada pela plotagem de uma família de *curvas de pressão-fluxo isovolume*. Em todos os volumes pulmonares, a pressão pleural se torna menos subatmosférica e, subsequentemente, excede a pressão atmosférica conforme o esforço expiratório é progressivamente aumentado. De forma correspondente, o fluxo de ar aumenta. Em volumes

pulmonares superiores a 75% da CV, o fluxo de ar aumenta continuamente com a progressão da pressão pleural e, consequentemente, é considerado esforço-dependente. Em contraste, nos volumes abaixo de 75% da CV, o fluxo se nivela à medida que a pressão pleural excede a pressão atmosférica, mas não aumenta mais com os aumentos no esforço e, consequentemente, é considerado esforço-dependente. Como o fluxo de ar permanece constante a despeito do aumento na pressão de direcionamento, a resistência ao fluxo também deve estar aumentando proporcionalmente com a pressão pleural, provavelmente devido à compressão e ao estreitamento das vias aéreas intratorácicas.

Uma explicação para esse fenômeno é ilustrada por um modelo simples do pulmão. Os alvéolos são representados por um saco elástico, e as vias aéreas intratorácicas são representadas por um tubo compressível, ambos colocados em um espaço pleural. Em determinado volume inspiratório final pulmonar, quando o fluxo de ar é interrompido, a pressão pleural é subatmosférica e contrabalança a pressão de recuo elástico do pulmão. A pressão alveolar (i.e., a soma da pressão de recuo elástico do pulmão e pressão pleural) é zero. Como o fluxo de ar é interrompido, as pressões ao longo de toda a via aérea também estão em níveis atmosféricos. Durante uma expiração forçada, a pressão pleural aumenta acima da pressão atmosférica e também aumenta a pressão alveolar. A pressão da via aérea diminui progressivamente do alvéolo para a abertura da via aérea, a fim de superar a resistência viscosa. Em um ponto ao longo da via aérea, denominado *ponto de pressão igual*, a diminuição na via aérea em relação à do alvéolo é igual à pressão de recuo do pulmão. Nesse ponto, a pressão intraluminar é igual à pressão em torno das vias aéreas (i.e., pressão pleural). A partir desse ponto, a pressão interlaminar diminui para níveis abaixo da pressão pleural, resultando em pressão transmural negativa, e as vias aéreas são dinamicamente comprimidas.

As vias aéreas podem ser divididas em dois segmentos dispostos em série, um contracorrente (i.e., do alvéolo para o ponto de pressão igual) e outro a favor da corrente (i.e., do ponto de pressão igual para a abertura da via aérea). Assim que se obtém o fluxo expiratório máximo, maiores elevações na pressão pleural com aumento da força expiratória produzem simplesmente maior compressão do segmento a favor da corrente, mas sem afetar o fluxo de ar através do segmento contracorrente.

A pressão de direcionamento do segmento contracorrente (i.e., a pressão diminui dos alvéolos até o ponto de pressão igual) é igual à pressão de recuo elástico. Em consequência, o fluxo de ar durante a expiração forçada ($\dot{V}_{max}$) representa a proporção entre a pressão de recuo elástico pulmonar (P_P) e a resistência do segmento contracorrente (R_{cc}), de acordo com a seguinte equação:

$$\dot{V}_{max} = \frac{PP}{R_{cc}}$$

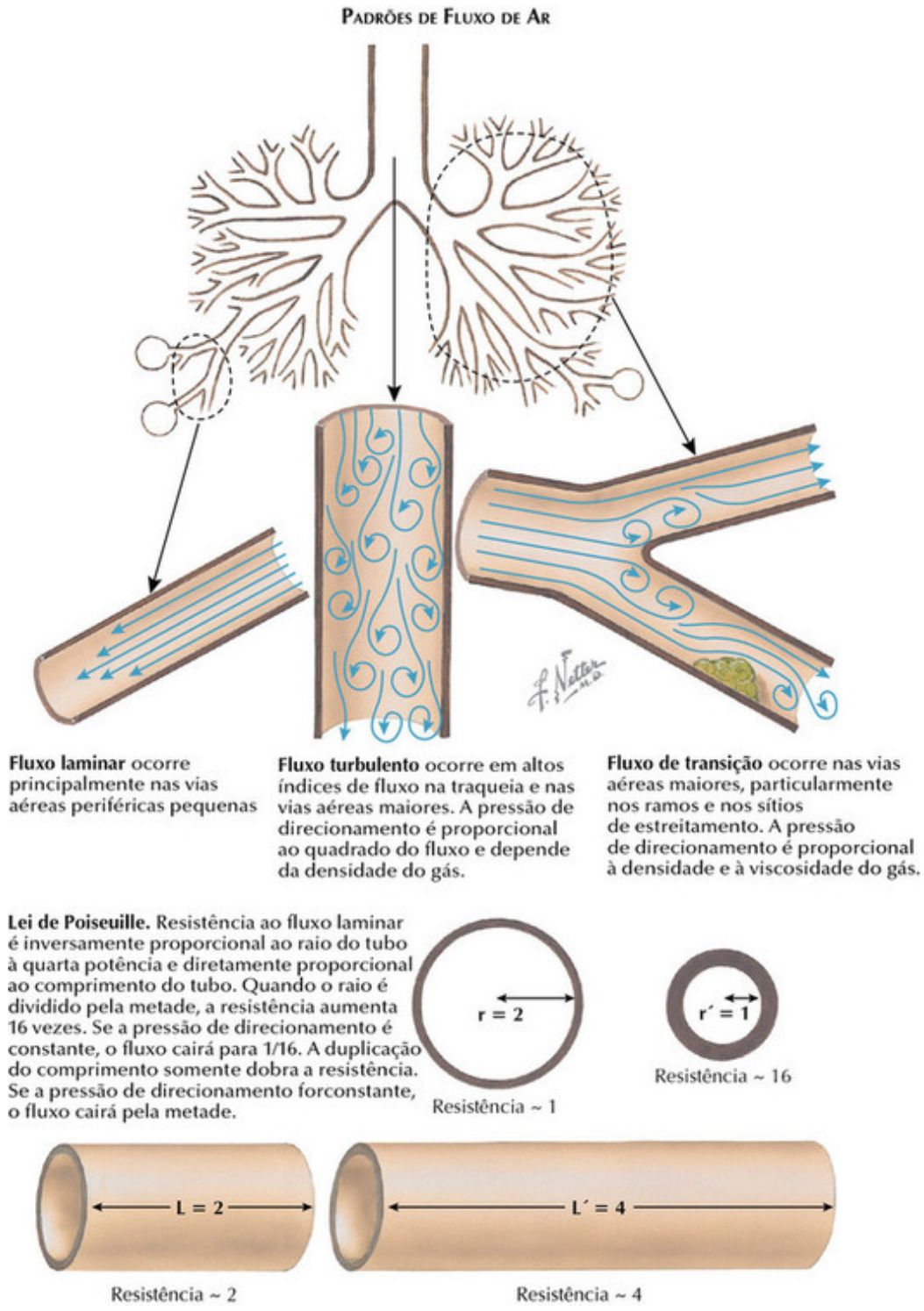


FIGURA 2-9

Entretanto, como o calibre de determinada via aérea no sítio de limitação de fluxo também depende da rigidez da via aérea, o fluxo máximo ($\dot{V}_{max}$)

durante a expiração forçada será:

$$\dot{V}_{max} = A(A / p \bullet \Delta P / \Delta A)^{1/2}$$

A grandeza $(A/p.\ \Delta P/\Delta A)^{1/2}$ é a velocidade com ue uma pequena onda se propaga em um tubo compressível e está relacionada com a área do tubo (A), a densidade do gás (p) e a rigidez da parede do tubo (ΔP/ΔA). A *teoria da velocidade da onda* para a limitação do fluxo demonstra que o fluxo máximo está aumentado para as vias aéreas com maior área ou maior rigidez de parede e gases de densidade menor.

Manobra Expiratória Forçada (Fig. 2-11)

A magnitude do fluxo de ar durante uma expiração forçada da CPT para o VR gera uma medida indireta das propriedades resistivas ao fluxo do pulmão. Isso ocorre porque não é necessário haver um esforço máximo para se obter o fluxo máximo em volumes pulmonares intermediários e baixos. Assim, os parâmetros mensurados durante a maior parte das manobras expiratórias forçadas são pouco afetados por esforços abaixo do ideal e são bons indicadores da resistência das vias aéreas, embora sejam indiretos. Em geral, essa também chamada manobra CVF é registrada como o volume exalado contra o tempo (*espirografia*). Para propósitos clínicos, o volume exalado durante o primeiro minuto (i.e., VEF_1) é medido e expresso como uma proporção para a CVF.

Em geral, a proporção VEF_1/CVF utilizada como um indicador da função das vias aéreas; uma diminuição no VEF_1 abaixo de sua amplitude normal com pouca ou nenhuma alteração na CVF é consistente com distúrbio obstrutivo (p. ex., asma brônquica, bronquite crônica, enfisema). Uma proporção VEF_1/CVF normal na presença de diminuições similares do VEF_1 e da CVF pode sugerir um distúrbio restritivo (fibrose pulmonar, obesidade, doença neuromuscular), mas ocasionalmente pode ocorrer na obstrução ao fluxo de ar, quando a única anormalidade é o aumento do VR causado pelo aumento da via aérea. Portanto, o diagnóstico de

anormalidade restritiva requer a mensuração da CPT. Em geral, a redução no VEF_1 é considerada uma estimativa da severidade das anormalidades obstrutivas ou restritivas determinadas pela espirometria.

A manobra da CV expiratória forçada também pode ser demonstrada como o fluxo de ar contra o volume expirado. Essa plotagem, chamada *curva de fluxo-volume expiratório máximo*, é particularmente útil para o controle de qualidade da manobra expiratória forçada. Nos distúrbios obstrutivos, o membro descendente da curva fluxo-volume expiratório demonstra uma concavidade para cima, um formato que pode ser numericamente descrito pela coleta de fluxos instantâneos em volumes pulmonares específicos, como 75%, 50% e 25% da CVF, mas o significado clínico é discutível, já que não pode ser utilizado com a finalidade de diagnóstico.

A comparação do volume corrente com as curvas de fluxo-volume expiratório permite que se estime a ocorrência de limitação ao fluxo expiratório durante a respiração. Esse mecanismo é responsável pela hiperinsuflação pulmonar dinâmica, que corresponde a um aumento da CFR acima do volume de relaxamento do sistema. Quando se obtém um volume máximo durante a respiração corrente por uma vasoconstrição ou hiperpneia do exercício, o único modo de manter ou aumentar a ventilação minuto é respirar em maior volume pulmonar, quando, então, é possível gerar maiores fluxos expiratórios. A ocorrência, ou o alívio, de hiperinsuflação pulmonar dinâmica e limitação do fluxo expiratório durante a respiração corrente pode ser simplesmente deduzida pelas alterações na capacidade inspiratória (diferença entre CRF e CPT).

A limitação de fluxo durante a expiração corrente pode estar presente tanto nos distúrbios obstrutivos, porque os fluxos máximos estão reduzidos, quanto nos distúrbios restritivos, porque a respiração ocorre em menor volume pulmonar. Nos distúrbios restritivos, todos os volumes pulmonares estão reduzidos e o fluxo é baixo durante toda a expiração, ainda que, em relação ao volume pulmonar absoluto, ele possa ser maior do que o normal.

Complacência Pulmonar Dinâmica e Trabalho da Respiração (Fig. 2-12)

Mudanças no volume pulmonar e na pressão pleural durante um ciclo respiratório, demonstradas como a *alça de pressão-volume*, descrevem as propriedades elásticas e resistivas ao fluxo do pulmão, bem como o trabalho realizado pelos músculos respiratórios do pulmão.

Ao final da expiração e da inspiração, o fluxo de ar é zero; a diferença na pressão pleural entre esses dois pontos reflete o crescente recuo elástico à medida que o volume vai aumentando. A inclinação da linha que conecta os pontos expiratório final e inspiratório final na alça pressão-volume gera uma medida da *complacência pulmonar dinâmica*. Além disso, durante a inspiração, a mudança na pressão pleural em qualquer volume pulmonar reflete não somente a pressão necessária para se superar o recuo elástico do pulmão, mas também a pressão necessária para se superarem as resistências das vias aéreas e do tecido pulmonar.

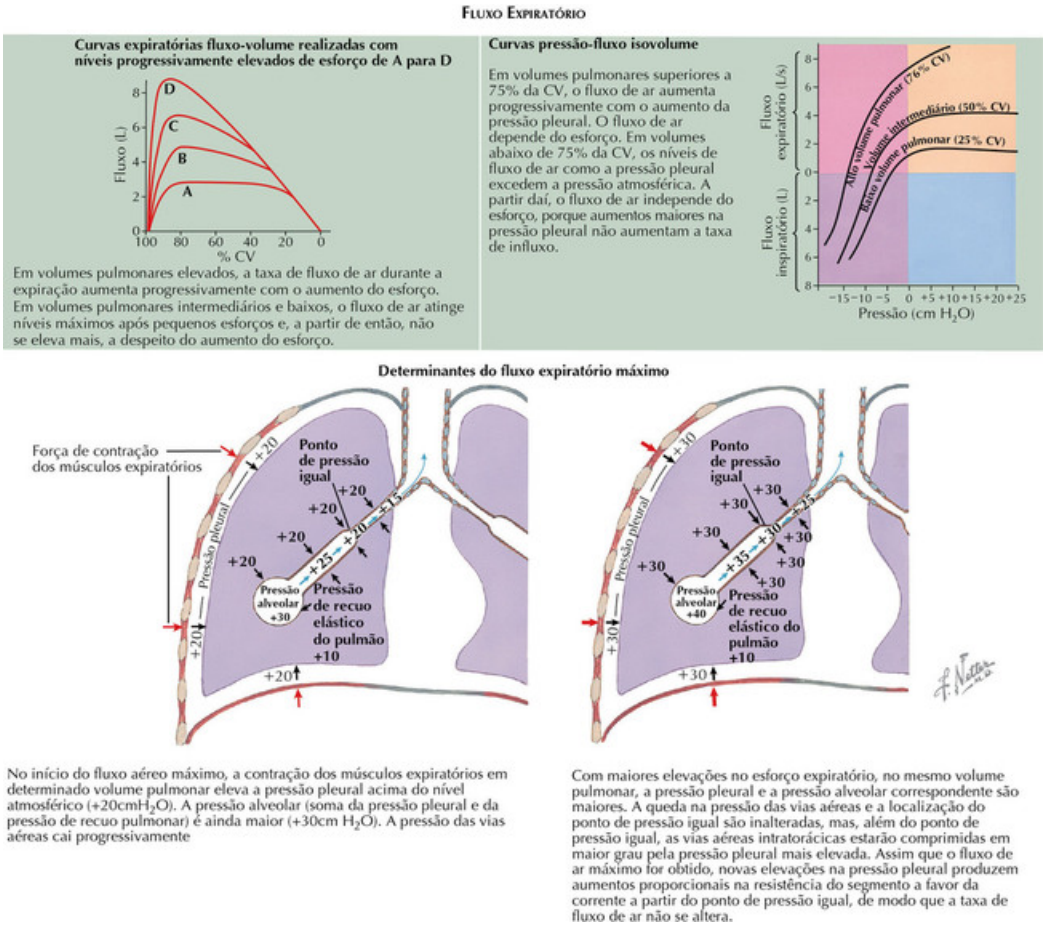


FIGURA 2-10

Em indivíduos normais, a complacência dinâmica do pulmão se aproxima intimamente da complacência estática do pulmão e permanece essencialmente inalterada quando a frequência respiratória aumenta até 60 respirações/minuto. Isso ocorre porque um pulmão atua em paralelo com o enchimento e o esvaziamento normal do outro pulmão de modo equilibrado e sincrônico, mesmo quando o fluxo de ar é alto e o volume pulmonar varia rapidamente. Para que a ventilação se distribua em unidades pulmonares paralelas independentemente do fluxo de ar, suas constantes de tempo (i.e., os produtos da resistência e da complacência) devem ser aproximadamente iguais. Na presença de uma distribuição desigual das constantes de tempo, determinada mudança na pressão pleural produz mudança total menor no volume pulmonar e a complacência dinâmica diminui. Entretanto, como as constantes de tempo das unidades pulmonares distais às vias aéreas com 2mm de diâmetro são da ordem de 0,01 segundo, é necessário haver

diferenças quatro vezes maiores nas constantes de tempo para provocar diminuição da complacência dinâmica com o aumento da frequência. A dependência da frequência na complacência dinâmica é um teste demorado e tecnicamente difícil, mas se mostra sensível às alterações nas vias aéreas periféricas quando as mensurações convencionais da mecânica pulmonar (i.e., complacência estática, resistência geral das vias aéreas) ainda estão dentro dos limites normais.

O *trabalho mecânico da respiração* (T) realizado pelos músculos respiratórios pode ser prontamente avaliado durante a respiração espontânea a partir das alterações na pressão pleural (P) e no volume pulmonar (V), de acordo com a seguinte equação:

$$T = \int P dV$$

Durante a respiração normal, o recuo elástico é suficiente para superar as forças não elásticas durante a expiração, que, portanto, é passiva. Nos níveis mais elevados da ventilação ou quando a resistência das vias aéreas está aumentada, pode ser necessário realizar um trabalho mecânico adicional para se superarem as forças não elásticas durante a expiração; a pressão pleural deve exceder a pressão atmosférica, e a expiração não é mais passiva.

O trabalho dispendido em qualquer nível de ventilação depende do padrão de respiração. Enquanto grandes VCs aumentam o trabalho elástico da inspiração, altas frequências respiratórias acentuam o trabalho contra as forças de resistência ao fluxo. Durante a respiração normal e a prática de exercícios, os indivíduos tendem a ajustar o VC e a frequência respiratória para valores que minimizem o trabalho de respiração. Pacientes com fibrose pulmonar e aumento do trabalho elástico da respiração tendem a respirar de modo lento e rápido. Pacientes com obstrução das vias aéreas tendem a respirar em maiores volumes pulmonares (hiperinsuflação pulmonar dinâmica) a fim de minimizar a resistência das vias aéreas, embora isso esteja associado a um maior trabalho elástico durante a inspiração.

Pelo ponto de vista das necessidades de energia, o trabalho da respiração pode ser considerado o custo de oxigênio da respiração. Em indivíduos normais, esse custo é de aproximadamente 1mL de oxigênio por litro de ventilação, que representa menos de 5% do consumo total de oxigênio, mas que aumenta com o aumento da ventilação. Assim, o oxigênio consumido pelos músculos respiratórios pode ser deduzido pelo aumento no consumo total de oxigênio quando a ventilação está elevada, seja de modo voluntário, seja em resposta ao dióxido de carbono da respiração. Pacientes com distúrbios pulmonares demonstram um elevado custo de oxigênio durante a respiração normal e também um aumento desproporcional nos níveis elevados de respiração.

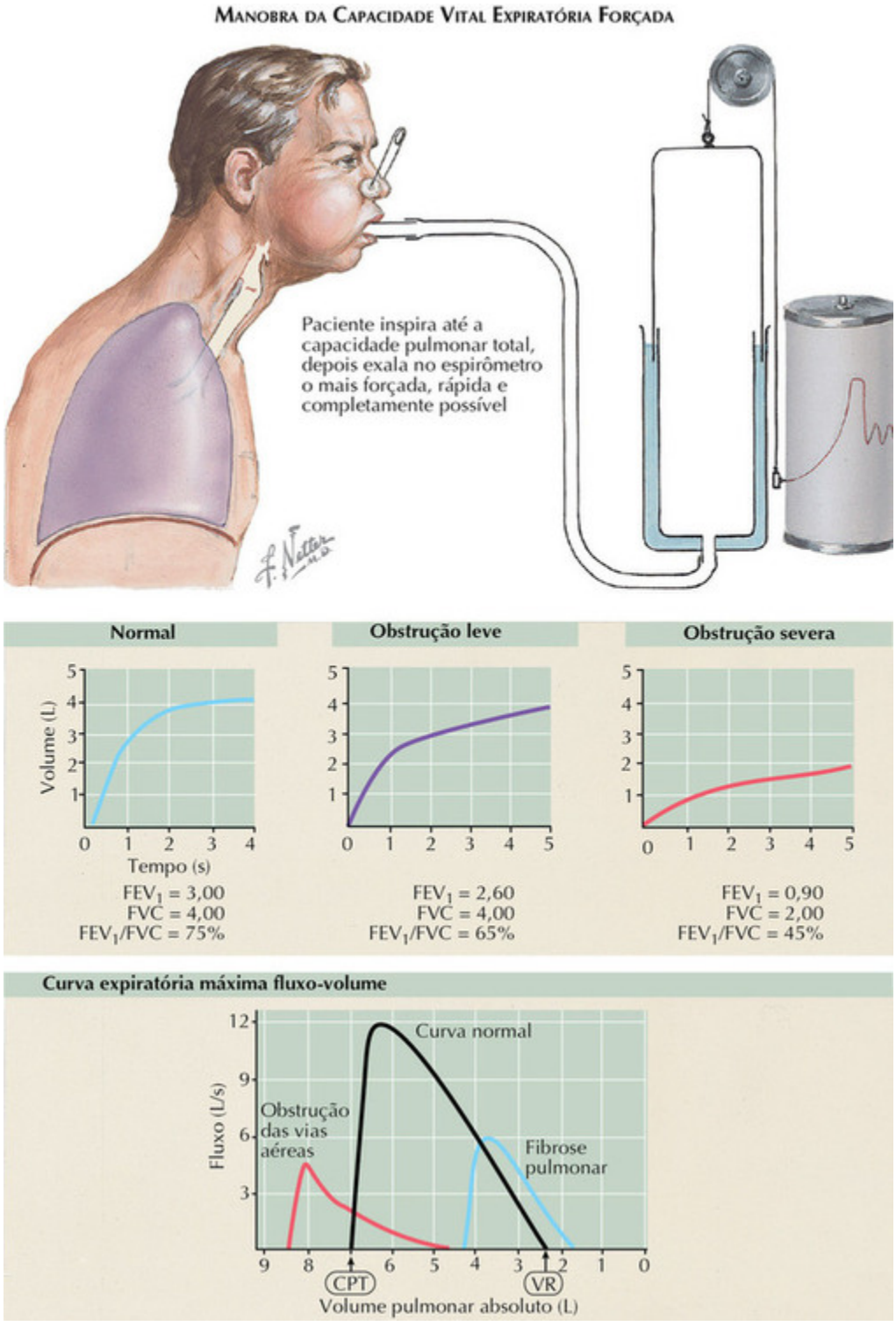

Manobra da Capacidade Vital Expiratória Forçada
Paciente inspira até a capacidade pulmonar total, depois exala no espirômetro o mais forçada, rápida e completamente possível
Normal
Obstrução leve
Obstrução severa
Volume (L)
Tempo (s)
FEV1 = 3,00
FVC = 4,00
FEV1/FVC = 75%
FEV1 = 2,60
FVC = 4,00
FEV1/FVC = 65%
FEV1 = 0,90
FVC = 2,00
FEV1/FVC = 45%
Curva expiratória máxima fluxo-volume
Curva normal
Obstrução das vias aéreas
Fibrose pulmonar
Fluxo (L/s)
CPT
VR
Volume pulmonar absoluto (L)

FIGURA 2-11

Gradiente de Pressão Pleural e Volume de Fechamento (Fig. 2-13)

Na posição ereta, a pressão pleural é mais negativa em relação à pressão atmosférica no ápice do pulmão do que na base. A pressão pleural aumenta em aproximadamente 0,25cm de H_2O por centímetro da distância vertical de cima para baixo do pulmão, devido ao peso do pulmão e aos efeitos da gravidade. Devido a essas diferenças na pressão pleural, a pressão transpulmonar é maior em cima do que embaixo do pulmão, de modo que, na maioria dos volumes pulmonares, os alvéolos nos ápices pulmonares são mais expandidos do que aqueles nas bases pulmonares.

Em baixos volumes pulmonares que se aproximam do VR, a pressão pleural na parte inferior do pulmão excede a pressão intraluminar das vias aéreas e leva ao fechamento das vias aéreas periféricas nas bases pulmonares. A primeira porção de uma respiração feita a partir do VR entra nos alvéolos nos ápices pulmonares. Entretanto, dentro da amplitude do VC e acima, devido às variações regionais na complacência pulmonar, a ventilação por alvéolo é maior na região inferior do que na região superior do pulmão.

A distribuição de ventilação e do volume em que as bases pulmonares começam a fechar pode ser avaliada através do *teste da eliminação de nitrogênio em uma única respiração e volume de fechamento* (Fig. 2-13). A concentração de nitrogênio na boca é medida e plotada contra o volume pulmonar total após uma inspiração completa de oxigênio a 100% do VR até a CPT. A porção inicial da inspiração, que consiste no espaço morto rico em nitrogênio, vai para as zonas pulmonares superiores e o restante da respiração, contendo somente oxigênio, é, preferencialmente, distribuído para as zonas pulmonares inferiores. O resultado é que a concentração de oxigênio nos alvéolos das bases pulmonares é maior do que a encontrada nos ápices pulmonares.

Durante a expiração subsequente, a porção inicial da eliminação consiste no espaço morto e não contém nitrogênio (*fase I*). Em seguida, à medida que o gás alveolar que contém nitrogênio começa a ser eliminado, a concentração de nitrogênio no ar expirado aumenta, até atingir um platô. A porção da curva onde a concentração de nitrogênio se eleva agudamente é chamada de *fase II*, e o platô é chamado de *fase III*. Considerando que o gás

entra e sai de todas as regiões do pulmão de modo sincrônico e igual, a fase III será plana. Quando a distribuição da ventilação não é uniforme, o gás que vem de diferentes alvéolos apresentará concentrações diferentes de nitrogênio, produzindo aumento da concentração de nitrogênio na fase III.

Em baixos volumes pulmonares, quando as vias aéreas nas bases pulmonares se fecham, somente os alvéolos no topo do pulmão continuam a esvaziar. Como a concentração de nitrogênio nos alvéolos das zonas pulmonares superiores é maior, a inclinação da curva de volume de nitrogênio (*fase IV*) aumenta de modo abrupto. O volume em que esse aumento na inclinação ocorre é chamado de *volume de fechamento*.

Com as alterações patológicas que ocorrem nas vias aéreas periféricas com menos de 2 a 3mm de diâmetro, o volume de fechamento e a inclinação da fase III se acentuam. Embora o teste de nitrogênio em uma respiração seja considerado sensível ao diagnóstico precoce da doença das pequenas vias aéreas, sua especificidade é baixa, porque a perda do recuo elástico do pulmão também aumenta o volume de fechamento. Essa característica é responsável pelo aumento progressivo no volume de fechamento observado com a progressão da idade em indivíduos normais.

Circulação pulmonar

O sangue venoso misto da circulação sistêmica é coletado no átrio direito e passa para o ventrículo direito (Fig. 2-14). A contração do ventrículo direito libera todo o débito cardíaco ao longo das artérias pulmonares até o leito capilar onde ocorre a troca gasosa. Os capilares pulmonares consistem em uma fina rede de vasos de parede fina, mas, como a área de superfície do leito capilar é de aproximadamente $70m^2$, ele pode ser considerado uma espécie de lençol de sangue fluindo, e não o fluxo por canais individuais. Em qualquer momento, o leito capilar pulmonar mantém somente 100mL de sangue; a maior parte do sangue restante na circulação pulmonar está contida nas veias e vênulas pulmonares complacentes, que, juntamente com o átrio esquerdo, servem de reservatório para o ventrículo esquerdo.

Pressão Intravascular

A circulação sistêmica distribui o fluxo de sangue para vários órgãos, como músculos, rins e trato gastrointestinal, em resposta às suas necessidades específicas. Em contraste, a circulação pulmonar se dedica somente ao fluxo de sangue através dos pulmões. As pressões vasculares pulmonares são muito baixas em comparação com as pressões na circulação sistêmica; a pressão sistólica da artéria pulmonar é de aproximadamente 25mmHg, a pressão diastólica é de 8mmHg e a pressão arterial média é de cerca de 14mmHg. A pressão no átrio esquerdo é de 5mmHg, apenas um pouco menor do que a pressão nas grandes veias pulmonar. A redução da pressão através de toda a circulação pulmonar – a diferença entre a pressão média da artéria pulmonar e a pressão média do átrio esquerdo – constitui a pressão de direcionamento que produz o fluxo sanguíneo através dos pulmões.

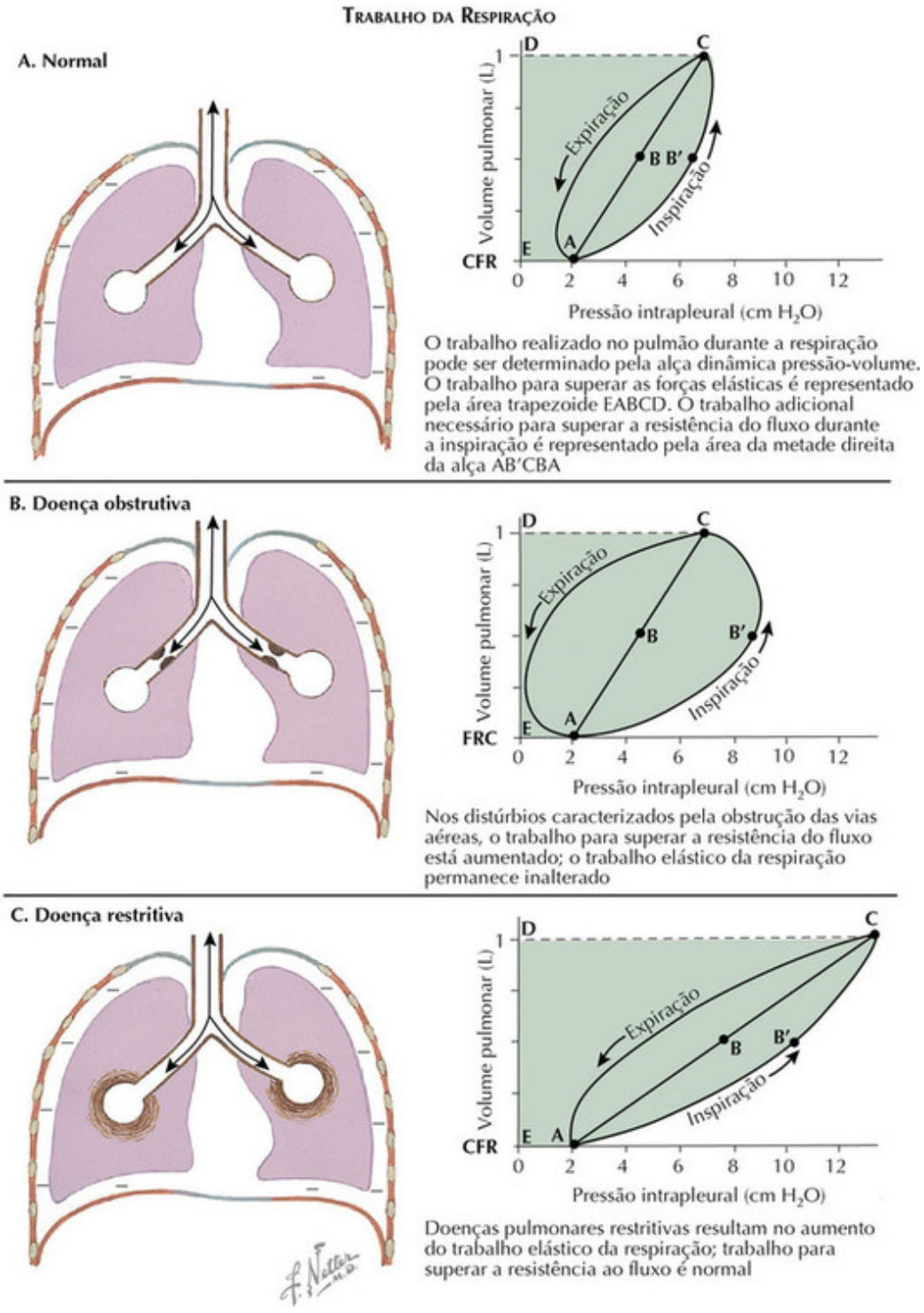


FIGURA 2-12

Fluxo Sanguíneo

O fluxo sanguíneo capilar pulmonar ($\dot{Q}_c$) pode ser determinado de várias formas. O método Fick faz uso do princípio de que a taxa de oxigênio captado pelo sangue ($\dot{V}_{o2}$) durante sua passagem pelos pulmões é determinada pelo produto de $\dot{Q}_c$. A diferença no conteúdo de oxigênio entre o sangue arterial e o sangue venoso misto (Ca_{O2} e Cv_{O2}, respectivamente) $\dot{Q}_c$ pode ser calculada da seguinte forma:

$$\dot{Q}c = \frac{\dot{V}_{O_2}}{Ca_{O_2} - Cv_{O_2}}$$

A $\dot{Q}_c$ também pode ser mensurada pela técnica da termodiluição e pela técnica do indicador da diluição, na qual uma substância de rastreamento é injetada no sistema venoso, e sua concentração no sangue arterial é registrada como uma função do tempo. Os métodos Fick e de diluição medem o fluxo de sangue ponderado durante vários batimentos cardíacos.

Distribuição do Fluxo Sanguíneo Pulmonar (Fig. 2-14)

A gravidade exerce importante efeito na distribuição do fluxo de sangue através dos pulmões, tornando o fluxo maior na parte inferior do que na parte superior quando o indivíduo está na posição ereta. O fluxo sanguíneo também é influenciado pela resistência da via vascular, pois precisa fazer o trajeto da artéria para a veia, e essa resistência tende a aumentar de acordo com o comprimento da via. Isso faz com que o padrão de distribuição do fluxo de sangue diminua em relação à distância do hilo do pulmão. O fluxo de sangue se torna mais equilibradamente distribuído na posição de decúbito dorsal e durante a prática de exercícios.

Normalmente, a pressão da artéria pulmonar é suficiente apenas para liberar sangue para os ápices pulmonares em repouso. Em consequência, a redução na pressão hidrostática produzida por hemorragia ou choque pode diminuir a pressão intravascular no ápice pulmonar para valores abaixo da pressão alveolar, fazendo com que os vasos sanguíneos alveolares altamente

complacentes se tornem comprimidos, podendo chegar ao ponto de completa oclusão. Nessas circunstâncias, essa área do ápice pulmonar é chamada de zona 1. Mais abaixo do pulmão, há uma região chamada zona 2, dentro da qual a pressão da artéria pulmonar é maior do que a pressão alveolar, por causa do gradiente hidrostático. No entanto, na zona 2 a pressão alveolar ainda é maior do que a pressão venosa. Ainda mais abaixo no pulmão, a gravidade aumenta as pressões hidrostáticas vasculares até o ponto em que a pressão venosa excede a pressão alveolar. No interior dessa região, conhecida como zona 3, o fluxo de sangue é determinado principalmente pela diferença entre as pressões arterial e venosa do pulmão. Descendo através da zona 3, a pressão transmural através da parede capilar aumenta, o que causa distensão dos vasos já abertos e o recrutamento de novos, levando a um aumento no fluxo. Finalmente, na região mais inferior do pulmão, esses efeitos são eliminados por uma diminuição nas forças de recuo elástico para fora, exercida pelo parênquima sobre as paredes dos vasos extra-alveolares, e a resistência vascular pulmonar geral volta a aumentar.

Resistência Vascular Pulmonar

A resistência vascular pulmonar (Fig. 2-15) é calculada a partir de uma diminuição na pressão sanguínea através da circulação pulmonar (i.e., a diferença entre a pressão média da artéria pulmonar e a pressão média do átrio esquerdo) e $\dot{Q}_c$ de acordo com o equivalente vascular da lei de Ohm para os circuitos elétricos, que é:

$$\text{Resistência vascular pulmonar} = \frac{\text{Queda da pressão}}{\dot{Q}_c}$$

O fluxo de sangue através da circulação pulmonar é essencialmente o mesmo da circulação através da circulação sistêmica, ainda que a pressão caia através da pressão pulmonar para valores de um décimo em relação à pressão através da circulação sistêmica. Os principais sítios de resistência vascular pulmonar são as arteríolas e os capilares.

A circulação pulmonar é capaz de acomodar vários aumentos na $\dot{Q}_c$, como os que ocorrem durante o exercício, apenas com pequenas alterações na pressão arterial pulmonar. Isso significa que, à medida que a $\dot{Q}_c$ aumenta, a resistência vascular pulmonar deve diminuir. Existem dois mecanismos principais através dos quais isso ocorre: os vasos sanguíneos que já conduzem sangue aumentam seus calibres e os vasos previamente fechados são recrutados para aumentar o número de vasos que transportam sangue em paralelo.

Os vasos sanguíneos pulmonares possuem paredes extremamente finas e são complacentes, de modo que seus calibres são influenciados, de forma significativa, pela pressão transmural (i.e., a diferença na pressão dentro e fora da parede do vaso). Os menores capilares pulmonares são circundados por alvéolos e, consequentemente, estão externamente sujeitos à pressão alveolar. Aumentos na pressão alveolar produzidos, por exemplo, pela ventilação mecânica pressão positiva podem comprimir esses vasos até o ponto de fechamento. Mesmo elevações no volume pulmonar durante a respiração espontânea tendem a aumentar a resistência desses vasos alveolares, pois a distensão longitudinal faz com que as paredes dos vasos se aproximem entre si. Em contraste, maiores vasos sanguíneos são puxados para fora pelo parênquima pulmonar, que atua como uma mola para manter os vasos abertos. As fixações parenquimatosas aplicam pressão pleural de modo efetivo sobre a parte exterior da parede do vaso. Em consequência, à medida que o volume pulmonar aumenta, a tração para fora sobre esses vasos extra-alveolares também aumenta, causando dilatação desses vasos e diminuição de sua resistência. A resistência vascular pulmonar geral provavelmente é menor na CFR.

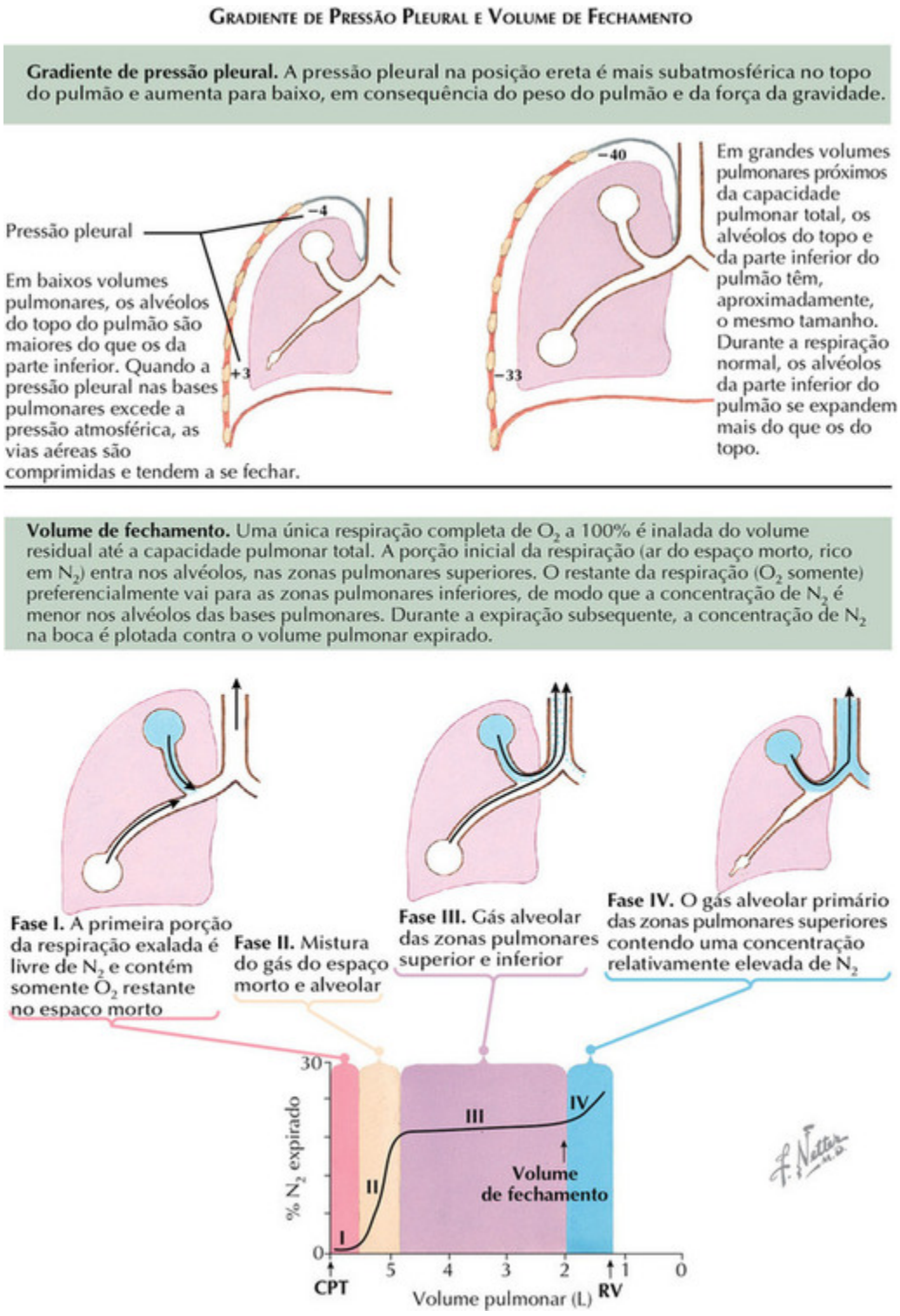


FIGURA 2-13

Fatores que Afetam o Leito Vascular Pulmonar

Vários estímulos neurais, bem como substâncias químicas e humorais, podem afetar o leito vascular pulmonar (Fig. 2-15). Os vasos sanguíneos pulmonares são inervados por nervos simpáticos e parassimpáticos, mas, nos humanos, em circunstâncias normais, o sistema nervoso autônomo virtualmente não tem papel algum na resistência vascular pulmonar. Hipoxemia, por outro lado, é um estímulo potente que constringe os vasos pré- e pós-capilares. Esse efeito independe dos mecanismos neurais e humorais, porque pode ser demonstrado mesmo no pulmão isolado. Os efeitos da hipercapnia sobre a vasculatura pulmonar são variáveis e parecem depender das alterações na concentração do íon hidrogênio. Acidose, seja respiratória, seja metabólica, aumenta o tônus vascular pulmonar. Junto com hipoxemia, a acidose atua de modo sinérgico na constrição dos vasos pulmonares e no aumento da resistência vascular pulmonar. Agentes químicos e humorais que produzem vasoconstrição pulmonar incluem adrenalina, noradrenalina, histamina, angiotensina e endotelina-1. Bradicinina, acetilcolina, óxido nítrico e prostaciclina causam vasodilatação.

A resistência vascular pulmonar pode ser aumentada por diversos distúrbios cardiopulmonares. A fibrose pulmonar, caracterizada pelo aumento difuso no tecido fibroso do pulmão oblitera e comprime os capilares pulmonares. Êmbolos pulmonares obstruem diretamente as artérias e arteríolas pulmonares e podem produzir vasoconstrição secundária através da liberação de substâncias vasoativas. A hipertensão arterial pulmonar idiopática leva à remodelação dos vasos sanguíneos pulmonares, espessando suas paredes e diminuindo o calibre do lúmen. Esses distúrbios provocam aumento das forças de contração exercidas para manter o fluxo de sangue através dos pulmões, o que, eventualmente, pode levar a hipertrofia, distensão e, por último, insuficiência do ventrículo direito.

Difusão

Oxigênio e dióxido de carbono passam entre os alvéolos e o sangue capilar pulmonar através da *difusão* – a tendência passiva de as moléculas se moverem por um gradiente de pressão parcial (Fig. 2-16). Essa tendência é uma manifestação da segunda lei da termodinâmica, que declara, em

essência, que a natureza sempre quer disseminar energia e matéria a seu redor do modo mais equilibrado possível.

Pressão Parcial

Quando um gás é composto de uma mistura de diferentes moléculas, cada espécie molecular contribui para a pressão total do gás na proporção de seu número relativo de moléculas. Assim, por exemplo, em um gás com pressão de 760mmHg (1atm) no qual 80% das moléculas são de nitrogênio e 20% de oxigênio, a pressão parcial do nitrogênio é 0,8 X 760 = 608mmHg e a pressão parcial do oxigênio corresponde ao restante: 760 – 608 = 152mmHg. Quando as moléculas de um gás são dissolvidas em um líquido, obviamente não exercem uma pressão física que impacte as paredes do frasco da mesma forma que fazem na fase gasosa. Porém, um gás dissolvido ainda apresenta uma pressão parcial, definida como sua pressão parcial na fase gasosa, quando as fases líquida e gasosa ficaram em equilíbrio dinâmico.

Transporte para a Barreira Sangue-Gás

Depois que o ar entra pela boca e o nariz durante a inspiração, move-se através das vias aéreas de condução do pulmão por convecção. O fluxo de gás é direcionado ao longo das vias aéreas sob a influência de um gradiente de pressão. As vias aéreas continuam a se dividir à medida que vão progredindo pelo pulmão, que aumenta sua área transversal combinada em uma proporção geométrica. Eventualmente, no nível do duto alveolar, o cruzamento efetivo da via aérea é tão grande que o fluxo se torna desprezível. A partir de então, as moléculas inspiradas de gás se misturam com o gás alveolar residente e caminham para a barreira sangue-gás em grande parte por difusão. A taxa de difusão na fase gasosa é inversamente proporcional ao peso molecular porque moléculas leves se movem mais rapidamente, de modo que experimentam colisões mais frequentes do que as moléculas pesadas. A difusão gasosa do oxigênio (peso molecular, 32) é mais rápida do que a do dióxido de carbono (peso molecular, 44).

A distância pela qual os gases precisam difundir-se para atingir a barreira sangue-gás é pequena nos alvéolos normais, e a mistura completa de ar recém-inspirado com o gás residente ocorre em uma fração de segundo.

Esse fenômeno é instantâneo na escala de tempo da respiração. Em contraste, quando os espaços alveolares estão dilatados, como ocorre no enfisema, o tempo de transporte difusivo pode ser prolongado, a ponto de se tornar um fator limitador na transferência gasosa.

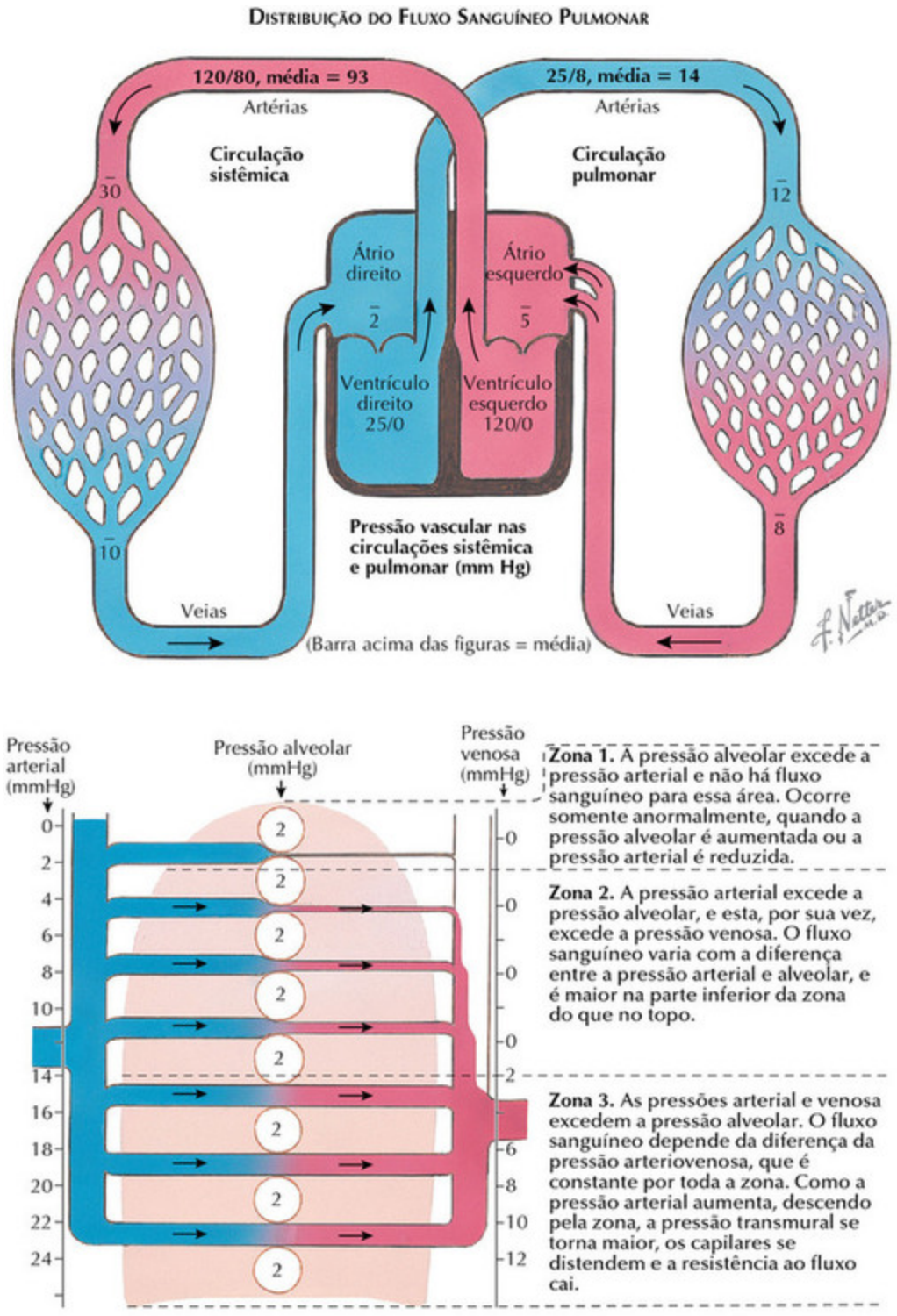


FIGURA 2-14

Difusão pela Membrana

A transferência de gás através da membrana alveolar-capilar envolve a difusão entre as fases gasosa e líquida, bem como a difusão na fase líquida. As taxas em que esses processos ocorrem dependem da solubilidade do gás no líquido. Como resultado, o dióxido de carbono se difunde através da barreira sangue-gás aproximadamente 20 vezes mais rápido do que o oxigênio porque, a despeito de seu maior peso molecular, o dióxido de carbono é consideravelmente mais solúvel em água do que o oxigênio.

Barreiras para a Difusão

Há uma sequência de barreiras que o oxigênio e o dióxido de carbono devem cruzar para se mover entre o alvéolo e o sangue. Coletivamente, essas barreiras são conhecidas como a barreira sangue-gás e incluem a camada líquida que reveste os alvéolos, o epitélio alveolar e sua membrana basal subjacente, uma região de líquido intersticial, o endotélio capilar, uma camada de plasma no sangue capilar e a membrana do glóbulo vermelho. O oxigênio atravessa essas barreiras individuais na ordem citada, enquanto o dióxido de carbono cruza na ordem inversa.

Gradientes de Pressão Parcial Alveolocapilar

A taxa segundo a qual as moléculas de gás se movem por difusão, a fase gasosa ou quando dissolvido em um líquido, é proporcional ao gradiente de pressão parcial do gás. A diferença nas pressões parciais de oxigênio (P_{O2}) entre o ar alveolar e o sangue capilar pulmonar é maior no início do capilar, onde o sangue venoso entra com um P_{O2} de aproximadamente 40mmHg. O oxigênio se move de acordo com seu gradiente de concentração do alvéolo para o sangue capilar, provocando aumento da P_{O2} do sangue à medida que ele vai se movendo para além da barreira sangue-gás. A P_{O2} alveolar não cai na mesma velocidade porque a capacidade de armazenagem combinada de oxigênio do alvéolo é muito maior do que a do sangue adjacente à barreira sangue-gás. O tempo de trânsito do sangue através dos capilares pulmonares é breve (somente 0,75 segundo). Entretanto, nos pulmões normais, a difusão de oxigênio através da barreira sangue-gás é tão rápida que a P_{O2} do gás atinge a do ar alveolar antes de o sangue passar pela

metade do caminho pelos capilares alveolares. Por esse motivo, em pulmões saudáveis o transporte de oxigênio não é limitado pela difusão.

A atividade física aumenta o fluxo sanguíneo pulmonar e reduz o tempo de trânsito do sangue através dos capilares pulmonares. Em geral, a reserva de difusão do pulmão é tão grande que o ar alveolar e o sangue capilar atingem equilíbrio virtual em relação à P_{O2} mesmo no tempo reduzido disponível para a transferência de gás durante o exercício intenso. Entretanto, certas doenças podem comprometer a capacidade de difusão da barreira sangue-gás, seja por um espessamento, como o que ocorre no edema pulmonar e na fibrose, seja pela diminuição de sua área total, como a que ocorre no enfisema. A troca de oxigênio pode tornar-se limitada pela difusão durante o exercício e, nos casos extremos, até mesmo em repouso.

A taxa de difusão do dióxido de carbono através da barreira sangue-gás excede significativamente a de oxigênio, de modo que o tempo necessário para ocorrer equilíbrio entre o ar alveolar e o sangue capilar correspondente é menor. Assim, mesmo quando a difusão está consideravelmente prejudicada, o gradiente de pressão parcial alveolar-arterial para o dióxido de carbono permanece pequeno.

Capacidade de Difusão e seus Componentes

A capacidade de difusão do pulmão é uma medida da facilidade com que um gás é capaz de se mover dos alvéolos para o sangue capilar e é definida como o fluxo de gás normalizado por seu gradiente de pressão parcial médio através da barreira sangue-gás. Como já explicado, a difusão de oxigênio e dióxido de carbono através da barreira sangue-gás é tão eficiente que, em praticamente todas as condições, os gradientes de pressão parcial de ambos os gases são obliterados pelo tempo em que o sangue pulmonar deixa os capilares alveolares. Isso significa que a capacidade de difusão para esses gases somente se torna uma etapa limitada pela taxa no transporte de gás nos casos de patologias extremas, como no enfisema severo ou no edema pulmonar. Em consequência, o monitoramento da taxa de captação de oxigênio pelos pulmões ou da taxa de produção de dióxido de carbono essencialmente não fornece informações sobre os processos patológicos que podem estar começando a afetar as propriedades físicas da barreira sangue-gás, como o enfisema em estágio inicial. Assim, nem o

oxigênio nem o dióxido de carbono são limitados por suas taxas de difusão através da barreira sangue-gás e, dessa forma, não podem ser utilizados para medir a capacidade de difusão dos pulmões. Entretanto, há outro gás que pode ser utilizado com essa finalidade, o monóxido de carbono.

A hemoglobina possui tão grande afinidade pelo monóxido de carbono que suas reservas nunca estão saturadas, o que significa que, quando o monóxido de carbono é inalado pelos pulmões, sua pressão parcial (Pco) no sangue capilar pulmonar nunca aumenta até o ponto de obliterar o gradiente de pressão parcial alveolocapilar. De fato, a Pco no sangue permanece tão baixa que, essencialmente, pode ser ignorada. Essa propriedade é o que torna o monóxido de carbono tão perigoso, mas aqui isso pode ser utilizado de modo vantajoso. Especificamente, a capacidade de difusão do pulmão para o monóxido de carbono (D_{Lco}) é refletida apenas pela taxa de captação do monóxido de carbono pelos pulmões ($\dot{V}co$) e por sua pressão parcial alveolar média ($P_{\bar{A}co}$), de acordo com a seguinte equação:

$$D_{LCO} = \frac{\dot{V}_{CO}}{P_{\bar{A}CO}}$$

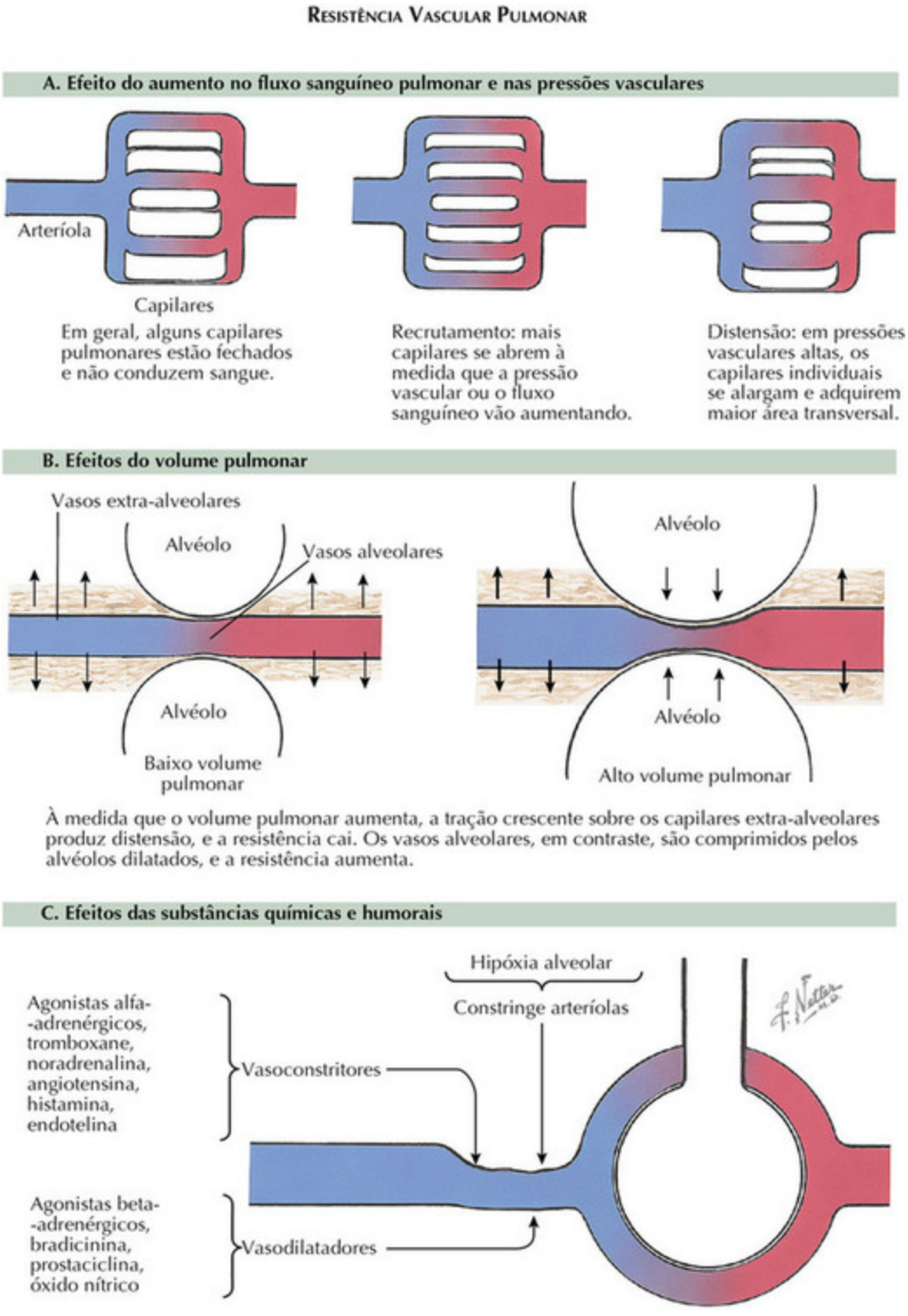


FIGURA 2-15

A D_{Lco} pode ser mensurada quando se faz um indivíduo inspirar uma concentração muito baixa de monóxido de carbono seguida pela interrupção

de 10 segundos na respiração e por uma expiração total. A pressão parcial do monóxido de carbono mensurada durante a expiração fornece a $P_{\bar{A}co}$, e a diferença entre as concentrações inspiradas e expiradas, multiplicada pelo volume total expirado, fornece a $\dot{V}$co relativa para a duração da manobra. Esse método é relativamente simples, mas a interrupção da respiração pode ser difícil no caso de pacientes com doença pulmonar que estejam dispneicos. Uma abordagem alternativa é fazer o indivíduo respirar normal e continuamente uma mistura bastante diluída até que a taxa de captação de monóxido de carbono seja constante, determinada por mensurações contínuas da Pco na boca. A precisão da mensuração da D_{Lco} depende da boa qualidade na determinação da concentração do monóxido de carbono e é melhor quando as medidas são feitas durante o exercício.

A D_{Lco} possui unidades de condutância (o inverso da resistência), de modo que fornece uma medida da facilidade com que o monóxido de carbono pode difundir-se do alvéolo para o sangue. A resistência a essa difusão (D_{Lco} inverso) tem dois componentes: um de membrana e outro intravascular. O c*omponente de membrana* da resistência da difusão aumenta quando as paredes alveolares estão danificadas (enfisema) ou quando o fluxo sanguíneo pulmonar está obstruído (embolismo pulmonar, doença vascular) porque essas condições reduzem a área efetiva através da qual a difusão pode ocorrer. A resistência da difusão também é acentuada pelo aumento na espessura da barreira sangue-gás. Esse espessamento pode ocorrer dentro da porção tecidual da barreira causada por condições como edema do interstício pulmonar, fibrose, edema intra-alveloar e consolidação. O espessamento efetivo do tecido também pode ocorrer dentro da porção sanguínea se a distância de difusão através do plasma aumentar por dilatação dos capilares pulmonares ou por escassez de hemácias (hemodiluição). O *componente intravascular* da resistência para a difusão resulta do tempo de reação finito para que o oxigênio se ligue à hemoglobina e depende da densidade das hemácias nos capilares pulmonares e da concentração de hemoglobina (Fig. 2-20).

Troca gasosa

Propriedades dos Gases

Os gases no pulmão, incluindo oxigênio, dióxido de carbono e nitrogênio, obedecem à lei do gás perfeito:

$$PV = nrT$$

onde P é pressão, V é volume, n é o número de moléculas de gás, r é a constante do gás e T é a temperatura absoluta. A lei do gás perfeito é a expressão geral a partir da qual, para um valor fixo de n, as três outras leis famosas dos gases ocorrem. Por exemplo, quando T é mantida constante, V varia inversamente com P, uma relação conhecida como a lei de Boyle. De modo similar, se P for fixa, V será proporcional a T, que é a lei de Charles. Finalmente, a lei de Gay-Lussac é obtida mantendo-se V constante e vendo-se que P varia diretamente com T.

No nível do mar, a pressão total do ar atmosférico é de 760mmHg. Os principais constituintes do ar são nitrogênio, com uma pressão parcial de 593mmHg e oxigênio, com uma pressão parcial de aproximadamente 160mmHg. O restante aproximado do ar é composto por dióxido de carbono (< 1mmHg), vapor d'água e gases inertes como argônio e neon.

O ar atmosférico inspirado é aquecido e umidificado durante sua passagem pela nasofaringe e a árvore traqueobrônquica. Essas estruturas são trocadores muito eficientes de calor e vapor d'água, de modo que, no momento em que o ar inspirado chega aos alvéolos, ele já foi aquecido até a temperatura corporal e se torna totalmente saturado. Em temperatura corporal, a despeito da pressão barométrica, a pressão parcial saturada de vapor d'água é de 47mmHg. Assim, se o ar que entra na traqueia for completamente seco, no momento em que chega aos alvéolos, apresentará uma pressão parcial de 760 – 47 = 713mmHg, com o restante sendo de 47mmHg de vapor d'água.

Ventilação, Captação de Oxigênio e Débito de Dióxido de Carbono

Quando o gás inspirado chega aos alvéolos, é separado do sangue capilar pulmonar somente pela barreira sangue-gás extremamente fina através da qual ocorre a transferência difusiva de oxigênio e dióxido de carbono (Fig. 2-16). O oxigênio é continuamente removido do gás alveolar, enquanto o dióxido de carbono é continuamente acrescentado. A ventilação serve para se manter a composição do gás alveolar ao repor oxigênio e eliminar dióxido de carbono para a atmosfera. A composição do gás alveolar depende do equilíbrio entre a ventilação alveolar ($\dot{Q}_c$) e o fluxo sanguíneo no capilar pulmonar ($\dot{V}_E$), variando varia levemente durante o ciclo da respiração. Em geral, a Pco_2 e a Po_2 alveolar são de aproximadamente 100,mmHg e 40mmHg, respectivamente.

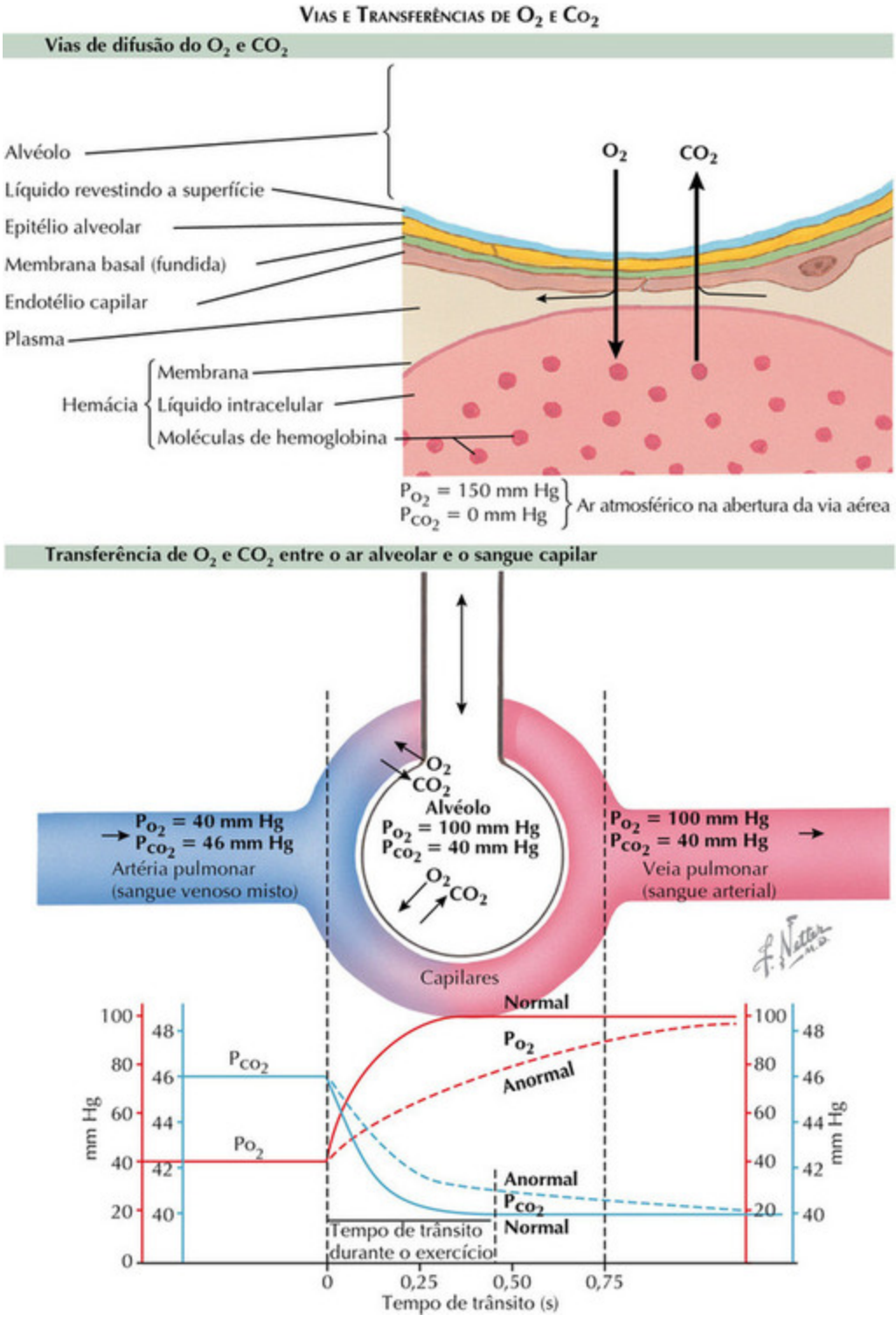


FIGURA 2-16

O sangue no capilar pulmonar normalmente remove oxigênio dos pulmões em uma taxa maior do que libera dióxido de carbono para os

pulmões. A proporção de eliminação de dióxido de carbono para a captação de oxigênio é chamada *proporção de troca respiratória* e, em geral, é de 0,8. Uma grandeza relacionada é a proporção da taxa segundo a qual o dióxido de carbono é produzido até a taxa de utilização do oxigênio pelas células do corpo, conhecida como *quociente respiratório.* Enquanto o quociente respiratório é determinado pelo metabolismo celular e afetado pela natureza da dieta, a proporção de troca respiratória é afetada pelo padrão da respiração. As duas proporções podem ser diferentes de modo transitório, mas, em condições de estado constante, devem ser idênticas, a fim de manter constantes as reservas de oxigênio e dióxido de carbono no corpo.

A quantidade de dióxido de carbono no ar inspirado normalmente é desprezível, de modo que a quantidade eliminada por minuto ($\dot{V}co_2$) pode ser calculada considerando-se apenas a ventilação minuto expirada ($\dot{V}_E$) e a fração de dióxido de carbono no ar expirado (F_{Eco2}), de acordo com a seguinte equação:

$$\dot{V}co_2 = \dot{V}_E \times F_{Eco_2}$$

Em contraste, quantidades significativas de oxigênio estão presentes tanto no ar inspirado como no ar expirado, de modo que a captação de oxigênio é determinada pela diferença na quantidade de oxigênio no ar inspirado e no ar expirado por meio da seguinte equação:

$$\dot{V}o_2 = (\dot{V}_1 \times F_{Io2}) - (\dot{V}E \times F_{Eo2})$$

onde $\dot{V}o_2$ é a captação de oxigênio por minuto, F_{IO2} é a fração de oxigênio no ar inspirado e F_{EO2} é a concentração do oxigênio no ar expirado misto.

Espaço Morto

A ventilação minuto ($\dot{V}_E$) (i.e., o volume total do ar inspirado para os pulmões a cada minuto) é o produto do volume corrente (Vc) e da frequência da respiração (f) em respirações por minuto.

$$\dot{V}_E = Vc \times f$$

Entretanto, não é toda a $\dot{V}_E$ que participa da troca de gás. Uma porção do Vc permanece na boca, nariz, faringe, laringe, traqueia, brônquios e bronquíolos, de modo que não chega aos alvéolos. Esse volume é denominado de *espaço morto anatômico* e, em números, é aproximadamente igual em milímetros ao peso corporal ideal do indivíduo em libras (i.e., aproximadamente 150mL em um adulto típico). Além disso, parte do ar inspirado chega ao alvéolo que não está em contato com o sangue capilar pulmonar. Esse volume de ar não participa da troca de gás e é chamado de *espaço morto alveolar.* A soma dos espaços mortos anatômico e alveolar é denominada *espaço morto fisiológico* com volume V_D. Em um pulmão normal, o espaço morto alveolar é muito pequeno, de modo que os espaços mortos anatômico e fisiológico são virtualmente idênticos e iguais a aproximadamente um terço do Vc em repouso. Os dois terços restantes do Vc, o componente alveolar (V_A), ventilam os alvéolos perfundidos pelo sangue capilar pulmonar e também participam diretamente da troca gasosa, contribuindo para a manutenção da composição do gás alveolar.

Assim, o Vc consiste dos seguintes componentes:

$$V_C = V_D + V_A$$

A ventilação alveolar minuto é o volume de gás fresco que chega aos alvéolos a cada minuto:

$$\dot{V}_A = (V_C - V_D) \times f$$

A pressão parcial do dióxido de carbono no gás do espaço morto é a mesma do ar inspirado e é virtualmente zero. Em consequência, quando o gás de uma expiração inteira é coletado em um único recipiente, o gás do espaço morto dilui o gás alveolar. Isso faz com que a fração molar (proporção entre a pressão parcial e a pressão total do gás) do dióxido de carbono no ar expirado misto (F_{ECO2}) seja menor do que a fração no gás alveolar (F_{ACO2}). A F_{ECO2} pode ser determinada pela análise do gás misto expirado, enquanto a F_{ACO2} pode ser determinada a partir do gás que sai dos pulmões ao final de uma expiração. A quantidade total de dióxido de carbono (medida como volume de gás puro em temperatura e pressão padrões) que deixa os pulmões em uma única expiração pode ser calculada de duas formas – como o produto de V_C e F_{ECO2} ou como o produto de ($Vc - V_D$) e F_{ACO2}. O método de Bohr para a estimativa do espaço morto equaciona estes dois produtos para gerar:

$$V_D = V_T\left(\frac{F_{A_{CO2}} - F_{\bar{E}_{CO2}}}{F_{A_{CO2}}}\right)$$

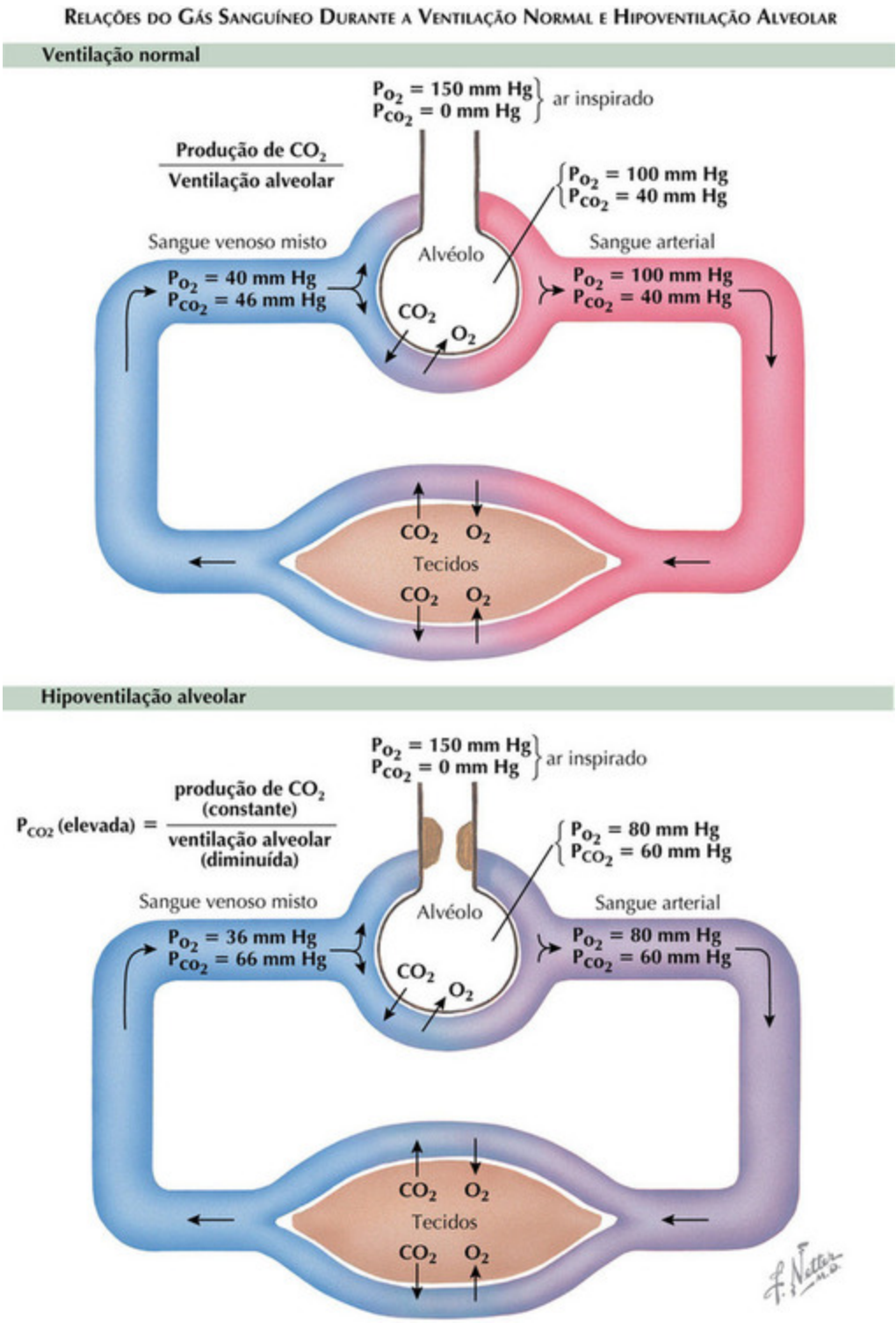


FIGURA 2-17

Como o gás do espaço morto não contém dióxido de carbono, o volume de dióxido de carbono eliminado pelos pulmões a cada minuto ($\dot{V}co_2$) pode

ser expresso em termos de $\dot{V}_A$ e F_{ACO2}. Assim:

$$\dot{V}_{co_2} = \dot{V}_A \times F_{A_{co_2}}$$

Finalmente, a F_{ACO2} é proporcional à pressão parcial do dióxido de carbono no gás alveolar, que, essencialmente, é a mesma encontrada no sangue arterial (P_{aCO2}). Isso significa que a P_{aCO2} é determinada pelo equilíbrio entre a atividade metabólica e a ventilação alveolar.

Hipoventilação alveolar

Quando a $\dot{V}_A$ diminui abaixo do necessário pela atividade metabólica do corpo, o resultado é uma condição conhecida como hipoventilação alveolar (Fig. 2-17). Quando isso ocorre, as taxas de transferência de oxigênio para o sangue e de dióxido de carbono para o alvéolo não são suficientes para manter as pressões parciais normais dentro do gás alveolar, de modo que a P_{AO2} diminui e a P_{ACO2} aumenta. A consequência mais imediata da hipoventilação alveolar é o aumento do conteúdo de dióxido de carbono do sangue. A capacidade de transporte de oxigênio do sangue é menos sensível a uma menor ventilação alveolar, mas o conteúdo de oxigênio também aumenta se a hipoventilação for suficientemente severa.

A hipoventilação alveolar pode ser produzida por breves períodos, pela decisão consciente de suprimir a respiração. Em situações patológicas, pode ser causada por uma variedade de fatores. Trauma pulmonar ou torácico, por exemplo, podem deixar a bomba respiratória ineficaz. A hipoventilação também pode ocorrer quando o sistema nervoso central é deprimido pela administração de narcóticos, sedativos ou anestésicos ou por distúrbios cerebrais, como acidente vascular encefálico, meningite e aumento da pressão intracraniana. Mesmo quando a atividade respiratória central é normal, os músculos respiratórios podem não ser capazes de gerar a pressão

necessária para a ventilação adequada, devido a distúrbios como esclerose lateral amiotrófica, *miastenia gravis* e polimiosite.

Composição do Gás Alveolar

A adequação da troca gasosa no pulmão é refletida nas pressões parciais arteriais de oxigênio e dióxido de carbono (P_{aO2} e P_{aCO2}, respectivamente). Em um pulmão saudável, a ventilação e o fluxo sanguíneo pulmonar são distribuídos, de modo uniforme, inteiramente pelos dois pulmões, e a resistência à difusão gasosa através da barreira sangue-gás é pequena. Como resultado, há pouca diferença na pressão parcial entre o sangue arterial e o gás alveolar para o oxigênio e o dióxido de carbono. Entretanto, diversas doenças pulmonares podem afetar a eficiência da troca de gás até o ponto em que as diferenças de pressão parcial arterial alveolar para esses gases se tornam substanciais. Assim, uma completa avaliação da troca gasosa pulmonar demanda a determinação das pressões parciais alveolar e arterial.

Em indivíduos normais, particularmente em repouso, o gás que deixa a boca no final de uma expiração é aquele que estava, previamente, nas regiões alveolares do pulmão. As pressões parciais do oxigênio e do dióxido de carbono nesse gás corrente final dão uma medida de P_{AO2} e P_{ACO2}. Quando a doença pulmonar afeta a combinação entre ventilação e fluxo de sangue, contudo, a composição do gás alveolar pode variar acentuadamente de uma região para outra. Além disso, alvéolos bem ventilados se enchem e esvaziam com facilidade, de modo que tendem a contribuir para as porções iniciais da expiração, porém mal ventilados se esvaziam mais tarde na expiração. Como resultado, alterações significativas na P_{O2} e na P_{CO2} expiradas podem continuar durante toda a expiração no pulmão doente; portanto, uma única amostra do gás corrente final pode não refletir a composição média do gás alveolar. Nessas condições, a P_{AO2} e a P_{ACO2} podem ser indiretamente determinadas levando-se em conta que a P_{aCO2} se aproxima da P_{ACO2} (isso somente é justificado para o dióxido de carbono com base em sua grande solubilidade comparada ao oxigênio). A P_{AO2} pode ser calculada de acordo com a equação do ar alveolar:

$$P_{A_{O_2}} = F_{I_{O_2}}(P_B - P_{A_{H_2O}}) - P_{A_{CO_2}}\left[F_{I_{O_2}} + \frac{1 - F_{I_{O_2}}}{R}\right]$$

onde F_{IO2} é a fração inspirada de oxigênio, P_B é a pressão atmosférica e P_{AH2O} é a pressão parcial saturada da água no gás alveolar. Em outras palavras, a P_{AO2} é determinada pela diferença entre as pressões parciais inspiradas do oxigênio e a pressão parcial alveolar do dióxido de carbono, corrigida para um valor não unitário da proporção de troca respiratória (R).

Relações ventilação-perfusão (Fig. 2-18)

A troca gasosa eficiente requer que a ventilação alveolar e o fluxo sanguíneo capilar pulmonar (perfusão) sejam distribuídos de modo uniforme e em proporções apropriadas para cada uma das diversas unidades de troca no pulmão. Em geral, a proporção entre a ventilação e a perfusão ($\dot{V}A/\ \dot{Q}_c$) é de aproximadamente 0,8, dando origem a um P_{AO2} de aproximadamente 100mmHg e a uma P_{ACO2} de 40mmHg.

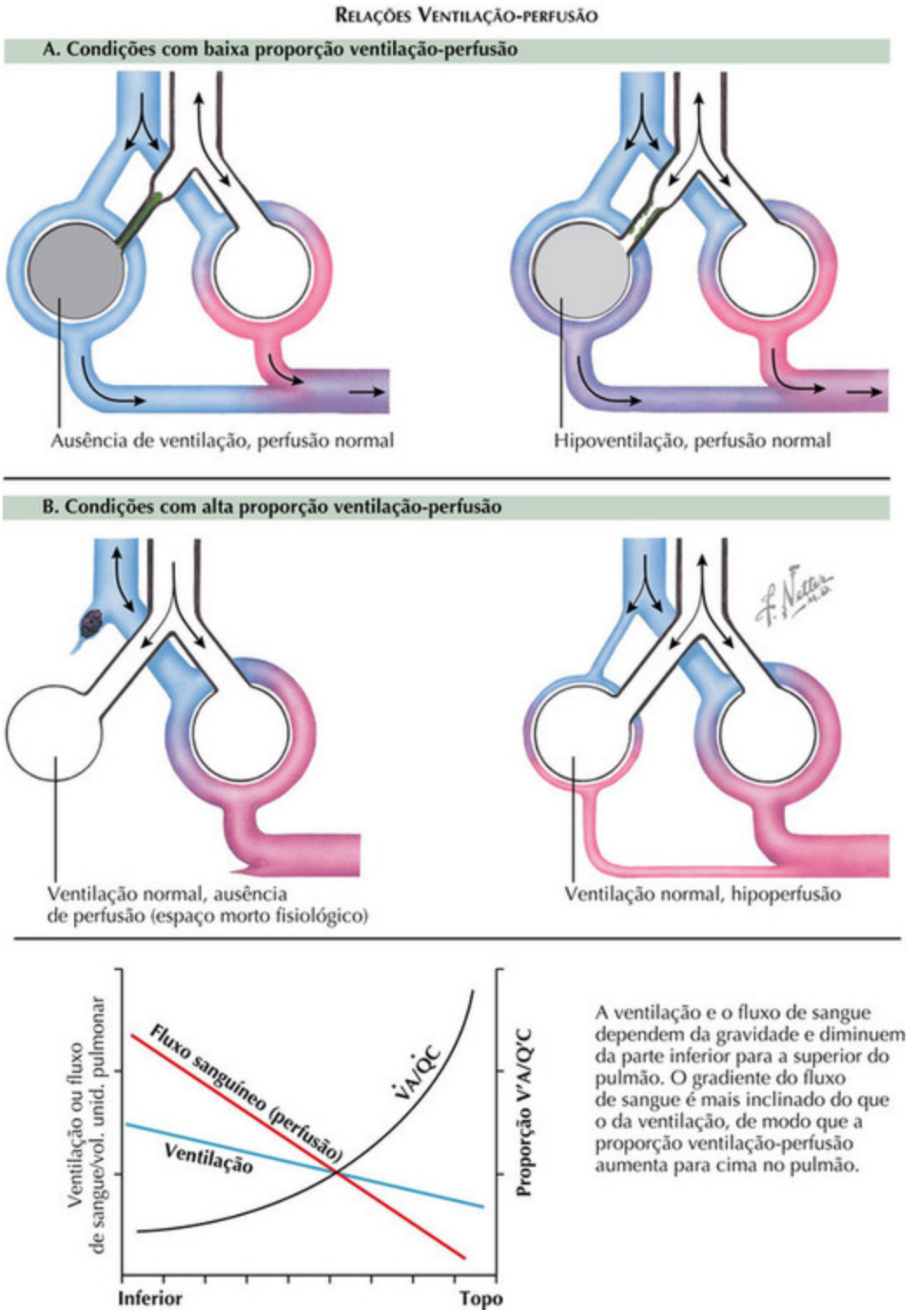


FIGURA 2-18

Quando um indivíduo está em CFR na posição ereta, o topo do pulmão está mais distendido do que a região inferior, porque o topo dá suporte para

a parte inferior. Como resultado, a maior porção do ar inspirado vai para as regiões mais distensíveis da parte inferior. Consequentemente, $\dot{V}_A$ diminui de baixo para cima do pulmão. $\dot{Q}_c$ também diminui da parte inferior para a superior do pulmão, mais uma vez, em grande parte como resultado da gravidade, mas o gradiente vertical em $\dot{Q}_c$ é maior do que o gradiente em $\dot{V}_A$. Em consequência, a proporção $\dot{V}_A / \dot{Q}_c$ local aumenta da base para o ápice. No topo do pulmão, a $\dot{V}_A / \dot{Q}_c$ é de aproximadamente 3,0 e diminui para aproximadamente 0,6 na região inferior.

As diferenças normais no $\dot{V}_A / \dot{Q}_c$ regional por todo o pulmão causam apenas pequenos desarranjos na troca de gases. As anormalidades patológicas na resistência das vias aéreas, complacência pulmonar e calibre do vaso sanguíneo, entretanto, podem produzir variações funcionalmente comprometedoras no $\dot{V}_A / \dot{Q}_c$. Nos casos mais extremos, o $\dot{V}_A / \dot{Q}_c$ pode variar de zero (derivação) até o infinito (espaço morto alveolar). Isso pode reduzir acentuadamente a eficiência da troca gasosa e causar hipoxemia, como é convenientemente demonstrado com um modelo bicompartimental do pulmão (Fig. 2-18).

Por exemplo, heterogeneidades na distribuição do $\dot{V}_A$ podem resultar do estreitamento brônquico. Em termos de modelo bicompartimental, isso resulta em um compartimento que recebe apenas uma fração da ventilação do outro compartimento. Se o $\dot{Q}_c$ permanece igualmente distribuído, a $\dot{V}_A / \dot{Q}_c$ do compartimento mal ventilado, mas bem perfundido, é baixa, em comparação com a do compartimento normal. Assim, a P_{AO2} e a P_{aO2} serão menores do que o normal no compartimento mal ventilado, e a P_{ACO2} e a P_{aCO2} serão mais elevadas do que o normal. No caso extremo em que a ventilação para o compartimento anormal cai para zero, a P_{ACO2} e a P_{aCO2} se aproximarão da P_{CO2} do sangue venoso misto.

A composição média do gás alveolar é a média de volume-ponderado das composições de cada compartimento. Por exemplo, se a P_{AO2} do compartimento mal ventilado for de 60mmHg, e esse compartimento receber apenas um quarto da ventilação da unidade pulmonar normal, que

possui uma P_{AO2} de 100mmHg, a P_{O2} alveolar média será $\frac{(3 \times 100) + 60}{4}$, ou 90mmHg. De modo similar, se a P_{ACO2} do compartimento normal for de 40mmHg e a do compartimento mal ventilado, de 44mmHg, a P_{ACO2} alveolar média será $\frac{(3 \times 100) + 44}{4}$, ou 41mmHg. A P_{aCO2} média pode ser calculada considerando-se que é proporcional à P_{ACO2} média. Isto não é exatamente verdadeiro, mas entre os valores típicos da P_{CO2} no sangue arterial (40mmHg) e sangue venoso misto (46mmHg), a relação entre a pressão parcial e o conteúdo de dióxido de carbono é essencialmente linear. Assim, mesmo quando uma grande fração (1/4) do pulmão é mal ventilada, a P_{ACO2} e a P_{aCO2} resultante (41mmHg) ainda estão muito próximas do normal (40mmHg).

O mesmo não se aplica ao oxigênio, contudo, porque a curva de dissociação da oxiemoglobina apresenta um formato muito não linear. Para determinar como desproporções $\dot{V}_A / \dot{Q}_c$ afetam o conteúdo médio do oxigênio no sangue arterial, é necessário primeiro analisar o conteúdo de oxigênio (ou saturação) do sangue capilar terminal que deixa cada um dos dois compartimentos. Por exemplo, se o sangue no capilar terminal que deixa o compartimento mal ventilado tiver uma P_{aO2} de 60mmHg (i.e., a mesma P_{AO2} daquele compartimento), sua saturação será de aproximadamente 90%. O sangue capilar final da unidade normal com uma P_{aO2} típica de 100mmHg está 98% saturado de oxigênio. Assim, o sangue arterial misto terá uma saturação de oxigênio de $\frac{(90 \times 98)}{2}$, ou de 94%. De acordo com a curva de dissociação da oxiemoglobina, entretanto, uma saturação de oxigênio de 94% corresponde a uma P_{aO2} de aproximadamente 70mmHg, que é consideravelmente menor do que o valor fornecido pela média volume-peso dos valores da P_{AO2} compartimentais. A P_{aO2} do sangue arterial misto (70mmHg), portanto, é muito menor do que o normal (100mmHg), em contraste com a situação que ocorre com o dióxido de carbono. Consequentemente, distúrbios do pulmão caracterizados pelas unidades de trocas de gás com $\dot{V}_A / \dot{Q}_c$ baixo produzem grandes diferenças

de P_{O2} alveolar-arterial, mas a P_{CO2} arterial-alveolar permanece relativamente pequena.

Tipicamente, as unidades pulmonares com $\dot{V}_A / \dot{Q}_c$ muito elevadas resultam de distúrbios que constringem, obstruem ou obliteram os vasos sanguíneos pulmonares, levando a um fluxo de sangue anormalmente baixo para essas unidades. Essas unidades contribuem pouco para a troca gasosa geral, de modo que apresentam valores relativamente altos de P_{ACO2} e P_{aCO2}. No caso extremo, quando o fluxo sanguíneo é zero, a P_{ACO2} e a P_{aCO2} se aproximam da pressão parcial do oxigênio na atmosfera. A ventilação para alvéolos mal perfundidos ou não perfundidos é desperdiçada, já que contribui pouco ou nada para a arterialização do sangue venoso misto. Essa porção desperdiçada do $\dot{V}_A$ contribui para o espaço morto fisiológico. A presença de um $\dot{V}_A / \dot{Q}_c$ alto não produz diretamente hipoxemia arterial porque o restante das regiões bem perfundidas do pulmão são capazes de oxigenar o sangue que recebem. Um $\dot{V}_A / \dot{Q}_c$ alto, entretanto, resulta em grandes diferenças na P_{CO2} alveolar-arterial.

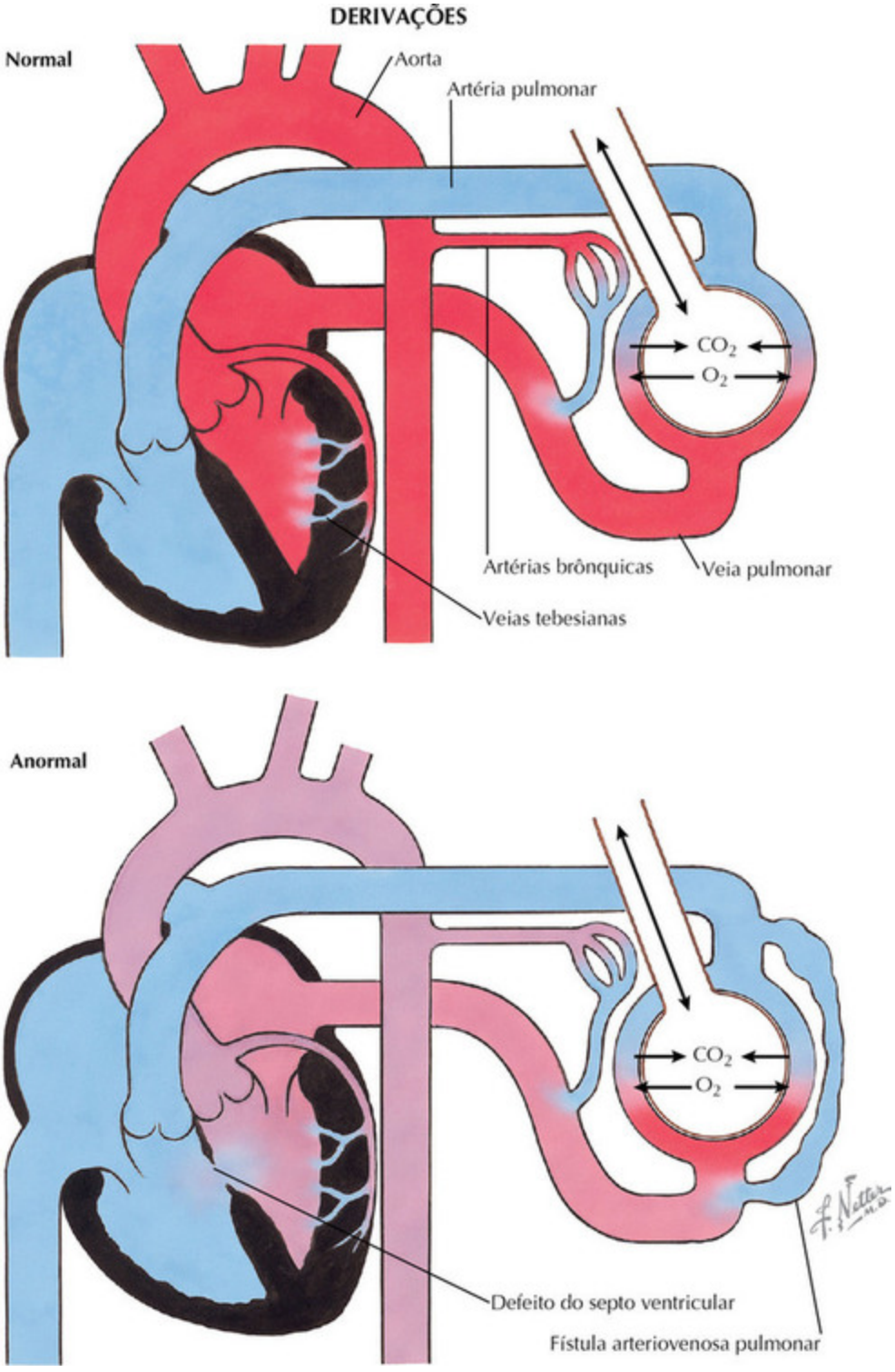


FIGURA 2-19

Derivações (Shunts) (Fig. 2-19)

O sangue que flui através das veias brônquicas, que drenam diretamente para as veias pulmonares e através das veias cardíacas mínimas (veias de Tebésio ou tebesianas) do miocárdio ventricular, as quais, por sua vez, drenam para o ventrículo esquerdo, constitui derivações direita-esquerdas, normalmente carregando até 5% do débito cardíaco. A derivação direita-esquerda do sangue é aumentada na presença de vias anatômicas anormais, como defeitos septais intracardíacos e fístulas arteriovenosas pulmonares. O fluxo de sangue através de regiões do pulmão com um $\dot{V}_A / \dot{Q}_c$ de zero também aumenta a derivação direita-esquerda. Essa condição ocorre quando as unidades de troca gasosa são perfundidas por sangue capilar pulmonar, mas não recebem ventilação devido a uma obstrução brônquica ou atelectasia, ou porque os alvéolos estão preenchidos por líquido ou secreções inflamatórias.

A derivação direita-esquerda resulta na mistura do sangue venoso misto (P_{VO2}, 40mmHg; P_{VCO2}, 46mmHg) com sangue capilar final totalmente saturado ou arterializado (P_{VO2}, 100mmHg; P_{VCO2}, 40mmHg). A principal consequência é a diminuição da P_{aO2} arterial geral. Alterações na P_{aCO2} tendem a ser insignificantes porque a diferença entre a P_{CO2} venosa mista e capilar final arterializada é pequena. Além disso, qualquer elevação na P_{CO2} arterial estimula os quimiorreceptores respiratórios a aumentar o nível de ventilação, o que restaura a P_{aCO2} na direção dos valores normais.

Uma derivação direita-esquerda corresponde a uma região pulmonar com uma $\dot{V}_A / \dot{Q}_c$ de zero e pode ser quantificada a partir da diferença da P_{O2} alveolar-arterial durante uma respiração com oxigênio a 100%. Eventualmente, a respiração de oxigênio puro por tempo suficiente removerá todo o nitrogênio mesmo das regiões mal ventiladas do pulmão, substituindo-o por oxigênio. Em consequência, os alvéolos conterão somente oxigênio (P_{AO2}, ~ 673mmHg) e dióxido de carbono (P_{ACO2}, ~ 40mmHg). Com essa P_{AO2} alta, o sangue capilar pulmonar que perfunde as unidades pulmonares que recebem qualquer ventilação se tornará oxigenado e chegará a uma P_{aO2} virtualmente igual à P_{AO2}. O sangue venoso misto que participa de uma derivação direita-esquerda verdadeira, entretanto, não capta oxigênio, de modo que permanece com a P_{O2} venosa mista. A P_{O2} do

sangue arterial misto é reduzida pela contribuição do sangue derivado, produzindo uma diferença na P_{O2} alveolar-arterial.

A fração do débito cardíaco que constitui a derivação direita-esquerda pode ser calculada a partir da seguinte equação:

$$\dot{Q}s / \dot{Q}t = \frac{C_{c_{O_2}} - Ca_{O_2}}{C_{c_{O_2}} - C_{\bar{v}o_2}}$$

onde $\dot{Q}s$ é o fluxo pela derivação, $\dot{Q}t$ é o débito cardíaco total e C_{CO2}, C_{aO2} e $C_{\bar{v}o2}$ são os conteúdos de oxigênio do sangue capilar final, sangue arterial e sangue venoso misto, respectivamente. O C_{CO2} pode ser calculado a partir da P_{O2} capilar final, que é considerada igual à P_{AO2}. A P_{O2} mista pode ser mensurada diretamente ou determinada levando-se em conta uma diferença no conteúdo arteriovenoso de 5mL/ 100mL.

Transporte de oxigênio

Depois que o oxigênio se difunde dos alvéolos dos pulmões para o plasma do sangue capilar pulmonar e entra nas hemácias, deve ser armazenado para fazer o transporte em todo o corpo. O oxigênio é armazenado de duas formas: na solução física do plasma e em combinação química com a hemoglobina nas hemácias (Fig. 2-20).

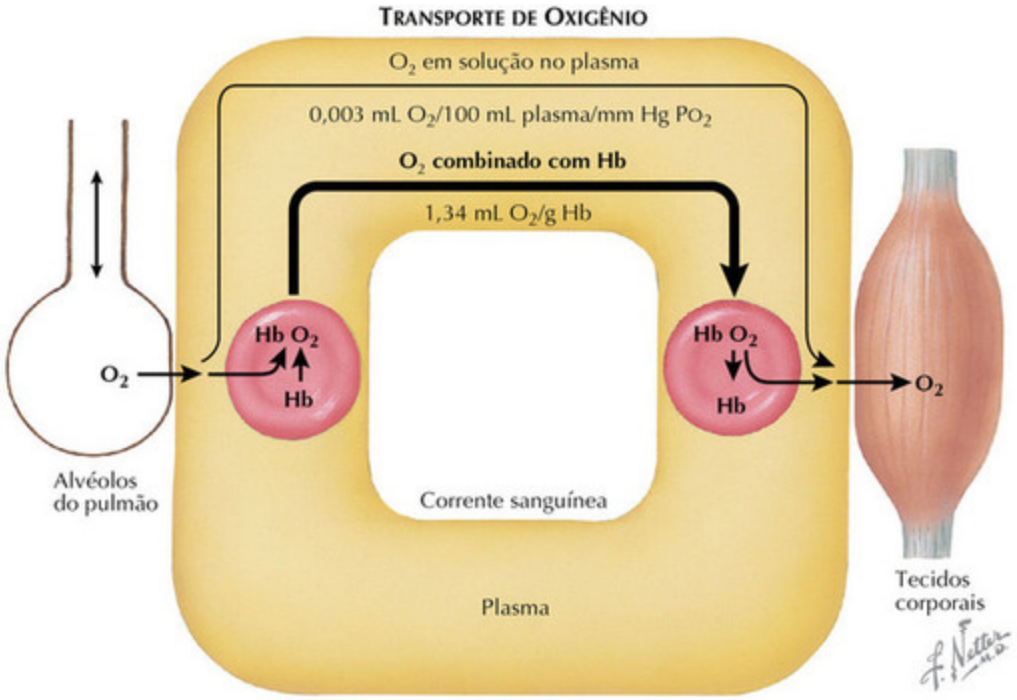
Solução Física

A quantidade de oxigênio dissolvida no plasma é definida por sua solubilidade e é diretamente proporcional à pressão parcial do oxigênio no plasma. Enquanto o sangue arterial com uma P_{O2} de 100mmHg contém 0,30mL de oxigênio (volume do gás a 0°C e 1 atm) dissolvido em cada 100 mL do plasma, o sangue venoso misto com uma P_{O2} de 40mmHg contém apenas 0,12mL de oxigênio dissolvido por 100mL de plasma. Em outras palavras, 0,18mL de oxigênio dissolvido são liberados para os tecidos

corporais a partir de cada mililitro de sangue que passa pela circulação sistêmica. Esse volume não é suficiente para atender às necessidades metabólicas dos tecidos periféricos.

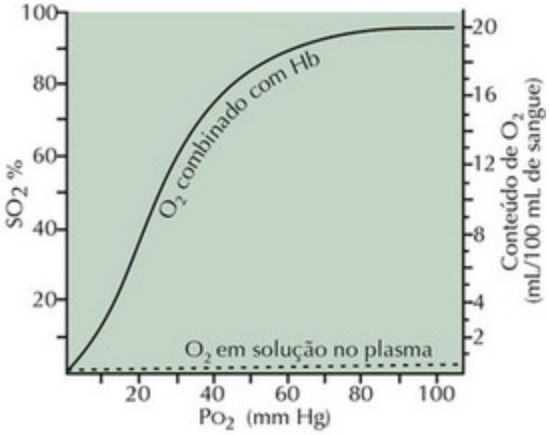
Combinação Química com a Hemoglobina

Uma quantidade de oxigênio superior a 60 vezes é transportada no sangue em combinação química com a hemoglobina. A quantidade de oxigênio que se combina com a hemoglobina aumenta com a pressão parcial de oxigênio, mas de uma forma não linear. A relação entre a P_{O2} e o conteúdo de oxigênio ligado à hemoglobina tem formato sigmoidal, sendo quase plana em altos valores de P_{O2} típicos do sangue arterial e muito íngremes em valores intermediários de P_{O2} típicos do sangue venoso.



Curva de dissociação da oxiemoglobina (em pH de 7,4, PCO2 40mmHg, 37oC)

A porção plana superior da curva permite que a saturação da Hb permaneça relativamente constante durante alterações consideráveis na PO2. Em baixos níveis de PO2, onde a curva é íngreme, pequenas alterações na PO2 resultam em acentuadas alterações na saturação, aumento da PCO2, menor pH e maior temperatura e desviam a curva para a direita, facilitando a liberação de O2 para os tecidos. Alterações opostas na PCO2, pH e temperatura desviam a curva para a esquerda.



Efeitos da PCO_2, pH e temperatura na curva de dissociação do O_2

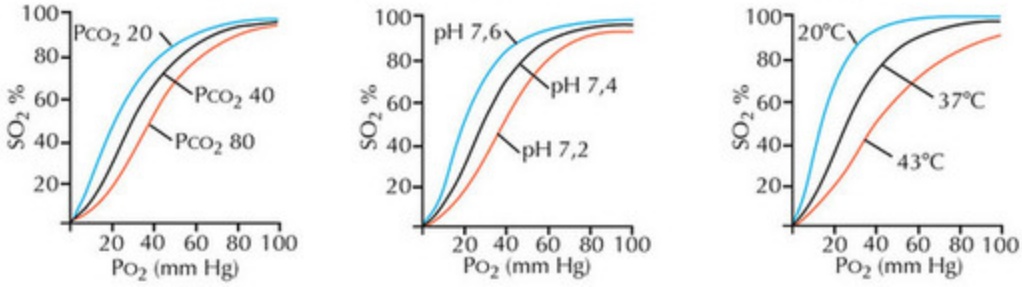


FIGURA 2-20

A hemoglobina no sangue apresenta uma capacidade de armazenamento máximo, obtida quando todos os quatro sítios de ligação ao oxigênio em cada molécula de hemoglobina são ocupados. Um único grama de hemoglobina pode transportar até 1,34mL de oxigênio. A concentração normal de hemoglobina de um homem adulto é de aproximadamente 15gHb/ 100mL de sangue, de modo que a quantidade máxima de oxigênio que pode ser combinada com a hemoglobina é de 15 × 1,34, ou 20,1L de O_2/100mL de sangue. A quantidade real de oxigênio em combinação química com a hemoglobina em relação à quantidade máxima possível é expressa como a percentagem de saturação (S_{O2} %):

$$S_{O_2}\% = \frac{\text{Oxigênio combinado com hemoglobina}}{\text{Capacidade máxima de oxigênio}} \text{ x } 100$$

Enquanto a S_{O2} % do sangue arterial com uma P_{O2} de 100mmHg é de aproximadamente 98%, a do sangue venoso com uma P_{O2} de 40mmHg é de aproximadamente 75%.

Curva de Dissociação da Oxiemoglobina

A relação entre a S_{O2} % e a P_{O2} é denominada *curva de dissociação da hemoglobina*, e seu formato altamente não linear apresenta diversas vantagens fisiológicas cruciais. A porção superior plana da curva assegura que a S_{O2} % permanece próxima de 100%, mesmo quando a P_{O2} se torna reduzida abaixo de seu valor normal de 100mmHg pelas demandas da prática severa de exercícios, viagens a grandes altitudes ou mesmo como resultado de distúrbios cardiopulmonares. Inversamente, quando o sangue arterial oxigenado viaja para a periferia do corpo e atinge tecidos metabolicamente ativos com uma P_{O2} típica de 40mmHg, a hemoglobina

deve dessaturar aproximadamente 25% para levar a P_{O2} do sangue e tecidos ao equilíbrio. O formato sigmoidal da curva de dissociação assegura que o sangue sempre deixa os pulmões totalmente carregado de oxigênio e ainda é capaz de depositar grandes quantidades de oxigênio nos tecidos que precisam dele.

A posição da curva de dissociação da oxiemoglobina pode ser desviada para a direita ou para a esquerda por fatores que alteram as necessidades de oxigênio do corpo. Por exemplo, durante a prática de exercícios, os tecidos periféricos apresentam uma necessidade aumentada de oxigênio e produzem quantidades elevadas de dióxido de carbono. O aumento resultante na temperatura, na concentração intracelular do íon hidrogênio e na P_{CO2} desvia a curva de dissociação para a direita. Isso reduz o valor da S_{O2} % na P_{O2} dos tecidos periféricos, resultando em maior liberação de oxigênio nos tecidos.

A afinidade da hemoglobina para o oxigênio diminui quando a temperatura é reduzida e quando a concentração intracelular do íon hidrogênio e a P_{CO2} diminuem. O resultado é um desvio na curva de dissociação da oxiemoglobina para a esquerda. Essa é a condição que existe nos capilares pulmonares quando a concentração do íon hidrogênio diminui durante a passagem do dióxido de carbono pelos alvéolos. O aumento resultante na afinidade para o oxigênio acentua sua captação pela hemoglobina nos capilares pulmonares. A posição da curva de dissociação pode ser determinada pela medida da P_{O2} arterial que corresponde a 50% de saturação da hemoglobina. Em geral, isso ocorre em, aproximadamente, 26mmHg e é conhecido como valor P50.

A afinidade da hemoglobina para o oxigênio também é influenciada pela presença de 2,3-diosfoglicerato (DFG) no glóbulo vermelho. Esse fosfato orgânico, um produto intermediário da glicólise anaeróbica, diminui a afinidade da hemoglobina para o oxigênio e promove maior liberação de oxigênio que ocorre nos tecidos periféricos. A quantidade de DFG nas hemácias está elevada quando a liberação de oxigênio nos tecidos está comprometida por anemia ou hipoxemia e, consequentemente, serve como uma importante função adaptativa para a manutenção da oxigenação tecidual.

Transporte de dióxido de carbono

O dióxido de carbono é transportado no sangue de diversas formas. Aproximadamente 10% são transportados em solução, tanto no plasma como nas hemácias, com a quantidade precisa dependendo linearmente da P_{CO2}. Essa é uma fração muito maior do que a do oxigênio, devido à solubilidade muito maior do dióxido de carbono. O dióxido de carbono também é transportado nas hemácias ligadas à hemoglobina na forma de carbamino-hemoglobina ou carbo-hemoglobina.

A maior parte do dióxido de carbono no sangue é transportada na forma de bicarbonato, que é produzido a partir do dióxido de carbono dissolvido de acordo com a seguinte equação:

$$CO_2 + H_2O \Leftrightarrow H_2CO_3$$

No plasma, essa reação favorece o lado esquerdo, de modo que, em equilíbrio, a concentração de dióxido de carbono permanece 1.000 vezes maior do que a do ácido carbônico. As hemácias, entretanto, contêm uma enzima chamada anidrase carbônica que catalisa a reação de hidratação, de modo que o ácido carbônico se forma em uma velocidade muito mais alta. O ácido carbônico se dissocia parcialmente em íons de hidrogênio (H^+) e de bicarbonato (HCO_3^-), de acordo com:

$$H_2CO_3 \Leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$$

Parte da grande quantidade de bicarbonato formado dentro da hemácia se difunde das células para o plasma.

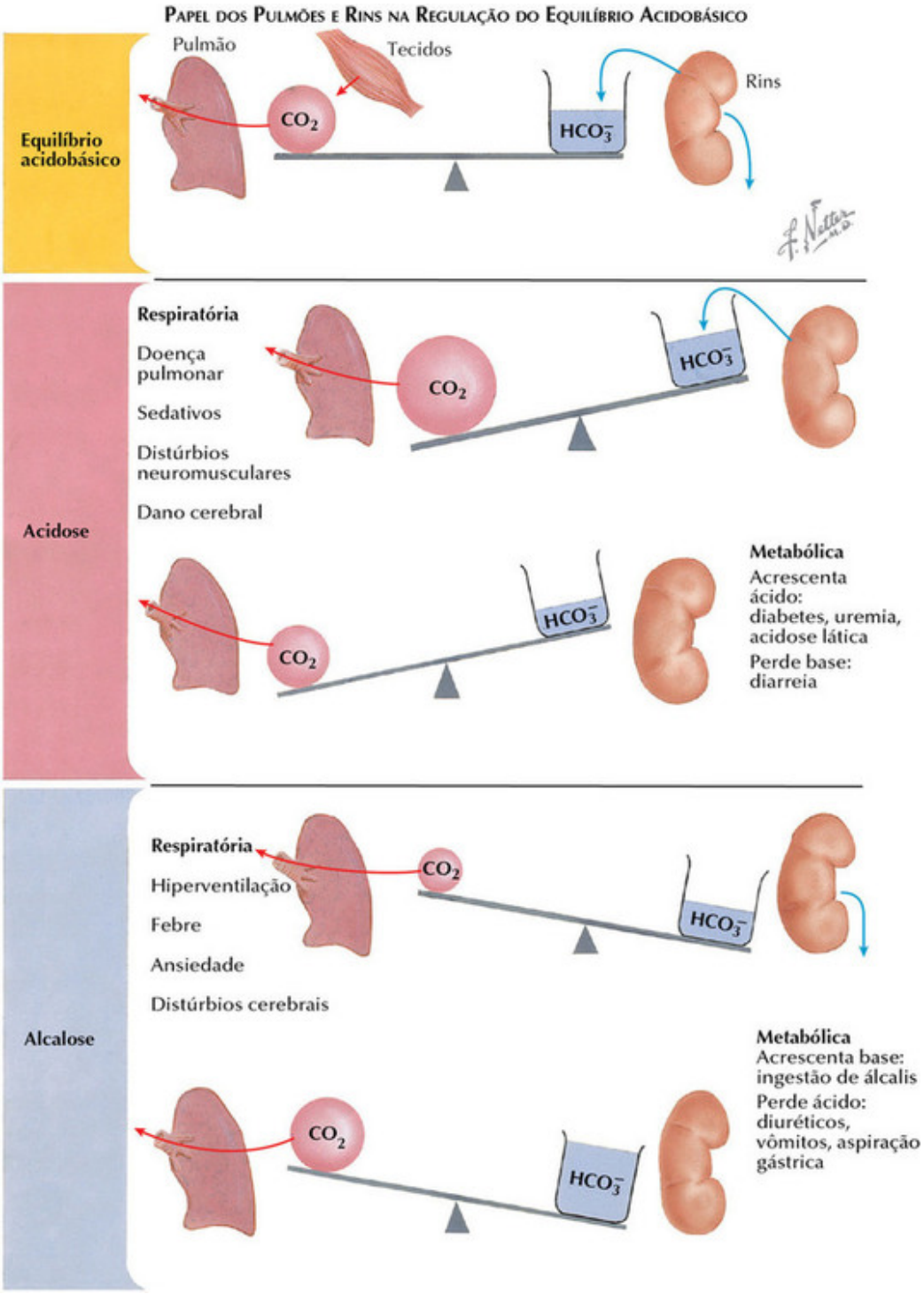


FIGURA 2-21

Regulação Acidobase

Uma consequência-chave do transporte do dióxido de carbono no sangue é a formação de um grande número de íons de hidrogênio, de modo que a eliminação do dióxido de carbono pela respiração é vital para o controle do pH do sangue. De fato, esse mecanismo é utilizado para eliminar grande parte do ácido metabolicamente produzido pelo corpo. Consequentemente, o sistema respiratório tem grande importância na regulação ácido-base (Fig. 2-21).

A concentração do íon hidrogênio ($[H^+]$) no sangue é determinada pela relação entre o dióxido de carbono dissolvido, que depende da PCO2 e da concentração do íon bicarbonato ($[HCO_3^-]$). Essa relação é personificada na equação de Henderson-Hasselbalch:

$$pH = pK + \log \frac{[HCO_3^-]}{0.03 P_{CO_2}}$$

onde pK é a constante de dissociação (6,1) para a reação geral entre o dióxido de carbono e H_2O, e o fator 0,03 é o coeficiente de solubilidade para o dióxido de carbono no plasma. Variações na proporção de $[HCO_3^-]$ e P_{CO2}, produzidas por distúrbios respiratórios ou metabólicos, resultam em alterações no pH do valor normal de 7,4, levando a uma *acidemia* (i.e., baixo pH e alta concentração do íon hidrogênio) ou a uma *alcalemia* (i.e., pH alto e baixa concentração do íon hidrogênio). A P_{CO2} arterial é uma medida do componente respiratório e o $[HCO_3^-]$ define a contribuição *metabólica* ou não respiratória para o estado ácido-base. É possível medir diretamente a concentração do íon de hidrogênio, com o valor normal no sangue sendo de 35 a 45 nm/L.

Distúrbios Respiratórios

Observa-se *acidose respiratória* na hipoventilação alveolar, caracterizada por uma elevação da P_{CO2} e um baixo pH. A hipoventilação alveolar pode ocorrer quando a função do sistema nervoso central está deprimida por sedativos, narcóticos ou agentes anestésicos. Também pode ocorrer como

consequência de distúrbios cerebrais ou quando as doenças afetam o aparato respiratório neuromuscular. Pacientes com doença pulmonar severa, em que o espaço morto fisiológico está acentuadamente aumentado, também podem desenvolver hipoventilação alveolar mesmo que o nível geral de ventilação permaneça normal.

A retenção persistente de dióxido de carbono e acidose promove a retenção renal de bicarbonato. Essa ação compensatória, que atinge níveis máximos entre 5 a 7 dias, aumenta a concentração do íon bicarbonato no sangue e tende a restaurar o pH para o normal, mesmo que a P_{CO2} permaneça inalterada.

A *alcalose respiratória* resulta da hiperventilação alveolar, causando eliminação excessiva de dióxido de carbono, o que leva a hipocapnia e elevação do pH. A hiperventilação é observada em indivíduos excessivamente ansiosos ou apreensivos e ocorre secundariamente à febre e após a ingestão de medicamentos como aspirina, que atuam como estimulantes respiratórios. Certos distúrbios do sistema nervoso central que interferem no mecanismo de controle respiratório também produzem hiperventilação. Nos estágios iniciais dos distúrbios cardiorrespiratórios, o estímulo dos mecanorreceptores, bem como a hipoxemia, pode estimular a ventilação e induzir a alcalose respiratória.

Ajustes renais para a alcalose respiratória envolvem a excreção de íons bicarbonato pelos rins. Após vários dias, a concentração do íon bicarbonato diminui e, a despeito da persistência de hipocapnia, o pH é restaurado para valores virtualmente normais.

Distúrbios Metabólicos

A *acidose metabólica* é causada pelo acúmulo de ácidos não voláteis no sangue ou por uma perda de bicarbonato. Enquanto os níveis de ácidos não voláteis estão elevados na diabetes, uremia e no choque, a perda de bicarbonato ocorre na insuficiência renal crônica e na diarreia. Elevações transitórias nos níveis sanguíneos de ácido também são produzidas pelo acúmulo de ácido lático causado pelo exercício acima do limiar anaeróbico. O aumento resultante na concentração do íon hidrogênio é um forte estimulante respiratório. À medida que o nível de ventilação aumenta, a P_{CO2} arterial diminui, e a mudança no pH é minimizada.

A perda excessiva de ácidos não voláteis ou as elevações nos níveis de bicarbonato produzem *alcalose metabólica*. Circunstâncias em que isso ocorre incluem vômitos prolongados ou aspiração gástrica, ingestão de álcalis e administração de diuréticos tiazídicos; estes elevam a concentração do íon bicarbonato e diminuem o pH. Como o impulso respiratório diminui conforme a concentração de bicarbonato aumenta e o acúmulo do íon de hidrogênio diminui, a ventilação está reduzida e a PCO2 aumenta. Esses mecanismos compensatórios da respiração, embora relativamente fracos, diminuem a variação no pH. A excreção renal acelerada de bicarbonato também serve para restaurar o equilíbrio ácido-base na direção da normalidade.

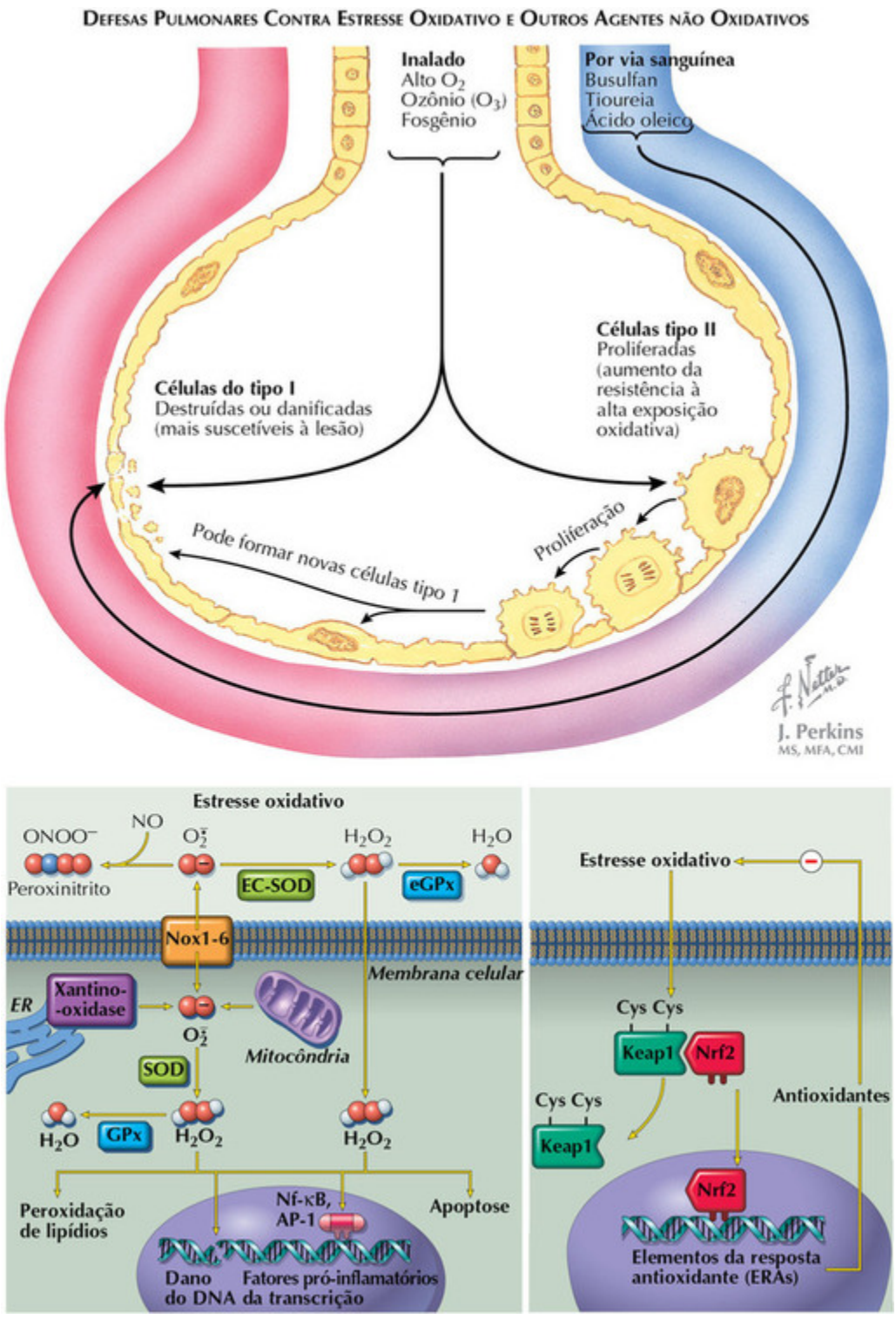


FIGURA 2-22

Resposta ao estresse oxidativo

O pulmão é projetado primariamente para a troca gasosa entre o sangue circulante e o ar inalado. O sutil limite alveolocapilar em que a troca gasosa ocorre pode ser lesionado por agentes nocivos inalados ou transportados por via sanguínea. As substâncias inaladas podem ser produtos químicos voláteis como osgênio, oxidantes (especialmente oxigênio em pressões parciais acima da atmosférica), fumaça de cigarro ou ozônio. Os produtos químicos e uma lista crescente de drogas que chegam aos pulmões através da corrente sanguínea também podem causar lesão. Entre os componentes teciduais do pulmão, o tipo I ou pneumócito membranoso, o tipo de célula predominante que reveste os alvéolos é mais suscetível à lesão (Fig. 2-22). O tipo celular II, ou pneumócito granular, prolifera em resposta a uma lesão, em um esforço aparente para reparar o dano e substituir a célula tipo I não viável. Um pulmão povoado por um número maior de células tipo II é mais “tolerante” à exposição continuada a efeitos danosos, como tensões de oxigênio persistentemente elevadas.

Um bom exemplo da resposta à lesão do pulmão por agentes nocivos é o que ocorre após a inalação de oxidantes. A exposição a esses compostos conduz à peroxidação de lipídios insaturados nas membranas, que, eventualmente, podem produzir dano celular e tecidual. O organismo se defende contra os efeitos danosos da lesão oxidante pela mobilização de antioxidantes como o alfa-tocoferol ou pela conversão de peróxidos lipídicos para compostos hidroxi, uma reação que é promovida pelo glutation reduzido. Espécies reativas de oxigênio, como os ânions superóxido (O_2^-) e peróxido de hidrogênio (H_2O_2), também são geradas endogenamente a partir das oxidases NADPH (nicotina adenina dinucleotídeo fosfato) (NOX1-6), da mitocôndria e do retículo endoplasmático via xantino oxidase. Os ânions superóxido também se combinam avidamente com o óxido nítrico para formar peroxinitrito, que pode prejudicar a função de várias proteínas.

Esses oxidantes endógenos podem causar dano ao DNA por oxidação, peroxidação de lipídios e geração de vários mediadores lipídicos, e podem induzir morte celular por apoptose. Os oxidantes também ativam fatores da transcrição pró-inflamatórios, como o fator nuclear $^{\kappa}$B (FN-$^{\kappa}$B) e o ativador da proteína-1 (AP-1), que trocam vários genes inflamatórios, levando à

inflamação. Ocorre aumento no estresse oxidativo quando há desequilíbrio entre oxidantes e antioxidantes.

Os antioxidantes são importantes na defesa contra o estresse oxidativo. O glutation desempenha papel relevante como antioxidante endógeno e é mantido no estado reduzido pela glutation peroxidase (GPx) e a glutation redutase. A superóxido dismutase (SOD) também é importante na remoção dos ânions superóxido, e existem três formas dessa enzima: a SOD cobre-zinco (SOD1) é encontrada no citoplasma, manganês-SOD (SOD2) é localizado na mitocôndria e SOD extracelular (SOD3) está presente nos espaços extracelulares. A H_2O_2 é reduzida por catalase pela água. Vários genes antioxidantes endógenos são regulados pelo fator de transcrição Nrf2 (fator eritoide nuclear relacionado-2), que é ativado pelo estresse oxidativo, e isso representa uma alça de feedback para limitar os efeitos das espécies reativas de oxigênio. Vários antioxidantes, como ácido ascórbico (vitamina C) e alfa-tocoferol (vitamina E), são obtidos na dieta. Um antioxidante utilizado na prática clínica é a *N*-acetil-cisteina, que resulta em maior síntese de glutation.

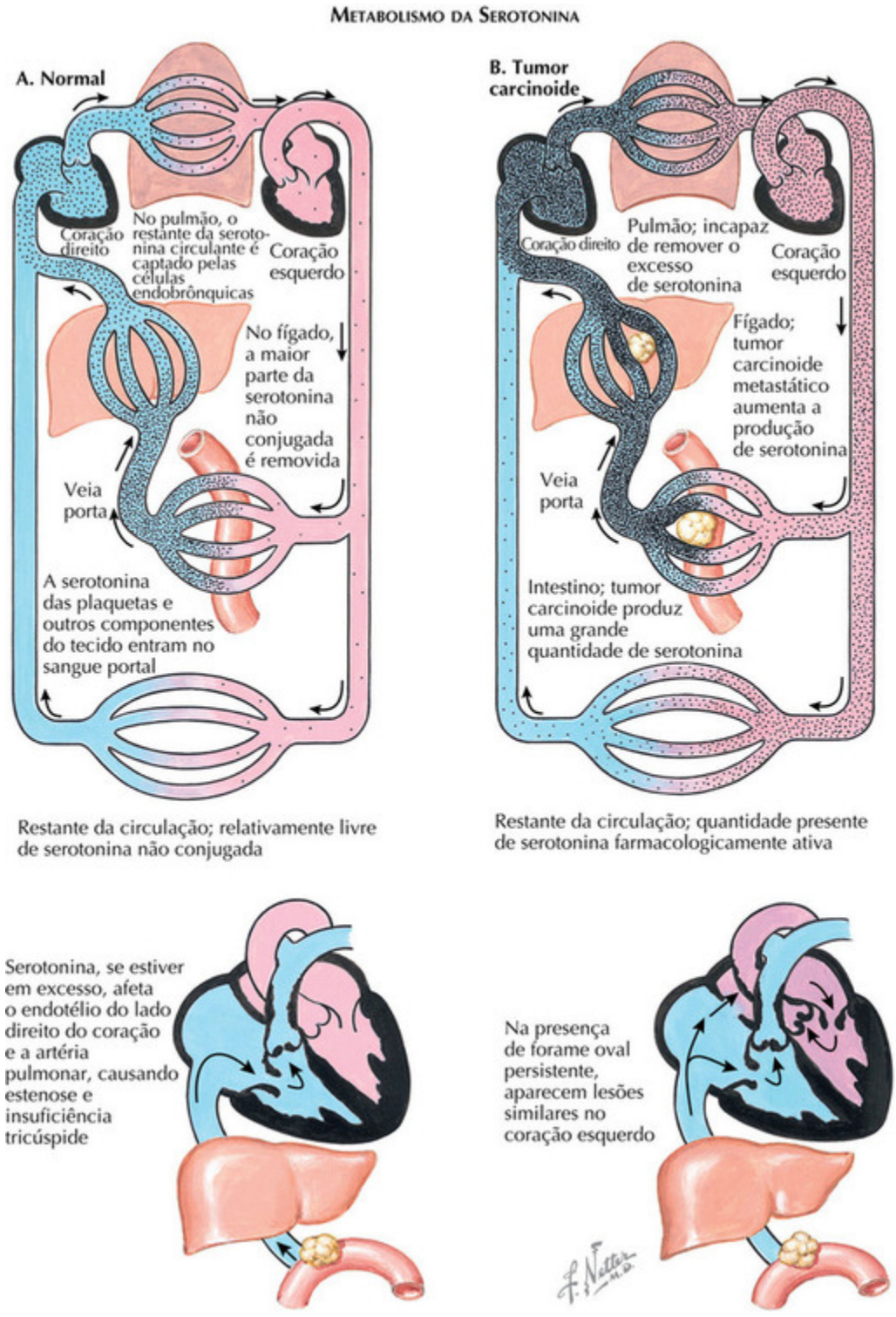

METABOLISMO DA SEROTONINA
A. Normal
Coração direito
No pulmão, o restante da serotonina circulante é captado pelas células endobrônquicas
Coração esquerdo
No fígado, a maior parte da serotonina não conjugada é removida
Veia porta
A serotonina das plaquetas e outros componentes do tecido entram no sangue portal
Restante da circulação; relativamente livre de serotonina não conjugada
B. Tumor carcinoide
Coração direito
Pulmão; incapaz de remover o excesso de serotonina
Coração esquerdo
Fígado; tumor carcinoide metastático aumenta a produção de serotonina
Veia porta
Intestino; tumor carcinoide produz uma grande quantidade de serotonina
Restante da circulação; quantidade presente de serotonina farmacologicamente ativa
Serotonina, se estiver em excesso, afeta o endotélio do lado direito do coração e a artéria pulmonar, causando estenose e insuficiência tricúspide
Na presença de forame oval persistente, aparecem lesões similares no coração esquerdo

FIGURA 2-23

Inativação das substâncias vasoativas circulantes

Em 1924, Starling e Verney observaram, em uma preparação isolada de rim perfundido, que a vasoconstrição poderia ser impedida se um pulmão fosse incluso no sistema de perfusão. Eles concluíram que uma substância vasoativa era removida durante a passagem do perfusato através do pulmão. Mais tarde, descobriu-se que a substância que afeta a vasculatura renal é a serotonina, a qual é removida ou inativada durante sua jornada através da circulação pulmonar. Atualmente, está bem estabelecido, em parte pelo trabalho pioneiro de Vane, que o pulmão está intimamente dedicado à inativação e à ativação de substâncias vasoativas circulantes, incluindo as catecolaminas e prostaglandinas (Fig. 2-23).

Esses mecanismos de captação intrapulmonar contribuem para o controle da resistência vascular periférica e o “recondicionamento” do sangue antes da reentrada no sistema arterial. A estrutura do pulmão e sua localização dentro do sistema circulatório estão eminentemente adequadas para desempenhar esse papel. Aqui, todo o volume pulmonar deve passar através de um único leito vascular e, apesar do volume sanguíneo intrapulmonar, em qualquer momento, ser pequeno (+/- 60mL), é exposto a uma área de superfície vascular maior (+/- 70m^2), permitindo estreito contato entre as substâncias dentro do sangue e as células endoteliais.

O destino da serotonina no pulmão é um bom exemplo de interação entre as substâncias vasoativas circulantes e o endotélio da vasculatura pulmonar. A serotonina (5-hidroxitriptamina) é uma amina potente que afeta a microcirculação em várias áreas do corpo. Ela é gerada em várias células, incluindo plaquetas e certos neurônios. Somente uma pequena fração circula livre no sangue, com a maior parte da serotonina ligada às plaquetas. A ação farmacológica dessa amina varia de tecido para tecido. No pulmão, provoca constrição dos vasos pulmonares. Em animais, também causa broncoconstrição, mas as vias aéreas humanas não apresentam resposta a esse mediador.

A serotonina produzida no trato gastrointestinal atinge o fígado via circulação portal. No fígado, convertida por meio de uma reação que envolve a monoaminoxidase para ácido 5-hidroxindoleacético, uma

substância que se difunde livremente e é solúvel em água, sem nenhuma ação farmacológica conhecida. A serotonina sanguínea que atinge o pulmão é efetivamente removida pela captação das células endoteliais pulmonares. Esse processo depende de um mecanismo carreador que é saturável. Após sua captação pelos tecidos que compõem o pulmão, a serotonina é oxidada para ácido 5-hidroxindolacético.

A produção excessiva de serotonina, ou a presença de um tumor liberador de serotonina (carcinoide) além do fígado, determina um “fluxo excessivo” da amina para as veias hepáticas e veia cava inferior. A quantidade de serotonina que chega ao pulmão nessas circunstâncias pode exceder a capacidade do sistema de remoção intrapulmonar. A exposição prolongada do endotélio da vasculatura pulmonar ao excesso de serotonina conduz a alterações estruturais no lado direito do coração e dos grandes vasos pulmonares. O mecanismo que subjaz essas alterações estruturais permanece desconhecido. A suspeita de que essas alterações são causadas pela serotonina, e não por seus metabólitos, é sugerida pela intrigante observação de que, na presença de um forame oval persistente, com uma derivação direita-esquerda permitindo o extravasamento de grande quantidade de serotonina para a circulação sistêmica, há alterações estruturais no lado esquerdo do coração.

Ativação dos precursores circulantes das substâncias vasoativas

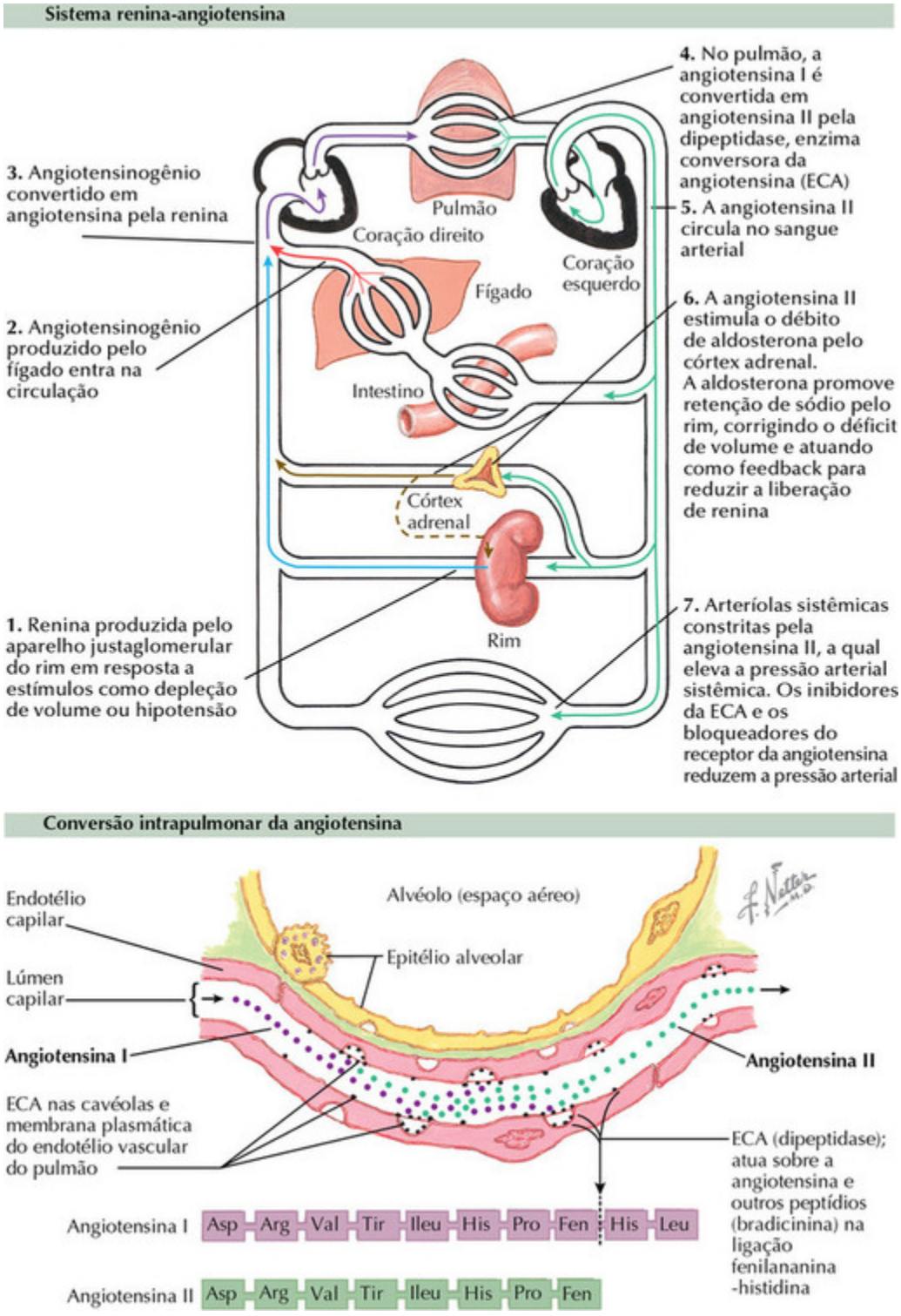


FIGURA 2-24

O destino da angiotensina no pulmão é um paradigma para a conversão de um precursor inativo em uma substância vasoativa. A angiotensina II é

um vasoconstritor potente derivado da angiotensina I. Essa conversão faz parte de uma alça de feedback mais complexa que se origina nos rins, onde, em resposta a estímulos como depleção de volume ou hipotensão, a renina é liberada na corrente sanguínea. A renina é uma protease que atua sobre a angiotensina (substrato da renina), uma globulina produzida pelo fígado. O produto dessa interação é o decapeptídio angiotensina I. Esse polipeptídio, por sua vez, é exposto à dipeptidase, enzima conversora da angiotensina (ECA) na superfície endotelial dos vasos pulmonares. A ECA cliva dois aminoácidos da angiotensina I para formar o octapeptídio angiotensina II, que, por sua vez, atua sobre os receptores da angiotensina I das arteríolas sistêmicas para aumentar a resistência vascular periférica. Além disso, a angiotensina II promove liberação de aldosterona pelo córtex adrenal. A aldosterona é transportada pela corrente sanguínea para os rins, onde promove retenção de sódio para a correção do déficit de volume intravascular original. Essa ação completa a alça de feedback iniciada pela depleção de volume e hipotensão. A angiotensina II tem uma meia-vida curta e é inativada por várias peptidases – coletivamente, conhecidas como angiotensinases, identificadas em vários tecidos. Os inibidores da ECA (como captopril) e antagonistas do receptor da angiotensina I (p. ex., losartan) são utilizados para o tratamento da hipertensão.

A ECA se situa no interior das – ou adjacente às – cavéolas (pequenas indentações na camada de superfície endotelial dos capilares pulmonares) e foi isolada e purificada. A enzima também atua sobre outros polipeptídios vasoativos, bradicinina, um nonapeptídio que tende a reduzir a pressão arterial sistêmica. Entretanto, em contraste com a ação da angiotensina I, a clivagem de aminoácidos a partir da bradicinina abole suas propriedades vasoativas. A ECA também foi identificada por anticorpos marcados por fluoresceína nas células do endotélio vascular em muitos órgãos além do pulmão (p. ex., fígado, baço, rins, pâncreas). Assim, a presença de ECA não é exclusiva dos pulmões, embora a disposição estrutural do pulmão permita a máxima conversão da angiotensina I em angiotensina II. A característica ímpar do processo no pulmão é a eficiência da reação enzimática causada pela localização estratégica da enzima dentro da vasculatura pulmonar, onde um baixo volume de sangue é exposto a um sistema arterial de alta pressão. A renina e a angiotensina também podem ser geradas localmente, dentro da circulação pulmonar.

Controle e distúrbios da respiração

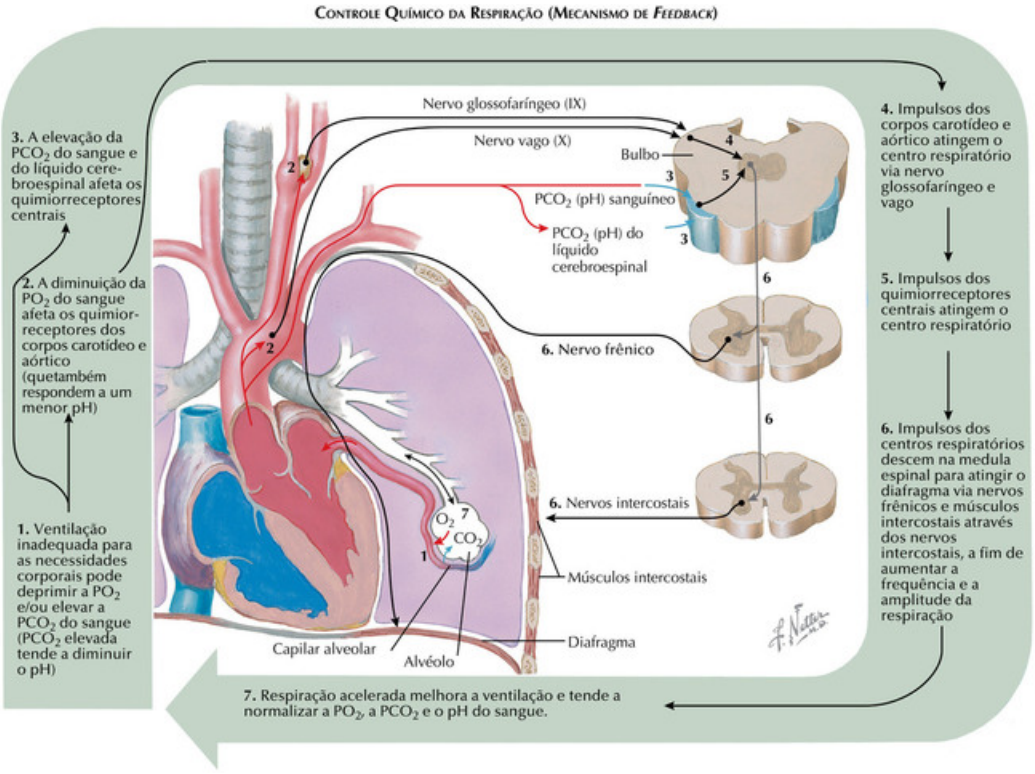


FIGURA 2-25

Em circunstâncias normais, a respiração é uma atividade inconsciente que consiste na contração e no relaxamento cíclicos dos músculos respiratórios controlados por grupos de neurônios na medula e na ponte. Esses centros respiratórios integram os estímulos sensitivos de receptores químicos e neurais e fornecem impulso neuronal para os músculos respiratórios. Esse processo direciona os foles torácicos a fim de determinar o nível apropriado de ventilação para suprir oxigênio (O_2), eliminar dióxido de carbono (CO_2) e contribuir para o equilíbrio acidobásico. Entretanto, o sistema respiratório também está sob o controle voluntário da córtex motora e pré-motora. Nossa compreensão acerca do controle da respiração resulta de investigações que envolveram humanos e animais.

Receptores químicos (Fig. 2-25)

Quimiorreceptores Periféricos

Os quimiorreceptores periféricos incluem os corpos carotídeos e aórticos que captam a pressão parcial do oxigênio arterial (PaO_2). Esses receptores também aumentam a descarga aferente em resposta a hipercarpnia ou acidose. Enquanto os quimiorreceptores aórticos são ativos durante toda a infância, os quimiorreceptores carotídeos são mais importantes em adultos. Os corpos carotídeos se localizam na bifurcação das artérias carótidas comuns e estão dispostos como um grumo de glomérulos com células neurais tipo I e células de sustentação tipo II. Impulsos neuronais cursam via IX nervo craniano (glossofaríngeo) e aumentam quando a PaO_2 está abaixo de 75mmHg. Essas descargas atingem o núcleo do trato solitário (NTS), onde os neurotransmissores excitatórios são liberados e estimulam a ventilação. Estima-se que os corpos carotídeos contribuem para, aproximadamente, 15% da ventilação em repouso.

Quimiorreceptores Centrais

O principal propósito dos quimiorreceptores do sistema nervoso central (SNC) é ajustar a ventilação para manter a homeostase acidobásica. Dos vários sítios de quimiorreceptores localizados no bulbo e no mesencéfalo, os mais importantes são encontrados nas proximidades da superfície ventral do bulbo (SVM) e do núcleo retrotrapezoide (NRT). Esses receptores respondem vigorosa e imediatamente às alterações no pH dentro do SNC. Com base, em parte, em estudos animais, acredita-se que a acetilcolina e o sistema nervoso parassimpático contribuem para o ritmo basal do centro respiratório e são importantes na resposta à hipercapnia. Como o CO_2 cruza prontamente a barreira hematoencefálica, alterações na pressão parcial do dióxido de carbono arterial ($PaCO_2$) são detectadas rapidamente no cérebro, levando a alterações na ventilação e no pH. Em contraste, alterações na composição eletrolítica no SNC ocorrem em um período de horas. A velocidade de resposta dos quimiorreceptores centrais geralmente é rápida com alterações acidobásicas respiratórias e lenta com as anormalidades metabólicas.

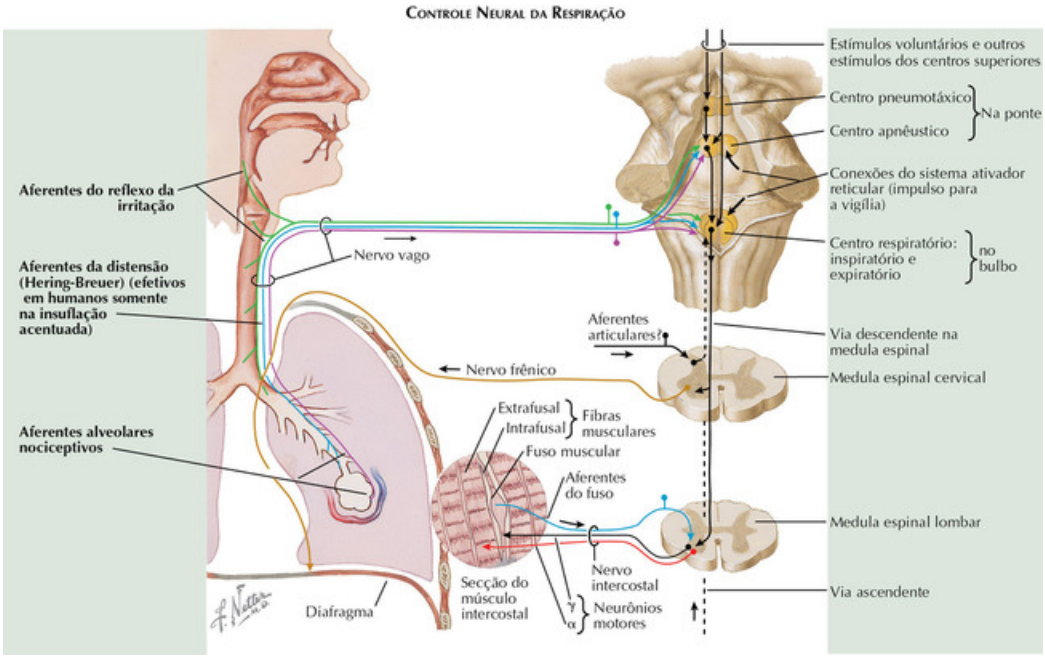


FIGURA 2-26

Receptores Neurais (Fig. 2-26)

Vários receptores neurais estão presentes nas vias aéreas superiores, árvore traqueobrônquica, pulmão, parede torácica e vasculatura pulmonar. Os dois principais tipos de receptores são:

- Receptores de distensão pulmonar de adaptação lenta e fusos musculares.
- Receptores irritativos de adaptação rápida, incluindo fibras-C.

Tanto os receptores adaptadores lentos como os rápidos respondem às alterações no volume pulmonar. Além disso, os receptores irritativos são sensíveis a produtos químicos e agentes nocivos inalados (p. ex., poeira). As terminações nervosas de fibras-C se situam no epitélio das vias aéreas e respondem ao meio local.

Quando um ou mais desses receptores ou fibras são estimulados, um impulso aferente é enviado através do nervo vago para os centros respiratórios centrais. A resposta pode aumentar a frequência respiratória ou produzir tosse ou broncoconstrição (ou ambos) se um irritante for inalado. Acredita-se que a estimulação desses receptores neurais contribui para a hiperventilação (evidenciada por hipocapnia) que se desenvolve em pacientes com distúrbios respiratórios (p. ex., asma aguda, doença do

interstício pulmonar, embolia pulmonar, pneumonia), a despeito da correção da hipoxemia pelo uso de terapia com oxigênio suplementar.

Centros Respiratórios Centrais (Fig. 2-26)

Os centros respiratórios centrais se situam no bulbo e na ponte. Estes grupos de neurônios recebem e processam informação sensitiva das células marca-passo respiratórias centrais, vias aéreas superiores e receptores químicos e neuronais. Impulsos aferentes estimulatórios e inibitórios são integrados a esses centros. Em seguida, os sinais do ritmo respiratório que se originam no bulbo são modificados, e um estímulo eferente é direcionado aos músculos respiratórios. A estimulação neural total do bulbo determina a frequência da respiração, bem como seu padrão (i.e., os fluxos inspiratório e expiratório e seu tempo). Tipicamente, observa-se um leve estímulo inibitório oriundo do córtex cerebral para os centros respiratórios centrais. Entretanto, o córtex pré-motor e motor podem exercer controle sobre o sistema respiratório voluntário através de projeções nos tratos corticoespinais que fazem sinapse com os músculos da respiração. Durante o sono, o comando motor central é reduzido, o que resulta em um leve aumento (aproximadamente 2-4mmHg) na pressão parcial do dióxido de carbono arterial ($PaCO_2$).

Centros Bulbares

Uma série de neurônios inspiratórios no núcleo do trato solitário (NTS) ventrolateral, denominada coletivamente, de grupo respiratório dorsal (GRD) recebe informações dos receptores de adaptação lenta e rápida no pulmão via aferentes vagais. O núcleo comissural do NTS recebe sinais sobre rápidas insuflações e desinsuflações pulmonares via aferentes de adaptação rápida. O GRD serve como o sítio de retransmissão e integração para informação dos barorreceptores arteriais, receptores de distensão das vias aéreas e pulmões e receptores cardíacos.

O grupo respiratório ventral (GRV) é composto de colunas bilaterais de neurônios respiratórios na medula lateral que se estendem do nível C1 da medula espinal para a região logo abaixo dos músculos faciais. As células do GRD e do GRV fazem projeção para os neurônios motores espinais contralaterais. As células do GRD estimulam os neurônios motores frênicos

e o GRV. A principal função do GRV é estimular os neurônios motores respiratórios intercostais e abdominais.

Centros da ponte

Neurônios do tipo marca-passo se situam difusamente por toda a ponte caudal. Neurônios do grupo respiratório pontino (GRP) respondem através do nervo vago a várias estimulações sensitivas, incluindo (1) receptores irritativos das vias aéreas superiores por trás do reflexo da tosse; (2) quimiorreceptores aórticos, fibras nociceptivas distais e até mesmo elementos proprioceptivos articulares que estimulam a ventilação; e (3) receptores J no parênquima pulmonar.

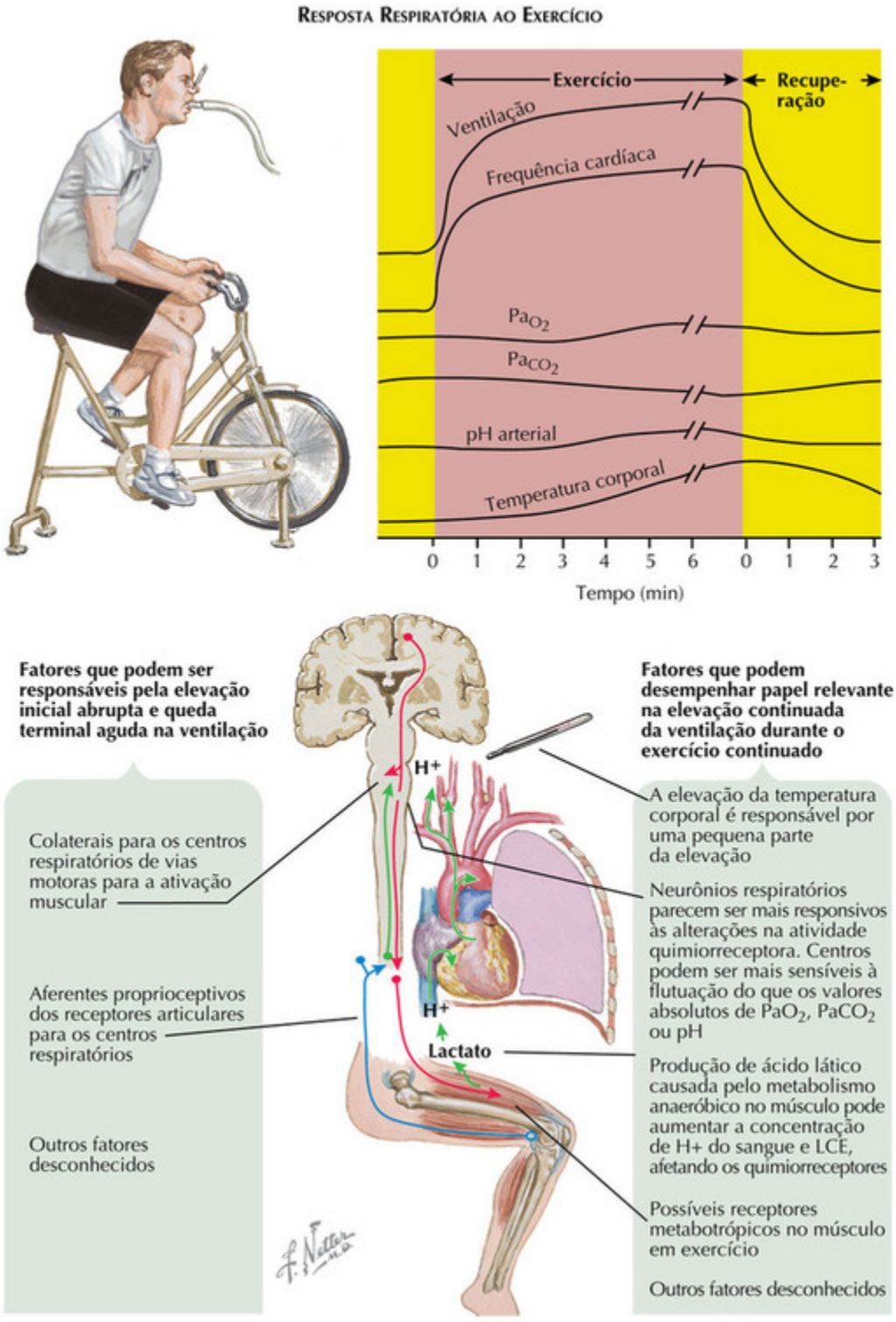

Resposta Respiratória ao Exercício
Exercício
Recupe-
ração
Ventilação
Frequência cardíaca
Pa_{O_2}
Pa_{CO_2}
pH arterial
Temperatura corporal
0 1 2 3 4 5 6 0 1 2 3
Tempo (min)
Fatores que podem ser responsáveis pela elevação inicial abrupta e queda terminal aguda na ventilação
Colaterais para os centros respiratórios de vias motoras para a ativação muscular
Aferentes proprioceptivos dos receptores articulares para os centros respiratórios
Outros fatores desconhecidos
H+
H+
Lactato
Fatores que podem desempenhar papel relevante na elevação continuada da ventilação durante o exercício continuado
A elevação da temperatura corporal é responsável por uma pequena parte da elevação
Neurônios respiratórios parecem ser mais responsivos às alterações na atividade quimiorreceptora. Centros podem ser mais sensíveis à flutuação do que os valores absolutos de PaO_2, $PaCO_2$ ou pH
Produção de ácido lático causada pelo metabolismo anaeróbico no músculo pode aumentar a concentração de H+ do sangue e LCE, afetando os quimiorreceptores
Possíveis receptores metabotrópicos no músculo em exercício
Outros fatores desconhecidos

FIGURA 2-27

Controle neuroquímico da hiperpneia do exercício (Fig. 2-27)

O desempenho de exercícios requer a conjugação integrada dos sistemas metabólico-cardiovascular-ventilatório para manter os níveis estáveis de pH arterial, $PaCO_2$ e PaO_2 até intensidades moderadas de esforços. O mecanismo exato para a hiperpneia do exercício é desconhecido. Mecanismos de retroalimentação contribuem para a resposta hiperpneica. No início de um exercício de trabalho constante, as respostas da ventilação minuto expirada (V_E), consumo de oxigênio (VO_2) e produção de dióxido de carbono (VCO_2) podem ser caracterizadas por três fases:

- Fase I: Aumento imediato no início do exercício durando 15 segundos.
- Fase II: Aumento mais lento para um estado constante, durando de 2 a 3 minutos.
- Fase III: Um nível de estado constante se for abaixo do início da acidose metabólica ou um lento desvio para cima se ocorrer acidose metabólica.

A resposta ventilatória rápida no início do exercício aparentemente deriva de uma combinação dos mecanismos de estimulação (comandos motores centrais para os músculos atuantes) e de retroalimentação (dos receptores metabotrópicos e tem origem nos altos centros locomotores e estimulam os neurônios motores respiratórios frênicos, intercostais e lombares. Estudos realizados com animais demonstram que a estimulação elétrica dos neurônios motores no SNC supramedular aumenta a ventilação e o débito cardíaco mesmo quando os músculos locomotores estão paralisados. Evidências atuais sugerem que os efeitos da estimulação central e da retroalimentação são sinérgicos para a regulação da hiperpneia do exercício.

Em condições de estado constante, a ventilação alveolar aumenta durante o exercício em proporção direta com o VCO_2. Essa hiperventilação, que reduz o $PaCO_2$, aparece por causa de (1) retroalimentação com o acúmulo de ácido lático e calor nos músculos exercitados, (2) aumento no comando central à medida que mais unidades motoras são recrutadas para manter a força muscular conforme a fadiga se desenvolve e (3) estimulação das catecolaminas circulantes.

A PaO_2 é determinada por dois fatores principais durante o exercício: (1) a extensão da ventilação alveolar em certo nível de demanda metabólica e (2) a eficiência com que o O_2 é transferido do gás alveolar para o sangue arterial, conceitualizada como a diferença do PO_2 alveolar-arterial [(A-a) DO_2]. O conteúdo de oxigênio do sangue arterial está diretamente relacionado com a concentração de hemoglobina (gramas de Hgb) e sua fração da saturação de oxigênio (SaO_2). A dissociação de oxigênio da hemoglobina para os tecidos respiratórios é influenciada por baixo pH (o efeito Bohr), alto PCO_2 (o efeito Haldane), hipertermia e abundância de 2,3-difosfoglicerato (DPG).

As demandas ventilatórias do exercício de alta intensidade requerem que os índices de fluxo das vias aéreas excedam 10 vezes os níveis de repouso e volume corrente, que estão próximos de cinco vezes os valores em repouso. Em indivíduos saudáveis não treinados, a capacidade de ventilação e transporte de oxigênio alveolar-arterial é mais dp que adequada em todas as intensidades de exercícios. Entretanto, quando indivíduos altamente treinados realizam exercícios em intensidade máxima, é possível desenvolver limites mecânicos do pulmão (p. ex., limitação do fluxo do exercício) e músculos respiratórios. Além disso, muitos atletas altamente condicionados experimentam significativa dessaturação do oxigênio arterial com o exercício, especialmente durante a corrida, por causa da limitação da difusão, uma resposta hiperventilatória insuficiente e um desvio para a direita da curva de dissociação da oxiemoglobina.

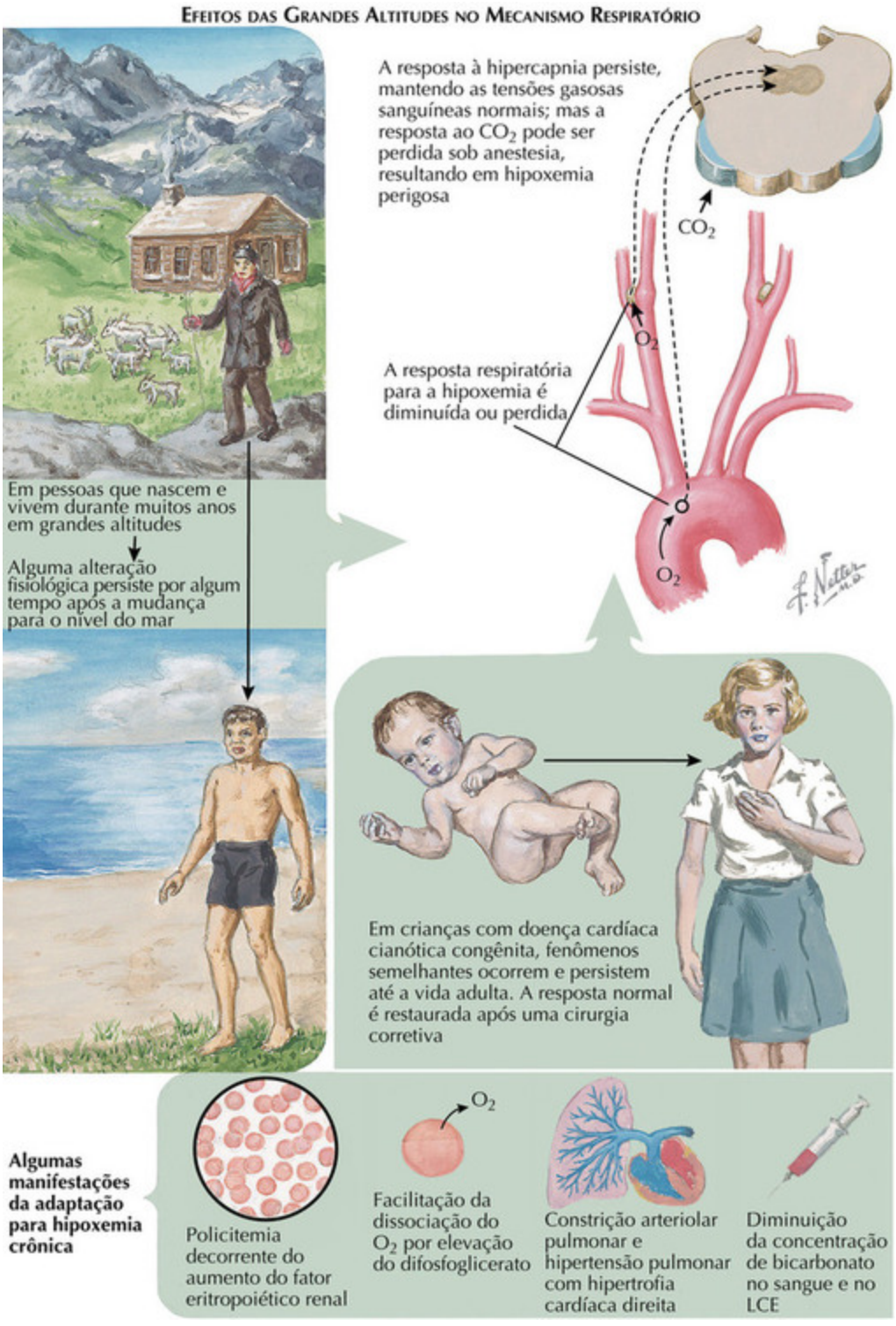


FIGURA 2-28

Respostas e adaptação à hipóxia (Fig. 2-28)

As respostas para a hipóxia aguda experimentadas com a exposição às grandes altitudes incluem aumento na ventilação (frequência primária da respiração), débito cardíaco, pressão da artéria pulmonar e extração de oxigênio pelos tecidos. Tipicamente, essas respostas se manifestam pelo sintoma da falta de ar. A alcalose respiratória causada pela resposta hiperventilatória diminui a sensibilidade dos quimiorreceptores periféricos e centrais. Se a exposição à hipóxia continuar (p. ex., pessoas que residem em grandes altitudes), a ventilação aumenta ainda mais após os primeiros dias.

As respostas cardiovasculares à hipóxia aguda incluem elevação na frequência cardíaca e no débito cardíaco; essas alterações diminuem com a exposição prolongada à hipóxia. Nos nativos de grandes altitudes, hipertensão pulmonar e hipotensão sistêmica são características comuns, embora reversíveis. Recentemente, os pesquisadores descreveram uma família de fatores da transcrição induzidos pela hipóxia relacionada com a produção de proteínas regulatórias que servem para reparar a hipóxia celular, notadamente a endotelina-1 (ET-1), fator de crescimento endotelial vascular (FCEV), eritropoietina e transferrina. FCEV e ET-1 parecem aumentar o tônus arterial pulmonar, causando vasculopatia e remodelagem.

Um dos efeitos da hipóxia crônica é o aumento da concentração de hemácias causado pelos efeitos da eritropoietina sobre a medula óssea para estimular a produção de hemácias. Em geral, o incremento é tamanho que a concentração de oxigênio no sangue arterial é mantida em nível similar ao do nível do mar. Ocasionalmente, pode ocorrer aumento excessivo das hemácias (policitemia secundária). Além disso, as hemácias demonstram menor afinidade de hemoglobina por oxigênio, devido ao aumento do fosfato orgânico (DPG) relacionado com a alcalose respiratória e à desoxigenação da hemoglobina. A transferrina fornece um repositório para o ferro formador da hemoglobina.

Distúrbios comuns do controle respiratório (Fig. 2-29)

O equilíbrio entre as tensões gasosas e o pH sanguíneo somente pode ser obtido quando as alças de feedback dos quimiorreceptores, estruturas de processamento neural, e os órgãos efetores ventilatórios estiverem

intimamente integrados. A estabilidade desse sistema pode ser afetada por diversas anormalidades, incluindo:

- Perda física de elementos de controle voluntário
- Flutuações no ganho controlador
- Latência imprevisível para a restauração do estado de referência

O modo pelo qual a $PaCO_2$ é regulada representa um cenário clássico de feedback negativo em que variações no $PaCO_2$ precipitam alterações ventilatórias que servem para retornar esse parâmetro para um valor de equilíbrio. Em consequência, uma breve hipopneia levando a uma elevação transitória na $PaCO_2$ deveria ser detectada pelos quimiorreceptores, cujo débito deveria desencadear aumento na ventilação para reincitar a eucapnia. Como essa ação compensatória não pode ocorrer de modo instantâneo e deve surgir após determinada perturbação, a consequente hiperpneia breve direciona o sistema na direção oposta. O que ocorre é uma retificação oscilatória, com magnitude e persistência relacionadas com a quantidade de sinal amplificado do distúrbio original.

É importante ter em mente que o esquema regulatório da $PaCO_2$ é um determinante da ventilação, e outros circuitos aferentes são importantes. Como resultado, observa-se uma grande variabilidade nos padrões de respiração em indivíduos saudáveis. Considera-se que essa variabilidade reflete a estimulação sensitiva idiossincrásica para os centros respiratórios centrais e o desenvolvimento longitudinal de um sistema de falha homeostática. Pode haver controle respiratório mal adaptado ou anormal, evidenciado por hiperventilação, hipoventilação ou ventilação instável ou irregular.

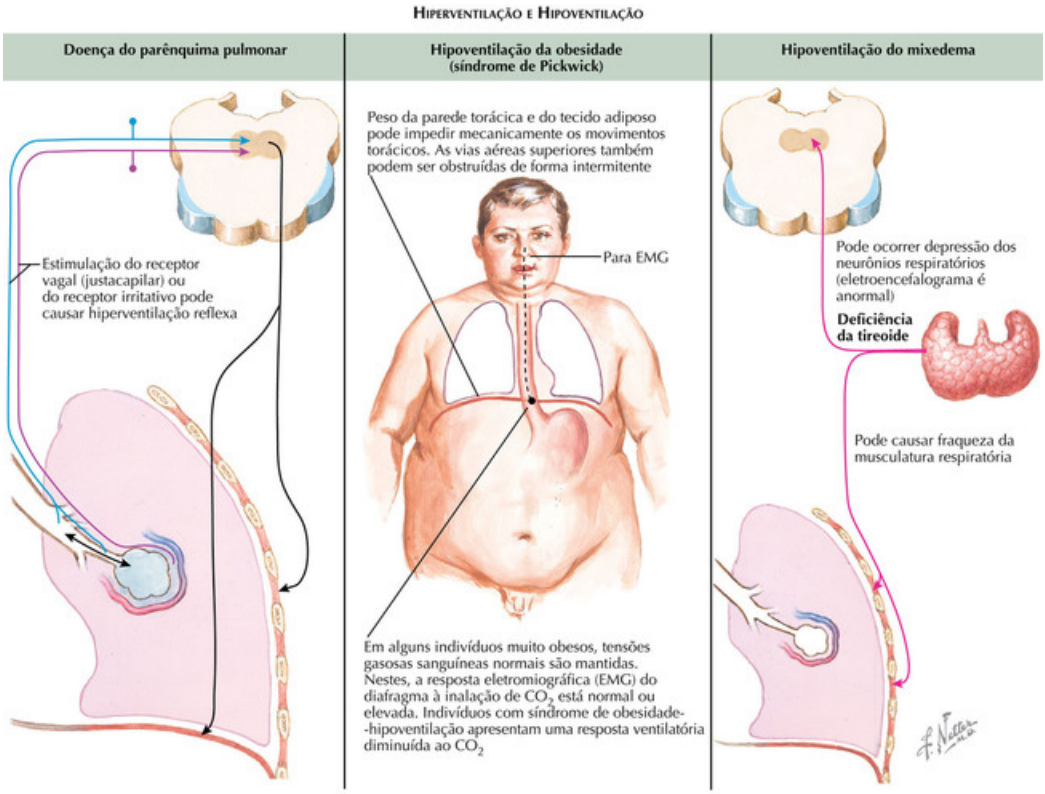


FIGURA 2-29

Hiperventilação

Os níveis de progesterona aumentam durante a *gestação*, e esse hormônio é um estimulante conhecido do impulso respiratório. O aumento na V_E é, primariamente, causado pelo aumento no volume corrente. Isso provoca uma alcalose respiratória crônica para a qual a excreção renal de bicarbonato atua na preservação do pH normal. Aproximadamente 60% a 70% das mulheres experimentam falta de ar no curso da gestação, relacionado com os elevados níveis e progesterona.

A *síndrome da hiperventilação* se caracteriza pela sensação da incapacidade de inspirar profundamente, palpitações, parestesias e ansiedade. Esses sintomas são tipicamente episódicos, ocorrem em repouso e não estão relacionados com o exercício. Acredita-se que a ansiedade individual altere o controle voluntário dos centros respiratórios, causando hiperventilação.

Hipoventilação

A *síndrome da obesidade-hipoventilação* (SOH) está relacionada com o aumento do índice de massa corporal (geralmente > 30kg/m^2) e se manifesta por hipercapnia ($PaCO_2$ > 45mmHg) durante a vigília, na ausência de outras causas possíveis para hipoventilação alveolar. A hipercapnia pode ser causada por danos à mecânica ventilatória, bem como por anormalidades no controle da respiração. A adiposidade central reduz a complacência da parede torácica e a quantidade de trabalho executado pelos músculos respiratórios para determinado grau de impulso respiratório. Pacientes com SOH respiram em baixos volumes pulmonares, com o fechamento concomitante das pequenas vias aéreas. Além disso, a quimiossensibilidade para hipóxia e hipercapnia está prejudicada em pacientes com SOH. Apesar de, tecnicamente, os distúrbios respiratórios do sono não fazerem parte da SOH, nesses pacientes a hipercapnia se agrava durante o sono. Essa dificuldade pode resultar da redução do impulso respiratório central ou de eventos obstrutivos em vias aéreas superiores durante a noite.

Em alguns pacientes com hipotireoidismo severo, o *mixedema* pode causar hipoventilação. Isso, provavelmente, é causado por depressão do impulso ventilatório e possível fraqueza da musculatura respiratória.

A *síndrome de hipoventilação central congênita* (SHCC) está associada a uma resposta respiratória praticamente ausente para a hipóxia e a hipercapnia com leves elevações da $PaCO_2$ durante a vigília e elevações acentuadas de $PaCO_2$ durante o sono. Entretanto, pacientes com SHCC são capazes de aumentar o V_E e manter uma $PaCO_2$ relativamente normal durante a prática de exercícios. A SHCC pode ocorrer em associação com a doença Hirschsprung, uma condição caracterizada por anormalidades na inervação colinérgica do trato gastrointestinal. Essa associação e a demonstração de anormalidades autônomas sutis em parentes de pacientes com SHCC sugerem que uma neuropatia autônoma, particularmente do sistema parassimpático, é importante na SHCC.

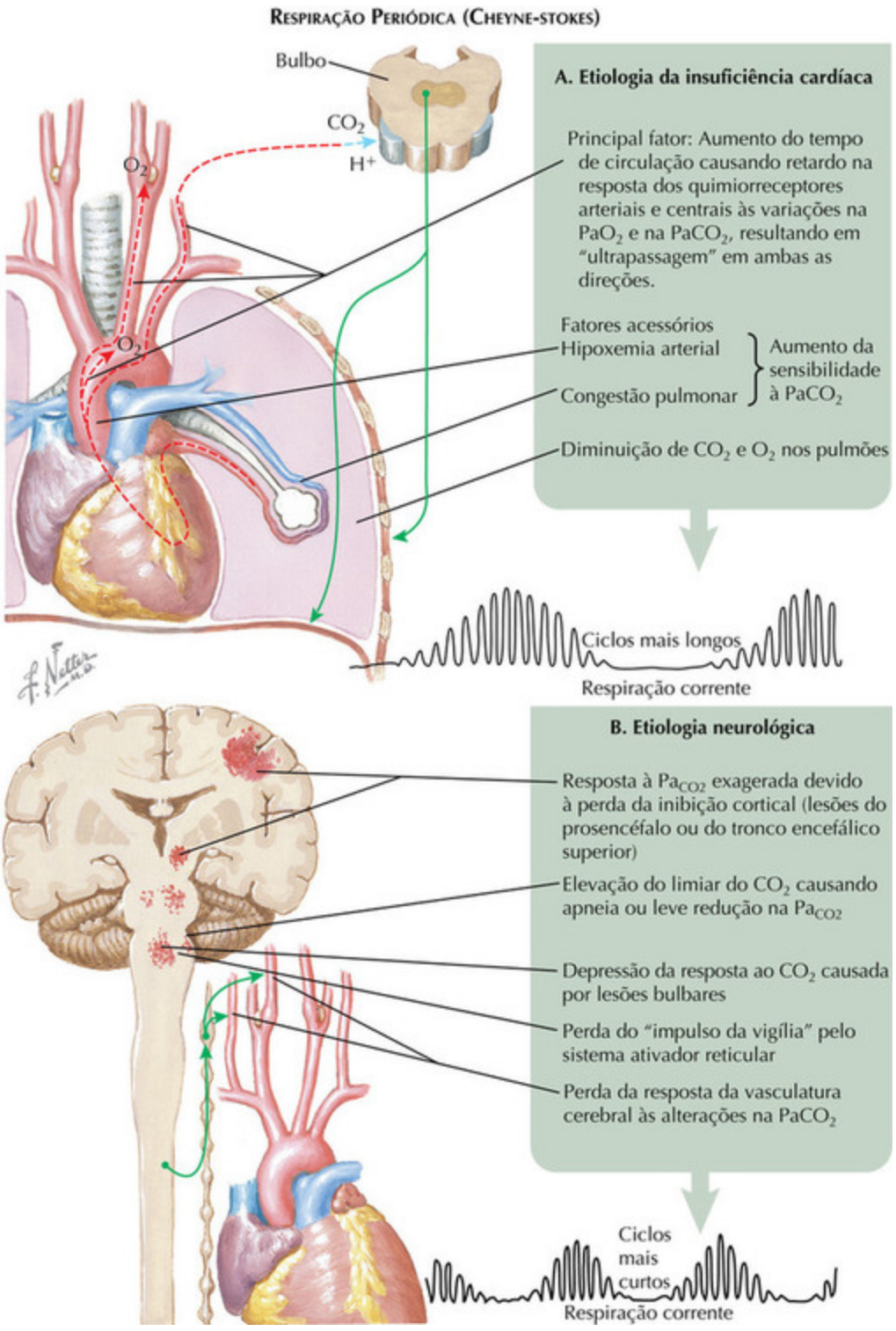


FIGURA 2-30

O *mal de Ondina* é uma rara condição em que pacientes experimentam hipoventilação alveolar causada por um dano do controle autônomo da

ventilação, mas o controle voluntário permanece intacto. Esses indivíduos mantêm os gases sanguíneos relativamente normais durante a vigília, mas "se esquecem de respirar" quando caem no sono. Esse problema pode desenvolver-se após incisões cirúrgicas no segundo segmento cervical da medula espinal (utilizadas para aliviar as dores intratáveis) e como resultado do infarto bulbar.

A *ressecção do corpo carotídeo*, previamente utilizada no tratamento da asma, leva à depressão da responsividade ventilatória à hipóxia. A endarterectomia bilateral para o tratamento da doença arterial carótida pode resultar na destruição dos quimiorreceptores periféricos, com consequente redução do impulso hipóxico.

A resposta ventilatória hipóxica é reduzida em 40% nos indivíduos normais após 10 dias de *restrição alimentar severa*.

Ventilação instável ou irregular (Fig. 2-30)

A respiração de *Cheyne-Stokes* (RCS) envolve a respiração cíclica segundo a qual a apneia é seguida por hiperpneia e depois por diminuição da frequência respiratória, que é acompanhada pelo próximo período de apneia. Essa condição pode ocorrer em aproximadamente 40% dos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva e em até 50% dos pacientes com acidente vascular encefálico isquêmico agudo. A RCS também está associada a outras doenças neurológicas, sedação, sono normal, distúrbios acidobásicos, prematuridade e aclimatação às altitudes. O mecanismo para a RCS parece ser um retardo entre as alterações na ventilação e na detecção de $PaCO_2$ resultante dos quimiorreceptores centrais. Isso contribui para um padrão respiratório cíclico. Na insuficiência cardíaca congestiva, um tempo circulatório prolongado entre o pulmão e o cérebro introduz certo retardo entre a troca de gases na membrana alveolocapilar e o registro das pressões parciais nos quimiorreceptores. Aumento no impulso ventilatório pode ser causado, em parte, pela perda dos fatores de amortecimento efetivo ("subamortecimento"). Em contraste com a fisiologia normal, a $PaCO_2$ tende a ser mais elevada, em contraposição à PaO_2, que tende a ser menor durante a hiperpneia.

A *síndrome Rett* é um raro distúrbio de neurodesenvolvimento que ocorre quase exclusivamente em meninas. Inicialmente, as pacientes afetadas se desenvolvem de modo normal e, gradualmente, vão perdendo a fala e o uso voluntário das mãos. A síndrome é delineada por defeitos cognitivos, atividade motora estereotipada, microcefalia, convulsões e um padrão respiratório desorganizado durante a vigília, tudo caracterizado por períodos de apneia alternados com períodos de hiperventilação.

Medicamentos que afetam o impulso ventilatório

Depressores nervosos centrais, como opiáceos, barbitúricos e benzodiazepinas, deprimem o impulso respiratório central. Aqueles com hipoventilação preexistente são particularmente suscetíveis aos efeitos deletérios desses medicamentos.

Estimulantes nervosos centrais, como cafeína, teofilina, medroxiprogesterona e acetazolamida, aumentam o impulso respiratório central.

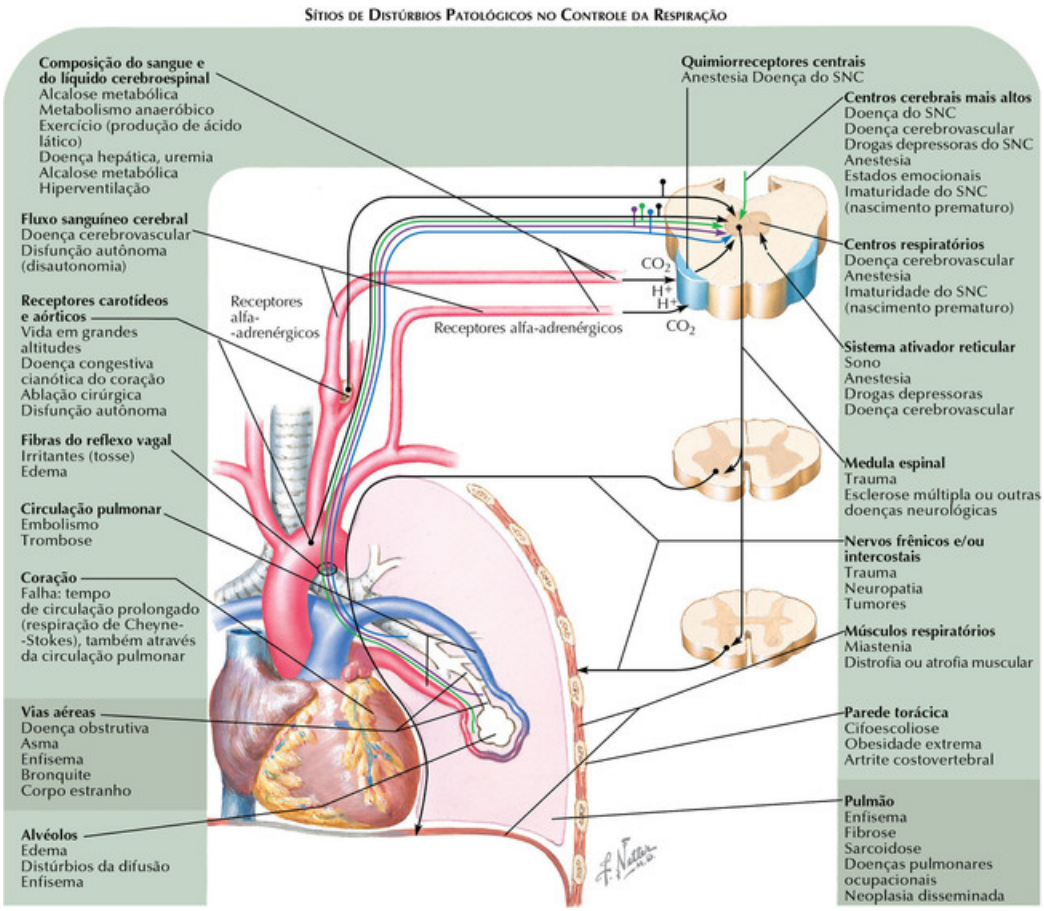


FIGURA 2-31

Interrupção do controle normal da respiração em doenças selecionadas (Fig. 2-31)

Conforme evidenciado nas seções anteriores, o controle da respiração é complexo, e diversas doenças ou variáveis exógenas podem levar a danos funcionais. Doenças que envolvem as vias aéreas, parênquima pulmonar, circulação pulmonar e músculos respiratórios podem levar à diminuição da PaO_2, geralmente causada por desequilíbrios de ventilação-perfusão.

Em alguns pacientes com *doença pulmonar obstrutiva crônica* (DPOC), é possível haver hipoventilação alveolar, causando hipercapnia. A hipercapnia é mais comum no fenótipo de bronquite crônica da DPOC. O padrão rápido e superficial da respiração em pacientes com DPOC que

desenvolvem retenção de CO_2 contribui ainda mais para aumento no espaço morto da ventilação.

Pacientes com história de *asma quase fatal* apresentam depressão das respostas ventilatórias para hipóxia e hipercapnia. Pacientes com asma que apresentam depressão da quimiossensibilidade também exibem baixos graus de falta de ar em resposta à respiração através de cargas respiratórias externas. Em alguns pacientes com asma, essas características provavelmente levam a uma demora na procura por orientação médica quando um ataque de asma ocorre, levando a maior risco de asma fatal.

Diversas *doenças neuromusculares* podem afetar a capacidade de ventilação adequada. Por exemplo, em pacientes com fraqueza da musculatura respiratória leve a moderada, o impulso ventilatório está aumentado, levando a uma é possível desenvolver-se uma hipercapnia superior à esperada pelas pressões respiratórias na boca. Alterações no controle da respiração podem ocorrer, manifestando-se na forma de impulsos ventilatórios hipóxicos ou hipercapneicos reduzidos. Em pacientes com *poliomielite*, os núcleos ventilatórios primários no tronco cerebral podem ser afetados, levando a hipoventilação ou apneia (ou ambos), particularmente durante o sono.

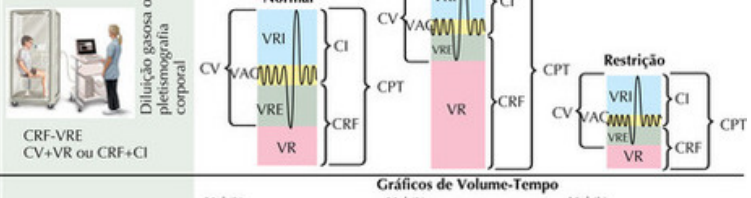
OceanofPDF.com

SEÇÃO 3

Procedimentos diagnósticos

Testes de função pulmonar

Teste	Símbolo	Método	Interpretação
Volume e capacidade pulmonar		Espirometria	
Capacidade vital	CV		
Capacidade inspiratória	CI		
Volume de reserva expiratório	VRE		
Volume de ar corrente			
	VAC		
	CRF		
Capacidade residual funcional	VR	Dilução gasosa ou pletismografia corporal	
Volume residual	CPT	CRF-VRE	
Capacidade pulmonar total		CV+VR ou CRF+CI	
Taxas de fluxo expiratório			Gráficos de Volume-Tempo
Volume expiratório forçado em 1 segundo	VEF_1	Espirometria	
Capacidade vital forçada	CVF		
Pico de fluxo expiratório	PFE	Espirometria ou Medidor do pico de fluxo	
Curva fluxo-volume inspiratória e expiratória máximas	CFV	Espirômetro ou pneumotacógrafo, com registro simultâneo de fluxo e volume	Curva Fluxo-Volume

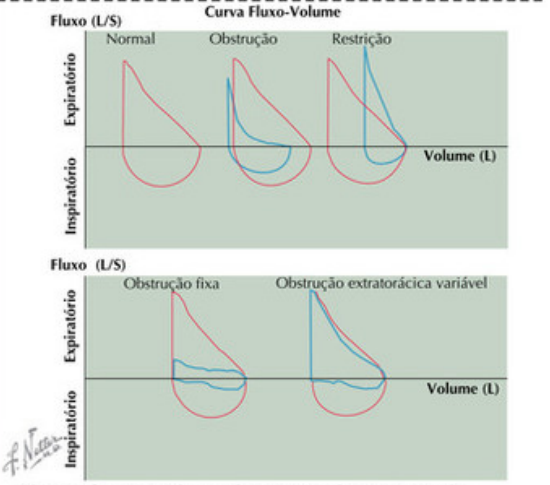




VEF_1/CVF > 90% do esperado ou > limite inferior de normalidade (LIN); CVF > 80% do esperado ou > LIN

VEF_1/CVF < 90% do esperado ou < LIN; CVF > 80% do esperado ou > LIN

VEF_1/CVF > 90% do esperado ou > LIN; CVF < 80% do esperado ou < LIN



Observe o formato circular em relação ao normal (*topo, à esquerda*). O padrão de fluxo expiratório côncavo para cima (*topo, no centro*), com diminuição do fluxo expiratório em formato escavado, indica obstrução ao fluxo aéreo expiratório. A curva fluxo-volume estreito, alta (*topo, à direita*), sugere um processo restritivo que deve ser confirmado através da determinação da CPT. Os fluxos truncados na inspiração e na expiração (*embaixo, à esquerda*) indicam obstrução fixa das vias aéreas, ao passo que o fluxo inspiratório truncado (*embaixo, à direita*) apenas sugere uma obstrução extratorácica, variável.

FIGURA 3-1

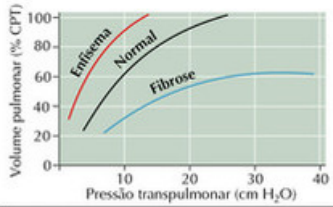
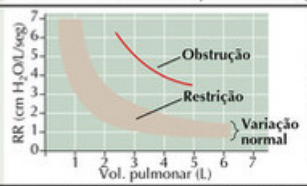
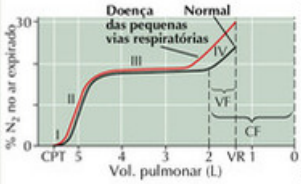
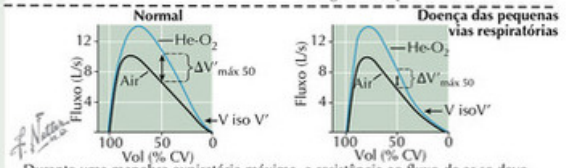
Teste	Símbolo	Método	Interpretação
Elasticidade pulmonar Pressão de recolhimento estática Complacência estática	P_{stat} C_{stat}	A pressão pleural (Ppl) é estimada por meio da pressão esofágica, a qual é medida através de um cateter-balão esofágico, enquanto a pressão alveolar (Palv) é estimada pela pressão bucal em condições de ausência de fluxo. A pressão transpulmonar (Ptp) é a diferença de Palv - Ppl. A Ptp é registrada em diferentes volumes pulmonares durante a expiração da CPT	 O recolhimento elástico estático do pulmão se encontra aumentado, e a complacência estática, reduzida, em doenças como fibrose pulmonar. Por outro lado, no enfisema a complacência pulmonar estática é maior, e o recolhimento elástico, reduzido
Resistência respiratória	**RR**	A pletismografia corporal determina a pressão alveolar, enquanto o pneumotacógrafo mede o fluxo de ar	 A resistência respiratória é aumentada na doença pulmonar obstrutiva. Se a obstrução envolve apenas pequenas vias respiratórias (< 2mm de diâmetro), isso resulta em mudanças mínimas na resistência global. Nos distúrbios restritivos, a resistência fica frequentemente reduzida devido à tração aumentada nas paredes das vias respiratórias intratorácicas
Capacidade de difusão	**DLCO**	Baixa concentração de CO inalado; gás expirado analisado para CO	A capacidade de difusão está reduzida devido à ruptura da membrana alveolocapilar em doenças como enfisema, doença pulmonar intersticial difusa e doença pulmonar tromboembólica. Também fica diminuída na anemia. Pode estar acentuada em situações de aumento da hemoglobina intratorácica, como, na derivação da esquerda para a direita, na eritrocitose, na hemorragia alveolar e, ocasionalmente, na asma
Testes para doenças das pequenas vias respiratórias Volume de fechamento Capacidade de fechamento	**VF** **CF**	Após uma inspiração completa de O_2, o volume pulmonar expirado da CPT para VR é representado em função da concentração de N_2	 Somente as vias respiratórias em zonas pulmonares inferiores próximas a baixos volumes pulmonares e os alvéolos da parte superior dos pulmões continuam a esvaziar. Uma vez que a concentração de N2 em alvéolos de zonas superiores é maior (a maior parte do O2 inalado vai para as zonas pulmonares mais baixas), a inclinação da curva aumenta abruptamente (fase IV) no ponto de fechamento das vias aéreas (VF). A fase IV começa em volumes pulmonares maiores em indivíduos com graus ainda menores de obstrução das vias respiratórias, aumentando o VF e a CF. Consulte a Figura 2-13 para obter mais detalhes
Curva fluxo-volume expiratória máxima respirando 80% He e 20% de O_2	$\Delta V_{máx\ 50}$ **V isso V**	Espirômetro ou pneumotacógrafo para registrar o fluxo e o volume	 Durante uma manobra expiratória máxima, a resistência ao fluxo de ar se deve normalmente à turbulência e à aceleração convectiva. As He com oxigênio, que são menos densas do que o ar, diminuem a resistência e aumentam o fluxo em todos os volumes pulmonares, exceto nos mais baixos. Na doença das pequenas vias aéreas, a resistência ao fluxo laminar faz com que a maior porção da resistência total e do fluxo de ar seja relativamente independente da densidade do gás. O aumento do fluxo expiratório ocorrerá em 50% da CV, ao passo que a He-O2 (Vmax,50) será menor. O volume no qual o fluxo de respiração de He-O2 e o ar respirado são idênticos (V iso V) será maior em pacientes com doenças das pequenas vias aéreas do que em indivíduos normais
Dependência da frequência de complacência dinâmica	C_{din}	Balão esofágico para medir a pressão pleural e espirômetro ou pneumotacógrafo para registrar o volume	A complacência dinâmica é determinada pelas alterações no volume do pulmão e na diferença de pressão pleural no final da inspiração e no final da expiração. Em geral, Cdin se aproxima de Cstat e permanece essencialmente inalterada à medida que a frequência respiratória vai aumentando. A doença das pequenas vias respiratórias pode ser caracterizada pelo aumento desigual na resistência das vias aéreas desiguais. Durante a respiração tranquila, a ventilação pode ser uniformemente distribuída por todo o pulmão, mas, à medida que vai aumentando a frequência respiratória, os alvéolos serão preenchidos e esvaziados de forma irregular e dessincronizada, enquanto o ar tende a ir para aquelas áreas em que há menor resistência. A alteração na pressão pleural para uma dada mudança nos volumes pulmonares aumenta e a complacência dinâmica diminui. No contexto da complacência estática normal geral e da resistência respiratória global normal, essas reduções na complacência dependentes da frequência refletem uma doença das pequenas vias respiratórias não homogênea

FIGURA 3-2

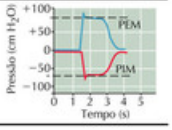
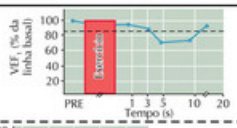
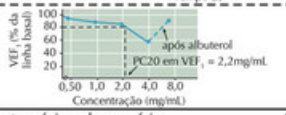
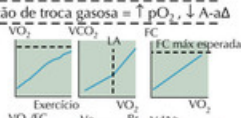
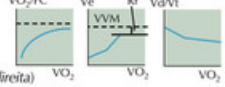
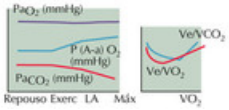
Teste	Símbolo	Método	Interpretação	
			Valores normais	**Anormalidades**
Troca gasosa Pressão parcial de O_2 no sangue arterial	Pa_{O_2}	O sangue arterial é coletado anaerobicamente em seringa heparinizada	80 a 100mmHg respirando ar ambiente no nível do mar. Cai ligeiramente com a idade	Hipoxemia indicativa de anormalidades de ventilação-perfusão, derivação, defeitos de difusão, hipoventilação alveolar
Pressão parcial de CO_2 no sangue arterial	Pa_{CO_2}		36 a 44mmHg	A $PaCO_2$ é proporcional à taxa metabólica (produção de CO_2) e inversamente proporcional ao volume de ventilação alveolar
pH do sangue arterial	pH		7,35 a 7,45	Acidose (pH < 7,35) Respiratória (ventilação alveolar inadequada) Metabólica (ganho de ácido e/ou perda de base) Alcalose (pH > 7,45) Respiratória (ventilação alveolar excessiva) Metabólica (ganho de base ou perda de ácido)
Diferença alveolar-arterial em O_2, ou gradiente A-a	$A\text{-}aP_{O_2}$ A-aΔ		< 10mmHg respirando ar ambiente Limite superior da normalidade aproximadamente por (idade/4) + 4	Reflete principalmente incompatibilidade de ventilação e perfusão e/ou derivações. Também pode ser afetada por defeitos de difusão. Normal na hipoventilação
Razão de espaço morto-volume de ar corrente	Vd/VT	Determinado a partir da PCO_2 arterial e expirada mista	< 0,3 – 0,4	Proporção elevada indica ventilação perdida, isto é, qual o volume de gás que não participa das trocas gasosas
Fração de derivação	Qs/QT	Determinada a partir da PCO_2 após um período de respiração com 100% de O_2	< 5%	Elevação indica aumento da quantidade de sangue venoso misto entrando na circulação sistêmica, sem entrar em contato com o ar alveolar, seja por causa da existência de um desvio do sangue que passa pelos pulmões para o lado esquerdo do coração, seja devido à perfusão de regiões de pulmão que não são ventiladas
Pressões musculares				
Pressão inspiratória máxima	PIM	PIM medida como pressão máxima durante a inspiração próximo ao VR.	PIM > - 50 (F), - 75 (M) cm H_2O PEM > 80 (F), 100 (M) cm H_2O	
Pressão expiratória máxima	PEM	PEM medida como pressão máxima durante a expiração próximo à CPT	Pressões musculares reduzidas indicam fraqueza neuromuscular ou esforço abaixo do ideal	
Desafio Brônquico Exercício	ΔVEF_1	Espirometria antes e após 6-10 min de exercício para aumentar a frequência cardíaca para > 85% da máxima prevista, ou para aumentar a ventilação para 40% a 60% do VVM esperado		Resposta positiva é diminuída em VEF_1 em > 15% da linha basal
Metacolina	PC20	Espirometria, antes e depois, aumentando as doses de forma seriada de metacolina nebulizada inalada. PC20 = concentração provocativa que causa queda de 20% no VEF_1		A resposta positiva é diminuída no VEF_1 em 20%, com uma dose inferior a 8mg/mL (PC20 < 8mg/mL)
Teste de exercício cardiopulmonar				
Consumo máximo de O_2	VO_2máx		No ponto máximo de exercício: VO_2 máx > 85% do esperado (*topo, à esquerda*)	Limitação cardiovascular = ↑FC de reserva; ↓pulso de O_2
Produção de CO_2	VCO_2			Limitação ventilatória = ↓ Rr
Frequência cardíaca máxima esperada	FCmáx		FCmáx > 90% do esperado (*topo, à direita*)	Limitação de troca gasosa = ↑ pO_2, ↓ A-aΔ
Reserva de frequência cardíaca	FCR		FCR < 15 batimentos por minuto	
Pulso de oxigênio (VO_2/frequência cardíaca)	VO_2/FC		Pulso de O_2 > 80% esperado (*centro, à esquerda*)	
Reserva respiratória (Rr)	VVM-Ve ou Ve/VVM	Exercício aumentado até a exaustão medido por uma bicicleta ergométrica ou esteira, com análise a cada respiração e monitoramento de Rr, TV, FC, PA, ECG, oximetria de pulso	Rr > 11 L, ou Ve/VVM < 85% (*centro, no meio*)	
Equivalente ventilatório para O_2 (minuto de ventilação/VO_2)	Ve/VO_2		Ve/VCO_2 em LA > 34 (*embaixo, à direita*)	
Equivalente ventilatório para CO_2 (minuto de ventilação/VCO_2)	Ve/VCO_2			
Espaço morto	Vd/VT		Vd/VT < 0,3 – 0,4, diminui com exercício (*centro, à direita*)	
Gases sanguíneos arteriais	pH, pCO2, pO2, gradiente A-a (A-aΔ)		PaO_2 > 80mmHg A-aΔ < 35mmHg (*embaixo, à esquerda*)	
Limiar anaeróbico	LA		LA > 40% do VO_2 máximo esperado (*topo, meio*)	

FIGURA 3-3

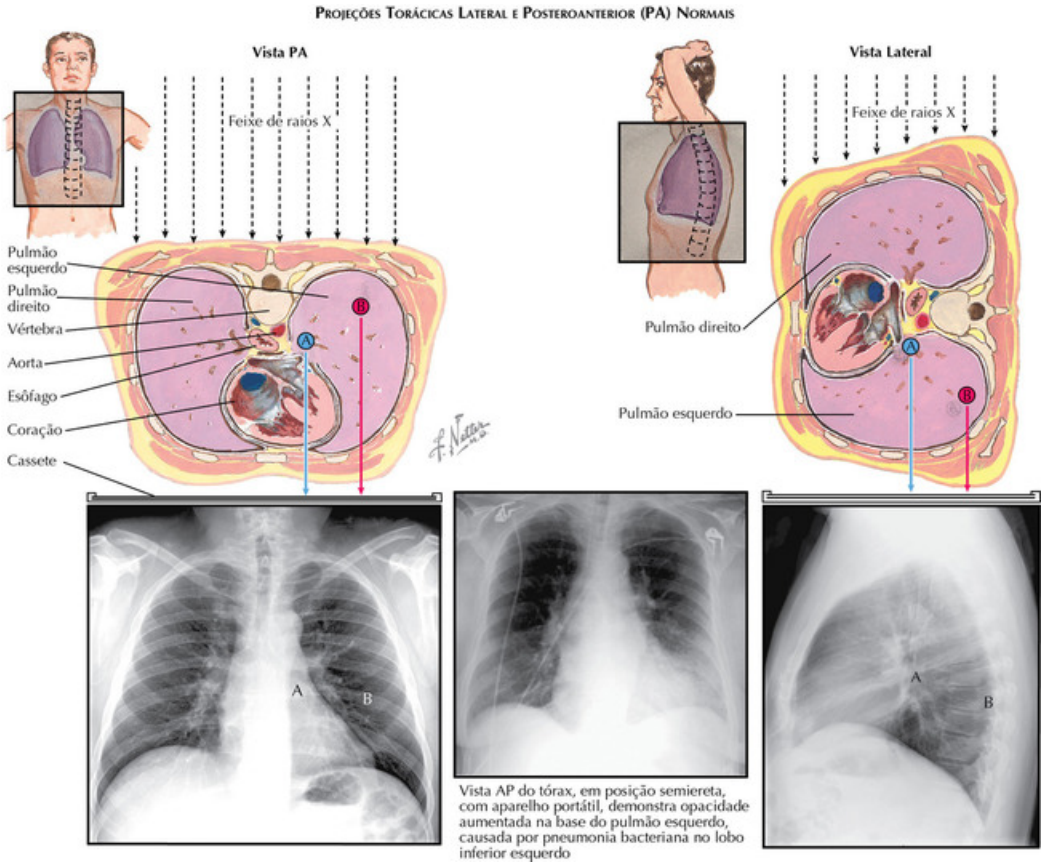


FIGURA 3-4

Exame radiológico dos pulmões

A radiografia torácica ainda é a escolha primária para a avaliação inicial de pacientes com suspeita de doença torácica e, em muitos casos, não apenas identifica anormalidades, como também permite a determinação da natureza específica da doença.

Exame de rotina (Figs. 3-4 a 3-6)

Na maioria dos centros de imagens, as radiografias não são mais registradas em filme, mas sim sobre os receptores de imagem digital. Os dados de imagem podem, então, ser transferidos diretamente para um computador (radiografia digital) ou gravados em uma placa de imagem, algo similar, na aparência, ao cassete tradicional dos raios X. Os dados são colocados em um "leitor" e convertidos em uma imagem (radiografia computadorizada).

As imagens podem, assim, ser impressas em filme radiográfico, porém são mais frequentemente armazenadas em um banco de dados digital chamado PACS (Picture Archiving and Communication System) e visualizadas em um monitor de computador no qual o contraste e o brilho podem ser ajustados, e a imagem, ampliada e anotada.

As radiografias torácicas frontais e laterais são o esteio da radiografia de tórax. As radiografias frontais são obtidas usualmente com o paciente voltado para o receptor de imagens e o feixe de raios X passando da face posterior para a anterior (projeção PA). Praticamente todas as radiografias torácicas laterais são obtidas com o lado esquerdo do paciente mais próximo ao receptor de imagens, a fim de minimizar o aumento do coração. Em geral, essas radiografias são obtidas com a imagem do receptor de 72 polegadas do tubo de raios X, a fim de diminuir a ampliação radiográfica global. O feixe de energia relativamente alto de 125-140kVp é usado para aumentar a latitude do filme (ou seja, para aumentar a escala de cinza). Isso faz com que as costelas fiquem menos perceptíveis e facilita a visualização da patologia do pulmão. Em alguns casos, uma radiografia frontal isolada será suficiente e apresenta a vantagem de reduzir a exposição a radiação, pois, normalmente, a radiografia lateral fornece maior dose de radiação ao paciente. Exemplos de onde é possível optar por não utilizar a projeção lateral incluem avaliação de um paciente para um resultado positivo de derivado proteico purificado (PPD) ou após a observação de uma lesão prontamente visualizável. A projeção lateral, no entanto, pode ser muito útil para a localização da lesão, avaliação da coluna vertebral, identificação de derrames pleurais, diferenciação de um vaso observado na porção terminal de um nódulo e identificação da presença de cálcio dentro do coração. A Figura 3-4 apresenta o posicionamento correto para radiografias PA e laterais, com as imagens correspondentes.

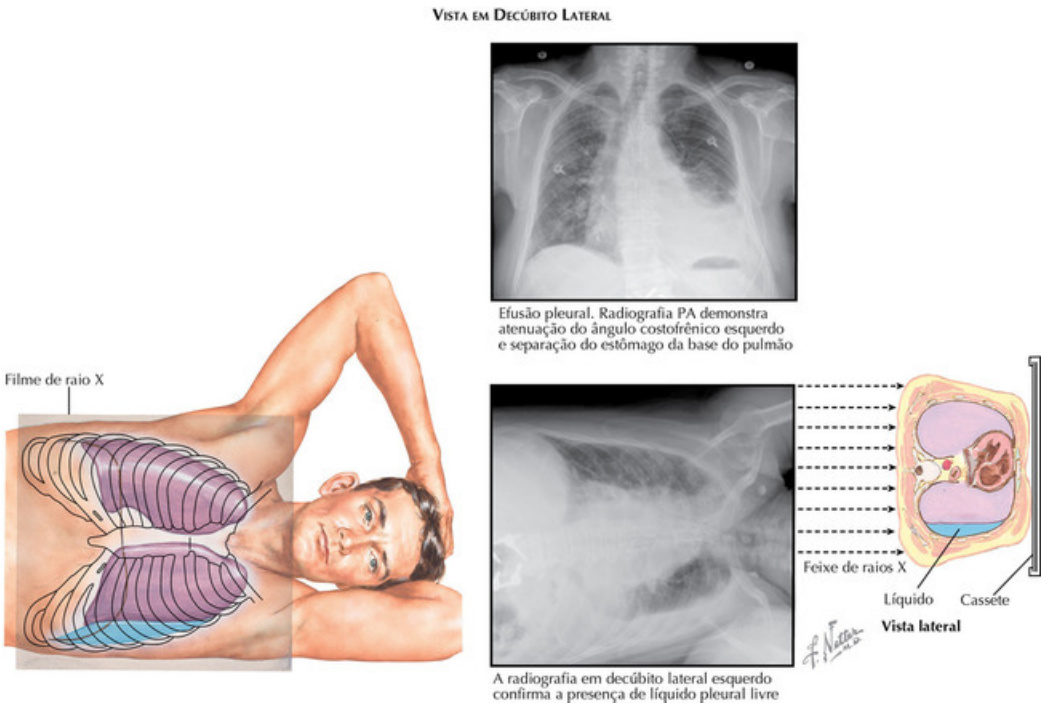


FIGURA 3-5

É comum que pacientes hospitalizados, especialmente aqueles que se encontram em unidade de terapia intensiva, não possam ser facilmente levados ao departamento de radiologia para radiografias PA e laterais, razão pela qual são avaliados com uma única radiografia de projeção portátil anteroposterior (AP), onde o cassete é posicionado nas costas do paciente (Fig. 3-4). Em geral, esses estudos são realizados com o tubo de raios X a uma distância de 1 metro do receptor de imagem e com o feixe de energia mais baixo (80-90kVp). Raramente, o paciente consegue posicionar-se melhor do que semiereto e, em geral, não consegue respirar profundamente, resultando em pior qualidade da imagem do que quando se realizam esses exames no departamento de radiologia. A projeção AP e a fonte mais encurtada em relação à distância da imagem resultam na ampliação significativa da silhueta cardíaca; e o feixe de energia mais baixo faz com que as imagens apresentem mais contraste. A Figura 3-4 demonstra uma radiografia de tórax em decúbito dorsal AP padrão.

As projeções oblíquas do tórax podem servir para ajudar a situar lesões no pulmão ou determinar se uma lesão observada se encontra no interior do tórax ou na parede torácica. Na prática, no entanto, raramente são realizadas, exceto para a avaliação da caixa torácica.

As radiografias em decúbito lateral são úteis para a avaliação do líquido pleural e podem ser usadas para identificar a presença de derrames pleurais, ainda que muito pequenos, bem como para avaliar a quantidade de líquido que flui livremente. Na projeção em decúbito lateral, o paciente se deita sobre um lado e o feixe de raios X passa horizontalmente através do paciente (Fig. 3-5). Como regra geral, ambas as vistas de decúbito devem ser obtidas, se possível, porque é difícil determinar a quantidade de líquido livre existente no lado de baixo quando o derrame é grande e avaliar o parênquima pulmonar subjacente na parte superior quando o líquido se movimenta da face lateral para a medial. Quando não se pode obter uma radiografia de tórax na posição vertical, uma radiografia em decúbito lateral é a melhor maneira de se procurar por um pneumotórax sem recorrer à tomografia computadorizada (CT). Nesse caso, o lado de interesse é o de cima do tórax. A Figura 3-5 demonstra o posicionamento adequado para uma radiografia torácica em decúbito e uma imagem correspondente.

A projeção lordótica AP do tórax foi amplamente utilizada no passado para avaliar os ápices pulmonares em pacientes nos quais se observava uma opacidade suspeita na projeção PA padrão. Ao projetar cefalicamente as clavículas, os ápices podem ser visualizados com mais precisão. Na prática, no entanto, a questão que envolve saber se uma lesão observada é real ou não nem sempre é completamente respondida pela projeção lordótica e, na maioria dos lugares, foi substituída pela TC, que é mais cara, porém mais definitiva. Além disso, a menos que haja cálcio evidente dentro de uma lesão, a visão lordótica não responde sobre que tipo de lesão se trata.

Outro procedimento de imagem que foi amplamente substituído é a fluoroscopia torácica, embora continue sendo uma maneira rápida de confirmar se a lesão observada é realmente uma confluência de sombras, poupando o paciente de passar por uma TC. A fluoroscopia torácica também é útil para a avaliação da mobilidade diafragmática e para identificar um diafragma paralisado. Se o diafragma estiver paralisado, ele se moverá paradoxalmente quando o paciente inspirar de modo forçado.

Tomografia computadorizada (Fig. 3-6)

A TC revolucionou o diagnóstico da doença torácica não apenas pela detecção precoce da doença, mas também pela caracterização muito mais

precisa da gravidade e da extensão da doença. Unidades modernas, denominadas *tomógrafos de múltiplos detectores em linha (TCMD)*, são capazes de construir imagens de todo o volume do tórax, em menos de 10 segundos, permitindo varreduras de alta resolução de 1mm de espessura em uma única retenção da respiração (Fig. 3-6). Por essa razão, praticamente todas as TCs realizadas em um TCMD fornece detalhes de alta resolução do parênquima, embora submetendo o paciente a uma dose mais elevada de radiação do que com as tomografias espaçadas de uma TC torácica de alta resolução, que ainda são usadas para avaliar e monitorar pacientes com doença parenquimatosa pulmonar difusa. Essa capacidade do TCMD de fornecer secções finas de todo o pulmão gera imagens detalhadas para a avaliação de nódulos pulmonares solitários. Como as imagens reconstruídas de TCMDs nos planos sagital e coronal são iguais em resolução às imagens de origem axial, essas reconstruções multiplanares são especialmente úteis para a avaliação da aorta, da árvore brônquica e da vasculatura pulmonar (Fig. 3-6).

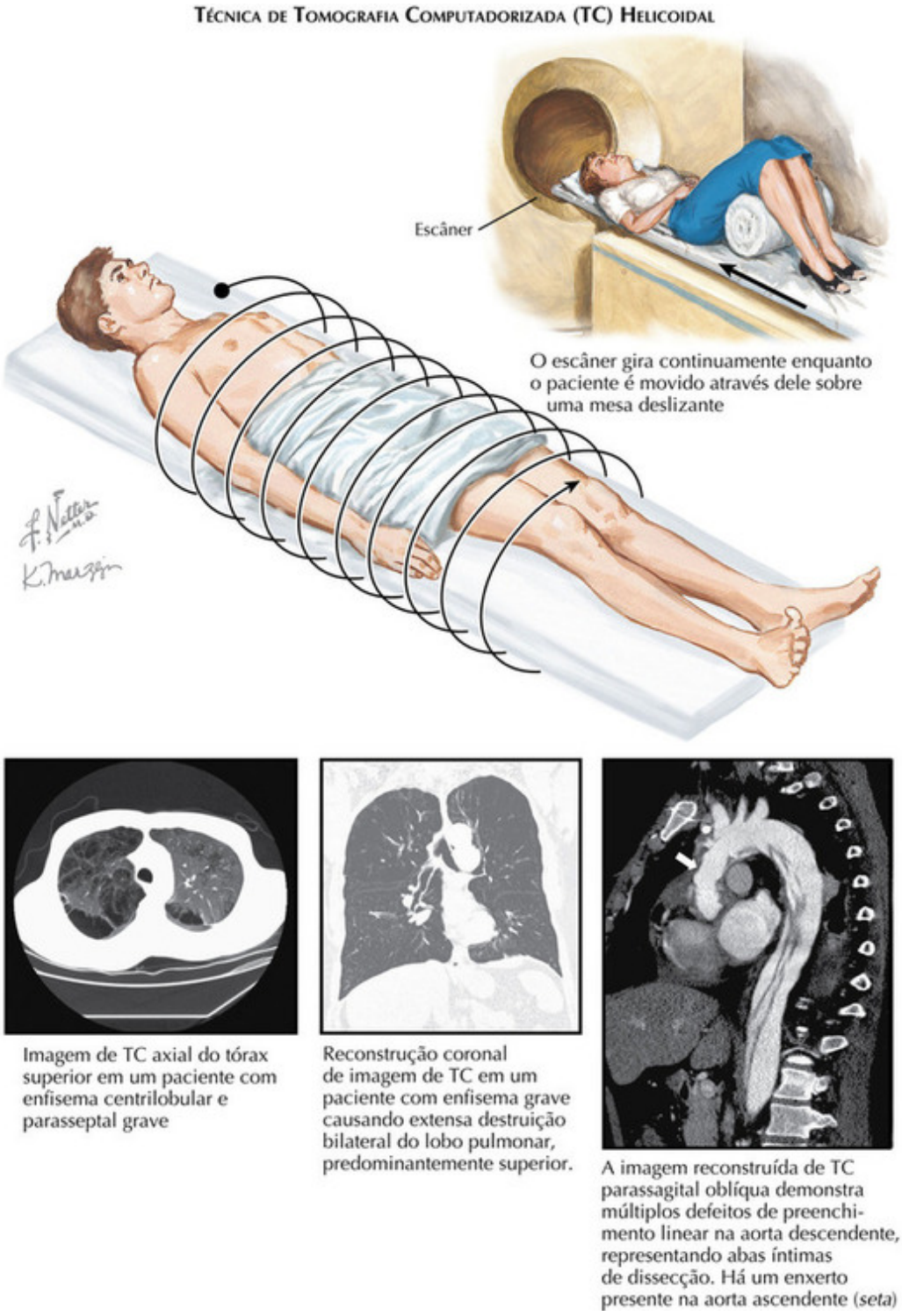


FIGURA 3-6

Como resultado da rápida velocidade de aquisição de imagens junto a níveis de contraste intravasculares máximos, a TC se tornou o principal

método para a avaliação de suspeita de embolia pulmonar. A capacidade de adquirir varreduras de TC uma forma não invasiva de imagens livres de movimento do coração e das artérias coronarianas. Uma possível vantagem adicional dos tempos de aquisição rápida com os atuais escâneres TCMD é a capacidade de gerar imagens torácicas de forma dinâmica durante a expiração, proporcionando, assim, a avaliação da doença obstrutiva das vias respiratórias decorrente de patologia traqueobrônquica ou das vias aéreas menores.

A dose de radiação de uma TC, no entanto, é substancialmente maior do que a de radiografias; assim, elas não devem ser usadas a não ser que o valor da informação a ser adquirida supere os potenciais efeitos prejudiciais da radiação ionizante.

Exames de contraste

A TCMD suplantou em muito a broncografia de contraste para a detecção de massas de traqueia e brônquios e na avaliação de bronquiectasias, mas as Figuras 3-7 e 3-8 mostram uma anatomia brônquica normal.

Angiografia Pulmonar

Apesar de ainda ser considerada o padrão ouro na avaliação radiológica da anatomia vascular pulmonar, a angiografia pulmonar por cateter tem sido completamente substituída pela angiografia pulmonar por TC na avaliação de embolia pulmonar aguda. A angiografia pulmonar convencional é realizada por cateterismo percutâneo da artéria pulmonar através de um acesso venoso pela veia femoral ou na extremidade superior e ainda tem um papel, ainda que um pouco limitado, na avaliação pré-operatória da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica e no diagnóstico e embolização transcateter de malformações arteriovenosas pulmonares. Raramente a angiografia pulmonar é realizada para a avaliação de anomalias congênitas, como agenesia, aplasia ou hipoplasia das artérias pulmonares, como no caso da avaliação de uma minoria de pacientes que apresenta hemoptise maciça – a qual se acreditava ser originária de uma fonte arterial pulmonar –, suspeitando-se que tais pacientes possuíam aneurisma da artéria pulmonar. Reconstruções bi e tridimensionais da

vasculatura pulmonar obtidas com TCMD fornecem informações equivalentes e têm limitado o uso da angiografia pulmonar, sobretudo com indicação terapêutica (Fig. 3-9).

Aortografia

Como acontece com a avaliação radiológica da vasculatura arterial pulmonar, a aortografia convencional realizada através de uma cateterização retrógrada da aorta, por intermédio da artéria femoral ou braquial, foi largamente substituída pela aortografia por TCMD, que proporciona maior qualidade diagnóstica de reconstruções bi e tridimensionais na avaliação da lesão aórtica traumática; aneurisma; dissecção e suas variantes, incluindo úlcera aterosclerótica penetrante e hematoma intramural; além de aortite. A Figura 3-6 apresenta imagens reconstruídas da aorta em um paciente com dissecção aórtica. Em um paciente com uma massa mediastinal que se pensava ser secundária a um aneurisma da aorta, a aortografia por TC de contraste ajuda a delinear a natureza e a extensão do aneurisma e sua relação com os grandes vasos e com as estruturas mediastinais adjacentes.

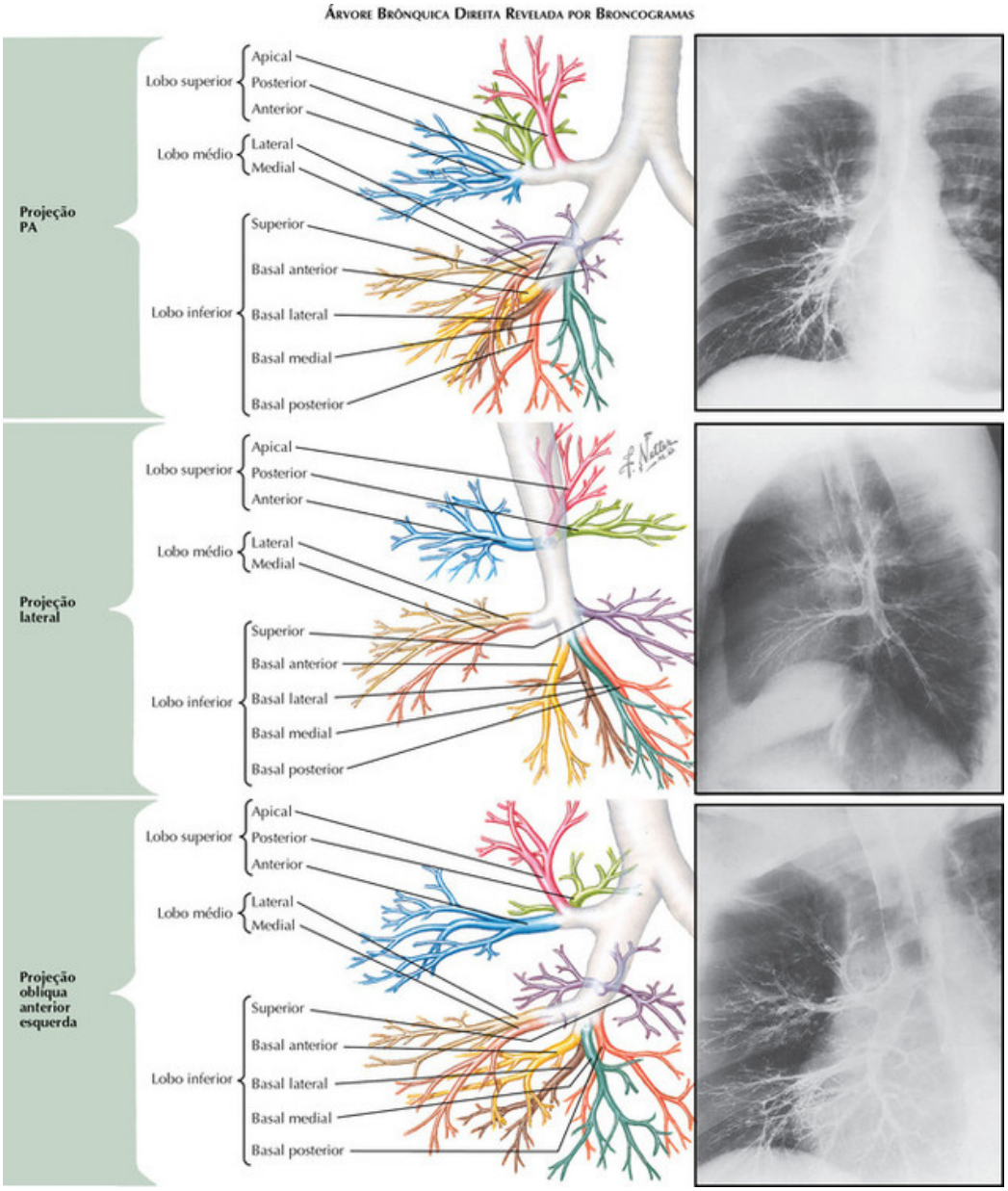

ÁRVORE BRÔNQUICA DIREITA REVELADA POR BRONCOGRAMAS
Projeção PA
Lobo superior
Apical
Posterior
Anterior
Lobo médio
Lateral
Medial
Lobo inferior
Superior
Basal anterior
Basal lateral
Basal medial
Basal posterior
Projeção lateral
Lobo superior
Apical
Posterior
Anterior
Lobo médio
Lateral
Medial
Lobo inferior
Superior
Basal anterior
Basal lateral
Basal medial
Basal posterior
Projeção oblíqua anterior esquerda
Lobo superior
Apical
Posterior
Anterior
Lobo médio
Lateral
Medial
Lobo inferior
Superior
Basal anterior
Basal lateral
Basal medial
Basal posterior

FIGURA 3-7

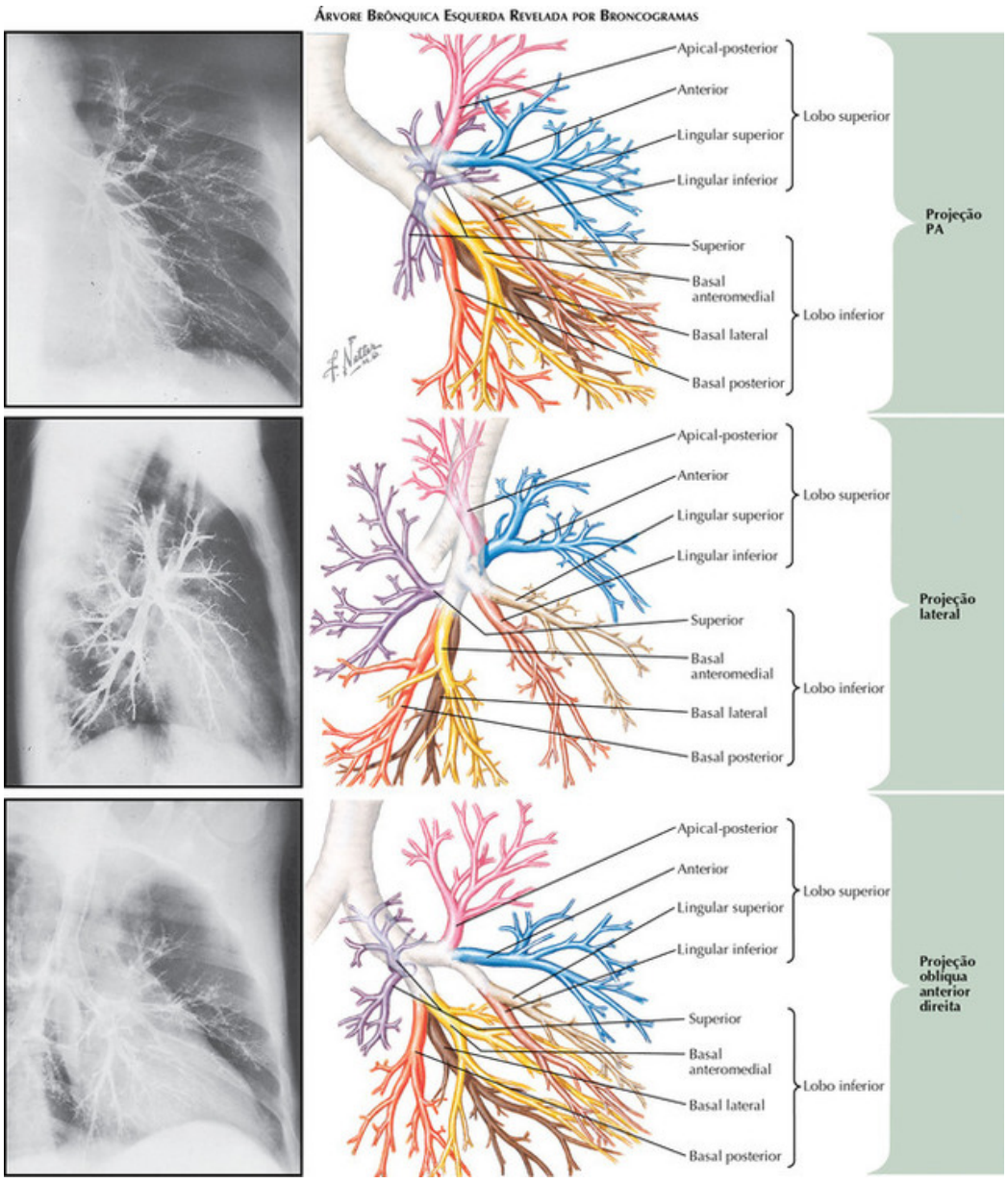

ÁRVORE BRÔNQUICA ESQUERDA REVELADA POR BRONCOGRAMAS
Apical-posterior
Anterior
Lingular superior
Lingular inferior
Lobo superior
Superior
Basal anteromedial
Basal lateral
Basal posterior
Lobo inferior
Projeção PA
Projeção lateral
Projeção obliqua anterior direita

FIGURA 3-8

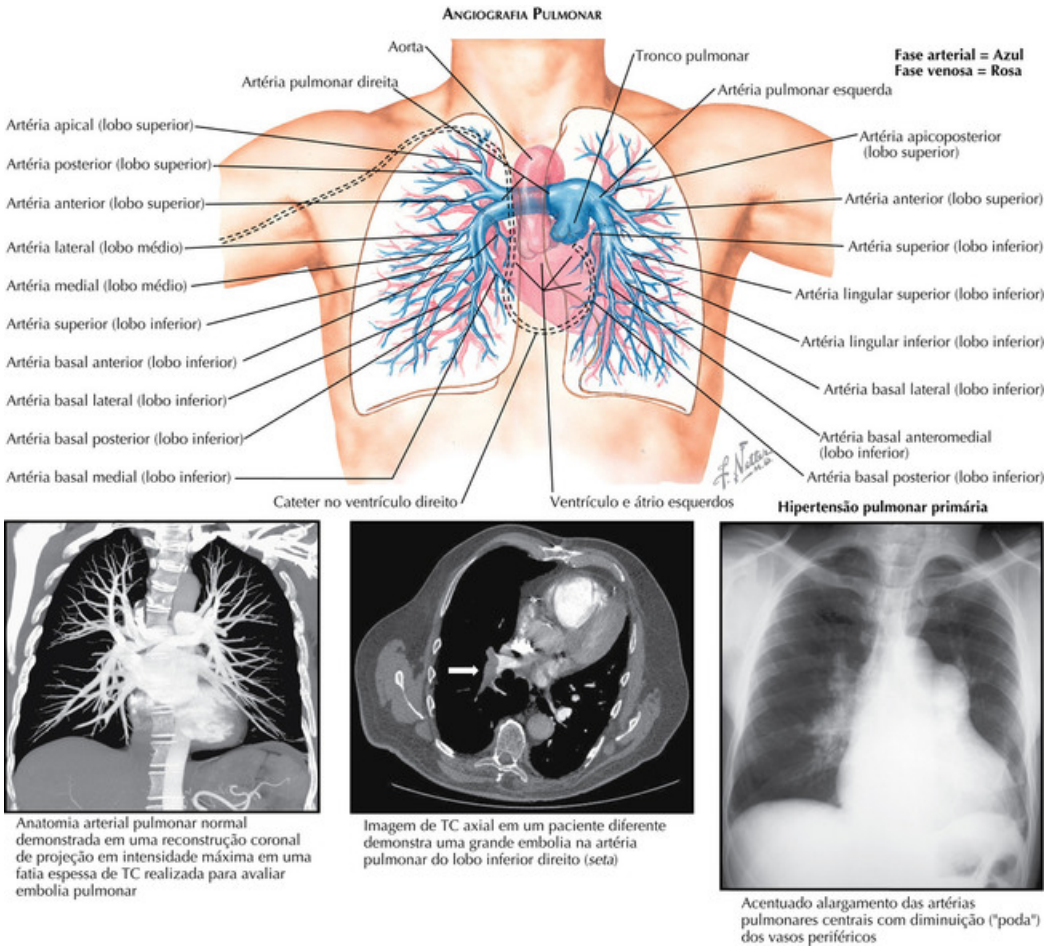


FIGURA 3-9

Imagem por radionuclídeos

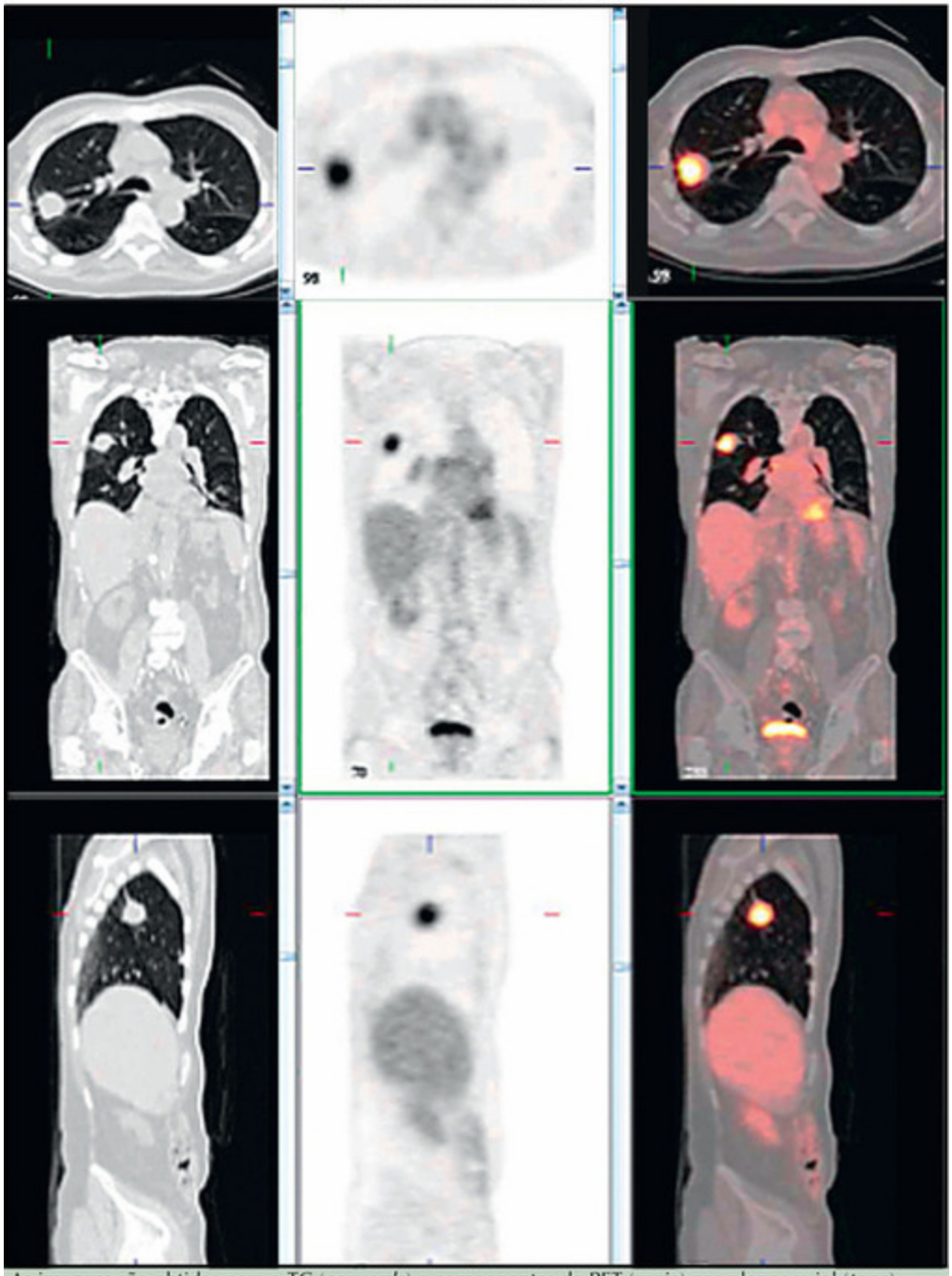
Cintilografia de Ventilação-Perfusão

Embora a angiografia pulmonar por TC tenha emergido como a principal modalidade de imagem na avaliação da suspeita de embolia pulmonar aguda, a varredura ventilação-perfusão (V-Q) ainda é um método muito sensível de avaliação para embolia pulmonar, sendo utilizada em situações selecionadas para essa indicação. A varredura V-Q após uma radiografia torácica continua sendo valorosa em pacientes com contraindicação para a administração de contraste iodado intravenoso e pode ser o estudo de imagem mais adequado em indivíduos mais jovens avaliados para uma possível embolia pulmonar, pois os submete a uma dose de radiação mais baixa do que a TC. Em pacientes com hipertensão pulmonar que estão

sendo avaliados para uma possível hipertensão pulmonar tromboembólica crônica, um exame normal de perfusão pulmonar pode efetivamente excluir esse diagnóstico. Finalmente, os exames V-Q são realizados para a avaliação pré-operatória de pacientes candidatos a uma ressecção lobar ou pulmonar, pois podem ajudar a avaliar a contribuição relativa do lobo afetado para a função pulmonar total, predizendo, portanto, de maneira precisa, o nível esperado de deficiência pulmonar após a ressecção pulmonar.

A tomografia por emissão de pósitrons (PET) (Fig. 3-10) usando flúor-18 marcado com fluorodeoxiglicose (FDG) apresenta alta precisão na distinção entre lesões benignas e nódulos pulmonares solitários malignos. FDG-PET apresenta alta sensibilidade para nódulos malignos maiores de 10mm de diâmetro, com a maioria das lesões PET-negativas requerendo apenas avaliação de acompanhamento por imagem. Agora, a FDG-PET de corpo inteiro é usada rotineiramente no estadiamento do câncer de pulmão, com maior precisão na detecção do envolvimento de linfonodos mediastinais e hilar, além de alta sensibilidade para a detecção de ossos, fígado, adrenal e metástases remotas.

IMAGENS DE UM ESCÂNER PET-TC



As imagens são obtidas para a TC (*esquerda*) e componentes de PET (*meio*) nos planos axial (*topo*), coronal (*meio*) e sagital (*embaixo*). As imagens de PET e de TC são fundidas (*direita*) para a localização precisa dos focos de captação do radiofármaco com aumento anormal, cuja imagem da composição PET-TC é vista em amarelo. Esse paciente apresentava um carcinoma de células não pequenas comprovado por biópsia do lobo superior direito

FIGURA 3-10

Esofagografia de Contraste

Em pacientes com suspeita de doença esofágica, a esofagografia com bário ou solúvel em água é um método rápido e preciso de avaliação, particularmente para a avaliação de doenças da mucosa, como esofagite ou úlcera, divertículo esofágico, ingestão de corpo estranho, massas esofágicas e perfuração.

Ressonância magnética

A ressonância magnética é uma técnica que não utiliza radiação ionizante, mas, em vez disso, depende da mensuração da energia libertada pelos prótons dos tecidos que foram postos em um campo magnético externo. Duas características essenciais do tecido, denominadas tempos de relaxamento em T1 e em T2, são usadas para se avaliarem os tecidos na saúde e na doença. Em geral, enquanto as imagens ponderadas em T1 do tórax são úteis para a avaliação anatômica do coração e do mediastino, fornecendo excelente delineamento das estruturas vasculares adjacentes sem a necessidade de contraste, as imagens ponderadas em T2 são mais úteis para a caracterização do tecido, pois se mostram mais sensíveis ao maior conteúdo aquoso (i.e., próton) de tumores. Assim como ocorre com a TCMD, as imagens são obtidas diretamente no plano axial e também em planos sagital e coronal.

Sonografia

A utilização de ultrassonografia torácica é limitada pela incapacidade de penetração que o ultrassom apresenta nos pulmões. O exame ultrassonográfico do tórax tem-se mostrado útil na detecção e caracterização de coleções líquidas pleurais. As orientações ultrassonográficas para toracocentese e biópsia transtorácica de lesões mediastinais, pleurais e da parede torácica permitem a visualização, em tempo real, da amostra de tecido sem o uso de radiação ionizante.

Interpretação dos padrões radiográficos

O escopo desta seção não permite uma análise mais detalhada de todos os processos patológicos que podem estar aparentes em uma radiografia

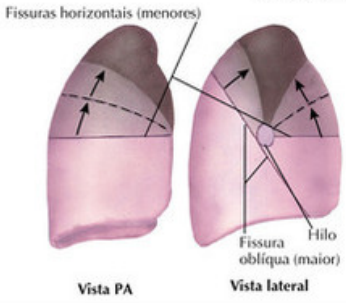
torácica. No entanto, alguns conceitos básicos radiográficos são discutidos.

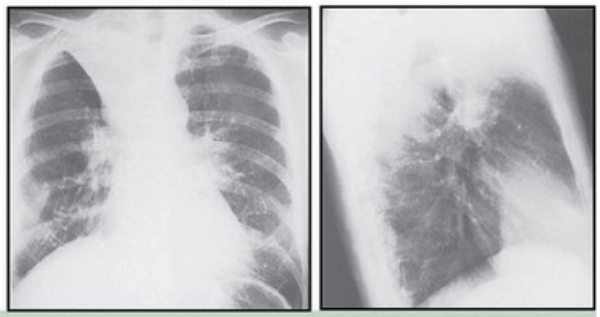
Atelectasia

Atelectasia é a perda de volume de um pulmão, lobo ou segmento pulmonar por qualquer causa. Entre os vários mecanismos de atelectasia, o mais importante é a obstrução de um brônquio principal por tumor, corpo estranho ou tampão brônquico. As outras causas comuns de perda de volume pulmonar são a pneumonia, em que o colapso ocorre na presença de brônquios patentes, presumivelmente secundária a alterações do surfactante; e atelectasia passiva, ou compressiva, em que a perda de volume é causada diretamente pela compressão do pulmão pelo efeito de uma massa extrínseca. As causas mais comuns de atelectasia passiva incluem líquido pleural, pneumotórax, diafragma elevado e tumores.

Há vários sinais radiológicos de atelectasia. Felson os dividiu em sinais diretos e indiretos. Os sinais diretos são: deslocamento de uma fissura, aglomeração de marcações broncoalveolares e aumento da densidade da porção pulmonar envolvida, sendo o mais confiável o deslocamento de fissuras interlobares (Figs. 3-11 e 3-12). Quase sempre, há aumento localizado na densidade do lobo colapsado, mas isso não é específico para atelectasia. Os sinais indiretos são: (1) elevação ipsilateral do diafragma (2), desvio de traqueia e de outras estruturas mediastinais para o lado do atelectasia, (3) hiperaeração compensatória do restante do pulmão ipsilateral e, algumas vezes, do pulmão contralateral (que, ocasionalmente, pode atravessar o mediastino), (4) deslocamento de um hilo em direção ao lobo ou segmento colapsado e (5) redução do tamanho do tórax no lado envolvido. Em geral, esses sinais indiretos são observados apenas com atelectasia dos segmentos pulmonares principais. Os sinais indiretos costumam ser menos confiáveis que os diretos, exceto, talvez, o deslocamento hilar, e ocasionalmente podem ser simulados por variações normais e anatômicas.

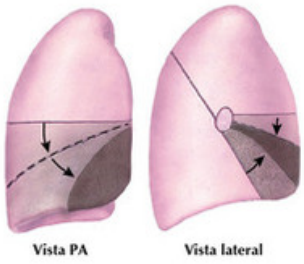
Padrões de Colapso Lobar: Pulmão Direito (Após Lubert e Krause)

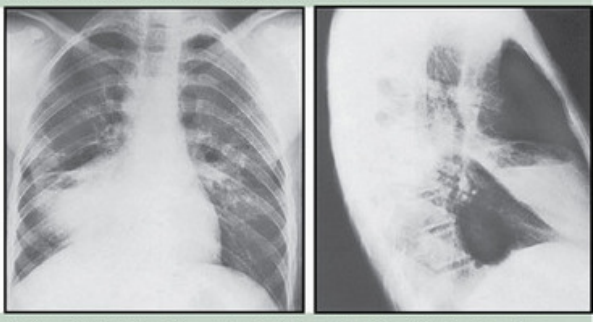




Colapso do lobo superior direito

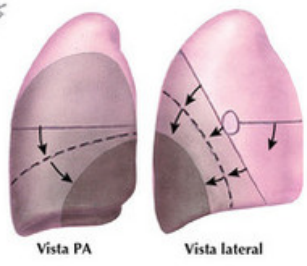
Radiografias PA e lateral demonstrando atelectasia do lobo superior direito e colapso secundário a um carcinoma endobrônquico. Também é possível observar adenopatia, assim como metástase na oitava costela posterior direita.

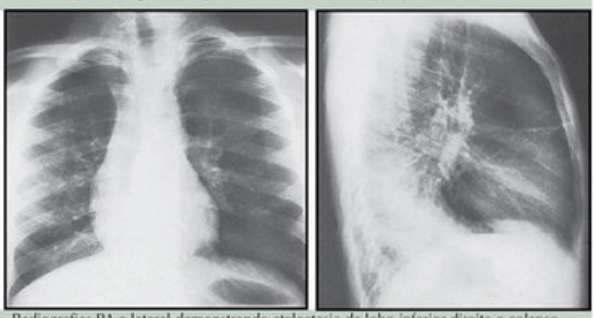




Colapso do lobo médio direito

Radiografias PA e lateral demonstrando atelectasia do lobo médio direito e colapso secundário a aspergilose alérgica com obstrução brônquica por micélio emaranhado de aspergilo. Há uma cavidade associada em lobo médio direito. Visualiza-se alguma consolidação no segmento superior do lobo inferior esquerdo.





Colapso do lobo inferior direito

Radiografias PA e lateral demonstrando atelectasia de lobo inferior direito e colapso secundário a um tampão brônquico em um paciente asmático. No filme PA, o colapso do lobo inferior direito se apresenta primariamente atrás da silhueta cardíaca e é visualizado através da sombra cardíaca. Na radiografia lateral, observam-se deslocamento posterior da fissura maior e embaçamento da margem posterior da cúpula diafragmática direita. Ambas as alterações são indicativas de consolidação e perda de volume do lobo inferior direito.

FIGURA 3-11

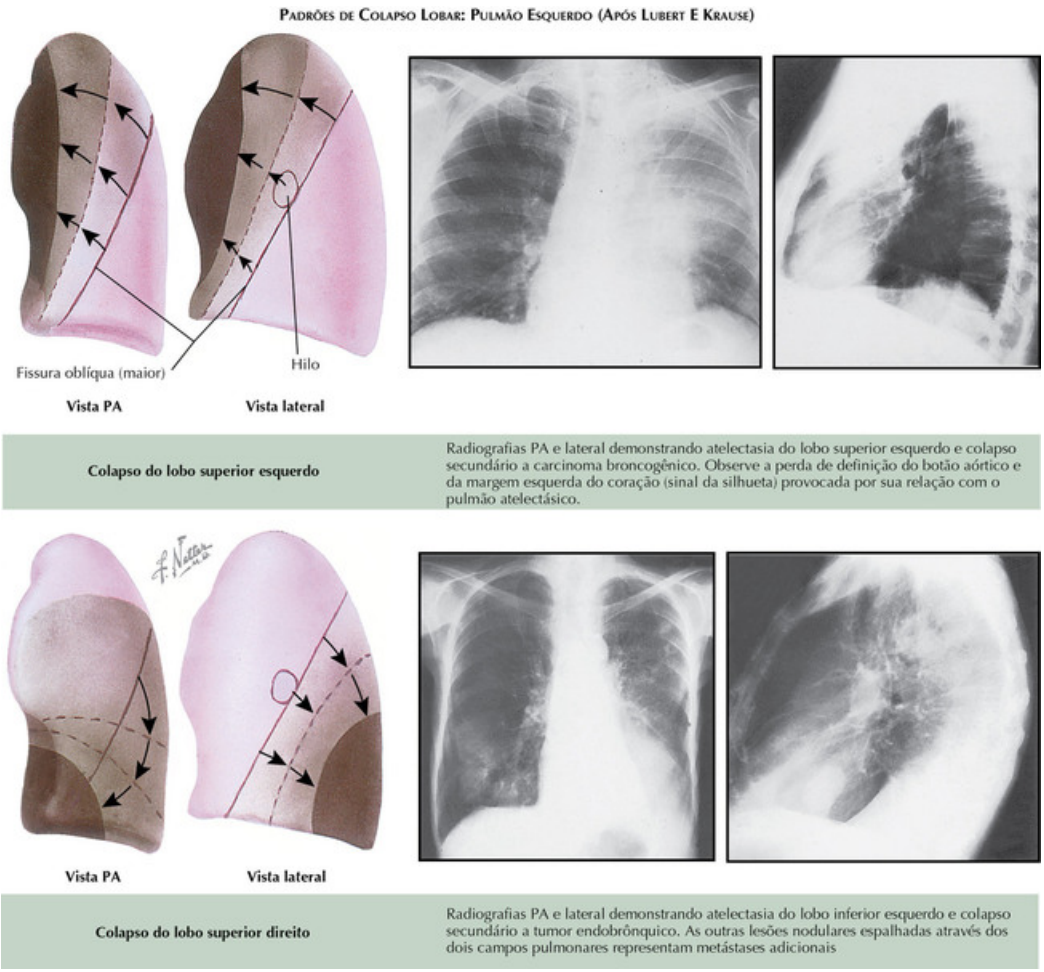


FIGURA 3-12

É possível fazer certas observações fundamentais a respeito do colapso lobar: (1) a porção proximal do lobo fica preso ao hilo e, consequentemente, as sombras radiográficas do pulmão colapsado sempre irão apontar em direção a ele, (2) o colapso lobar sempre ocorre em direção ao mediastino nas projeções PA e (3) sobre as projeções laterais, o lobo superior colapsa anteriormente, o lobo inferior colapsa posteriormente e o lobo médio diminui simetricamente em volume.

É muito importante reconhecer os padrões de colapso lobar, porque a atelectasia é um indicador importante da patologia pulmonar primária. O reconhecimento de um lobo colapsado pode ser difícil, especialmente se o colapso estiver quase completo. O sinal da silhueta é de grande ajuda na identificação de sua presença, como foi popularizado por Felson. O sinal da silhueta também pode ser útil na identificação da consolidação pulmonar

que ocorre por outras causas diferentes da atelectasia. O sinal se baseia na premissa de que a consolidação pulmonar vai obliterar a interface entre o pulmão e qualquer estrutura adjacente. Com frequência, a obliteração de uma margem do coração ou a imprecisão do diafragma representam a primeira pista que leva o observador a suspeitar da existência de uma anormalidade do espaço aéreo.

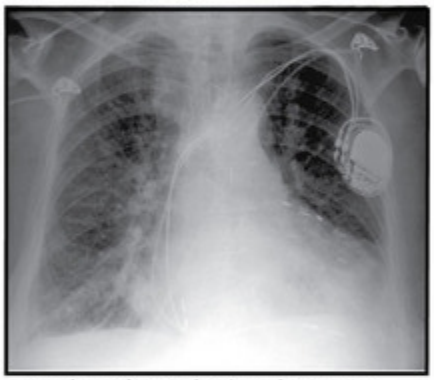
DOENÇA INTERSTICIAL *VERSUS* DOENÇA ALVEOLAR

Doença alveolar causada por pneumonia

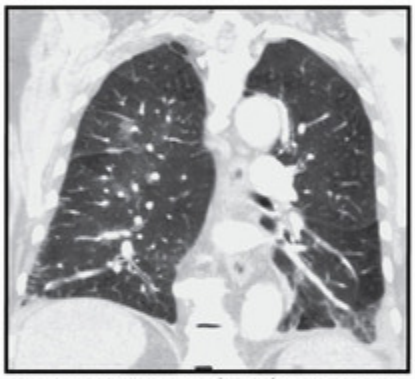


Radiografia de tórax demonstrando opacidades multifocais em espaço aéreo decorrentes de pneumonia bacteriana

Doença intersticial causada por edema hidrostático em um paciente com insuficiência ventricular esquerda



A radiografia AP de tórax demonstra cardiomegalia, vasos pulmonares indistintos e septos interlobulares espessados (linhas B de Kerley) na base do pulmão direito



Reconstrução coronal CT demonstra as linhas de Kerley e opacidades difusas em vidro fosco no pulmão direito

Doença intersticial pulmonar não provocada por edema hidrostático

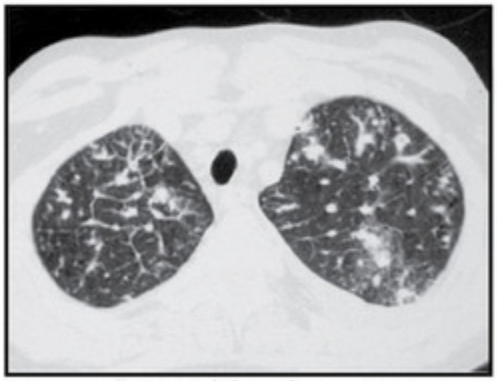
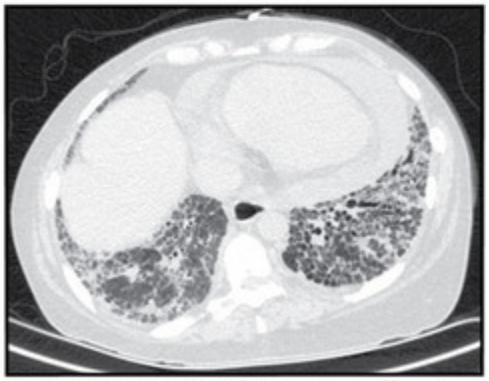


Imagem de TC axial dos pulmões superiores demonstra múltiplos nódulos pulmonares e espessamento nodular dos septos interlobulares causados por uma linfangite carcinomatosa



Pneumonia intersticial comum com fibrose pulmonar em estágio terminal. A TC axial das bases pulmonares demonstra cistos em favo de mel, reticulação e bronquiectasias de tração em um paciente com esclerose sistêmica progressiva (esclerodermia)

FIGURA 3-13

Doença Alveolar *versus* Doença Intersticial

A patologia pulmonar pode manifestar-se por densidades que ocorrem nos alvéolos pulmonares, nos espaços intersticiais dos pulmões, ou em ambos. Frequentemente, é útil distinguir a doença alveolar da doença intersticial. No entanto, em alguns casos, é bastante difícil, ou mesmo impossível, fazer essa distinção, e a maioria das doenças apresenta componentes de ambos. Nas doenças que são predominantemente alveolares ou intersticiais em sua natureza, certos sinais radiográficos podem permitir que o investigador consiga distinguir uma da outra. Essa tarefa é consideravelmente mais simples na TC, embora ainda possa ser difícil.

Os achados radiográficos da doença alveolar são (1) densidades coalescentes, criando grandes sombras, (2) presença frequente de um broncograma aéreo (ar nas porções mais periféricas da árvore brônquica devido à presença de líquido em torno dos alvéolos; ordinariamente, o ar brônquico não é visível, porque não há nenhum contraste entre o ar nos brônquios e o ar circundante aos alvéolos); e (3) as margens macias ou irregulares de áreas localizadas de consolidação (Fig. 3-13). Nas radiografias torácicas, a doença pulmonar intersticial é tipicamente caracterizada por (1) opacidades discretas, mas nítidas, em vez de opacidades macias e irregulares; (2) doença difusa em vez de doença localizada; e (3) falta de coalescência.

A doença intersticial também é caracterizada por certos padrões típicos – opacidades nodulares, reticulares, lineares e em vidro esmerilhado. Observam-se pequenos nódulos intersticiais discretos em doenças granulomatosas, como a tuberculose miliar e a sarcoidose, silicose e aquelas com metástases hematogênicas, como carcinoma de tireoide, renal, mamário e de cólon. A distribuição aleatória dos nódulos observada em doenças infecciosas, como a tuberculose e as infecções fúngicas, é mais facilmente distinguível na análise de uma fatia fina da TC do que a distribuição perilinfática dos nódulos característicos de sarcoidose e da disseminação linfática do carcinoma para os pulmões. Em geral, a doença intersticial reticular representa um dos três processos patológicos: fibrose intersticial devido a qualquer causa, sobreposição de inúmeros cistos de paredes finas, como aqueles vistos em doenças como histiocitose das células de Langerhans e linfangioleiomiomatose, ou paredes espessadas das vias respiratórias, como classicamente se observa na fibrose cística. Tipicamente, opacidades lineares são observadas na doença intersticial

pulmonar aguda, particularmente no edema pulmonar intersticial hidrostático (Fig. 3-13); no entanto, o espessamento dos septos interlobulares (linhas B de Kerley) é um achado comum em muitas doenças pulmonares intersticiais e pode ser visto na pneumonia secundária a vírus e organismos atípicos. A linfangite carcinomatosa pulmonar também pode apresentar-se com um padrão linear de doença, frequentemente associada a nódulos (Fig. 3-13). A opacidade em vidro esmerilhado refere-se a um processo reticular muito fino que aumenta a densidade do pulmão, como se observa tanto em radiografias convencionais como nas TC de fatia fina (p. ex., 1-2mm), falha em obscurecer os vasos subjacentes e não está associada a um broncograma aéreo. Os processos que produzem opacidade em vidro esmerilhado incluem um amplo espectro de doenças intersticiais, embora algumas doenças de preenchimento do espaço aéreo em que os alvéolos se encontram preenchidos de maneira incompleta ou não uniforme com material também possam produzir esse padrão.

Doenças tipicamente associadas a opacidades em vidro esmerilhado incluem pneumonia atípica, como na infecção por *Pneumocystis jiroveci*, edema pulmonar, pneumonite por hipersensibilidade e hemorragia alveolar em fase de resolução. A reticulação grosseira com opacidades curvilíneas discretas é mais característica da pneumonia intersticial comum e da fase crônica da pneumonite por hipersensibilidade e sarcoidose (Fig. 3-13).

A distribuição e, portanto, a provável causa dos nódulos intersticiais são avaliadas com maior precisão pela TC de fatia fina.

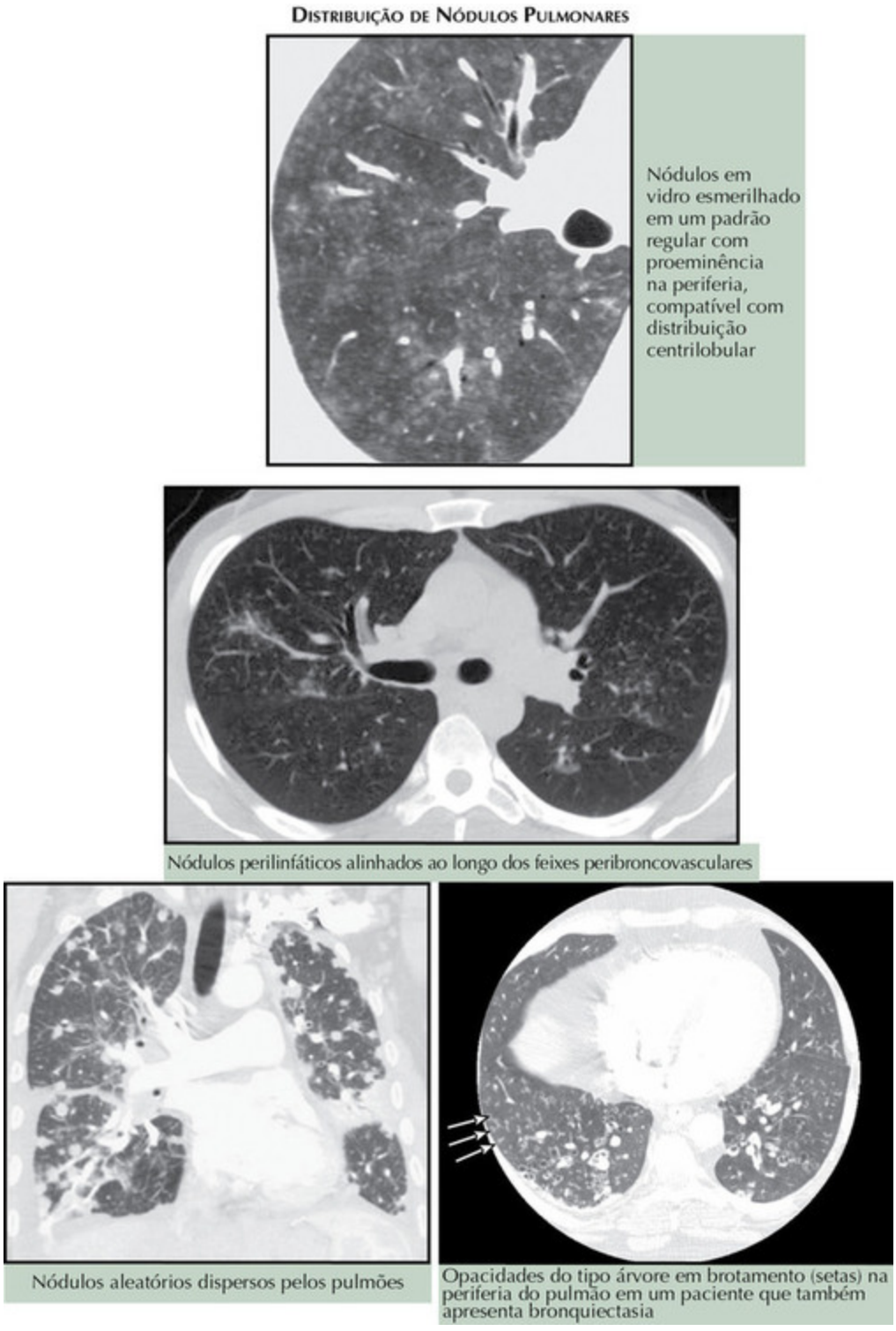


FIGURA 3-14

As distribuições comuns dos nódulos pulmonares são centrilobular (comum na pneumonite subaguda por hipersensibilidade, bronquiolite

respiratória e algumas infecções), perilinfática (comum na sarcoidose e na linfangite carcinomatosa), aleatório ou angiocêntrico (comum na doença metastática e em infecções) e opacidades de "árvore em brotamento", causadas pela dilatação dos bronquíolos terminais (quase sempre secundária a uma infecção) (Fig. 3-14).

As causas da doença intersticial pulmonar incluem:

1. Pneumoconiose
    a. Silicose
    b. Asbestose
    c. Pneumoconiose do trabalhador de carvão
2. Infecção
    a. Pneumonia viral ou atípica (p. ex., infecção por *Pneumocystis* spp.)
    b. Tuberculose miliar ou infecção fúngica
3. Malignidade (metástases)
    a. Metástases miliares
    b. Linfangite carcinomatosa
4. Doenças granulomatosas
    a. Sarcoidose
5. Doença vascular do colágeno
    a. Esclerodermia
    b. Doença pulmonar reumatoide
6. Edema pulmonar intersticial
7. Pneumonite por hipersensibilidade
8. Pneumonia intersticial crônica
    a. Doença pulmonar intersticial por bronquiolite respiratória ou pneumonia intersticial descamativa
    b. Pneumonia intersticial inespecífica
    c. Pneumonia intersticial comum
9. Doenças diversas
    a. Histiocitose de células de Langerhans
    b. Amiloidose

Doença Alveolar Localizada

A pneumonia é a causa mais comum de infiltrados alveolares localizados. A pneumonia pode envolver um único segmento ou vários segmentos, um lobo ou, ocasionalmente, a quase totalidade de ambos os pulmões (Fig. 3-15). Várias outras lesões inflamatórias, como tuberculose ou doença fúngica, podem apresentar-se como um padrão alveolar localizado. Tumores e doenças alveolares inflamatórias não infecciosas também podem apresentar-se dessa maneira.

Pode ser útil reconhecer o segmento pulmonar envolvido pela doença localizada. O conhecimento da anatomia brônquica do pulmão permite localizar os segmentos pulmonares. A Figura 3-16 mostra os padrões observados em radiografias torácicas com a consolidação dos segmentos individuais. Isso tem alguma importância, porque a reativação da tuberculose, por exemplo, envolve quase exclusivamente os segmentos apicais e posteriores dos lobos superiores e o segmento superior do lobo inferior. Por outro lado, o carcinoma pulmonar primário ocorre com mais frequência no segmento anterior do lobo superior.

Doença Alveolar Difusa

Embora a doença de alvéolo seja caracteristicamente um processo agudo e tenda a ser localizada, também pode ser bilateral e difusa. A doença alveolar difusa apresenta, com frequência, um padrão um pouco nodular, mas, como regra geral, os nódulos são mal definidos ou difusos (Fig. 3-15). Alguns pesquisadores acreditam que esses nódulos representam os ácinos pulmonares. Com maior frequência, a doença alveolar difusa aguda resulta de um edema pulmonar hidrostático ou de uma lesão pulmonar que produz edema por extravasamento capilar. Causas crônicas incluem proteinose alveolar pulmonar, carcinoma broncoalveolar, sarcoidose “alveolar”, linfoma, carcinoma metastático (especialmente mamário), doença pulmonar eosinofílica, pneumonite intersticial descamativa e várias formas de vasculite.

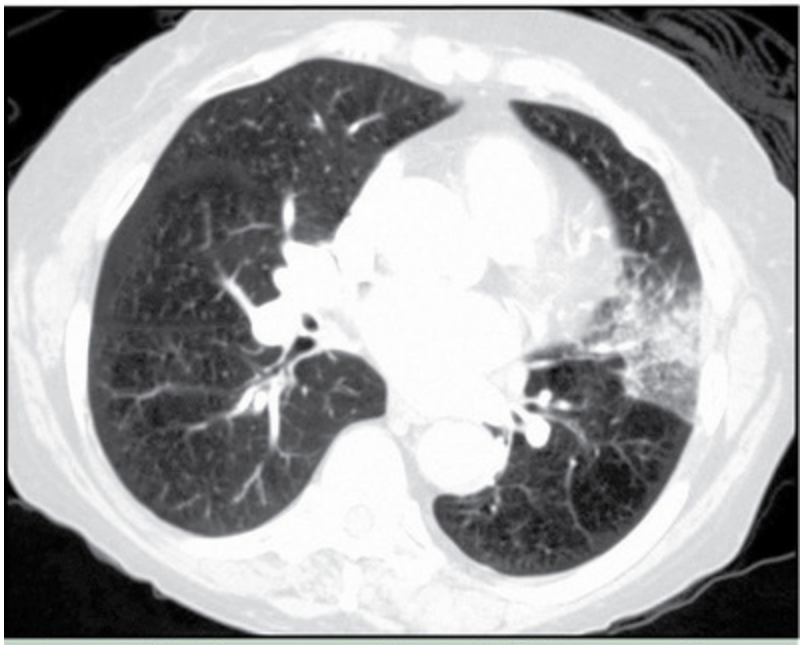
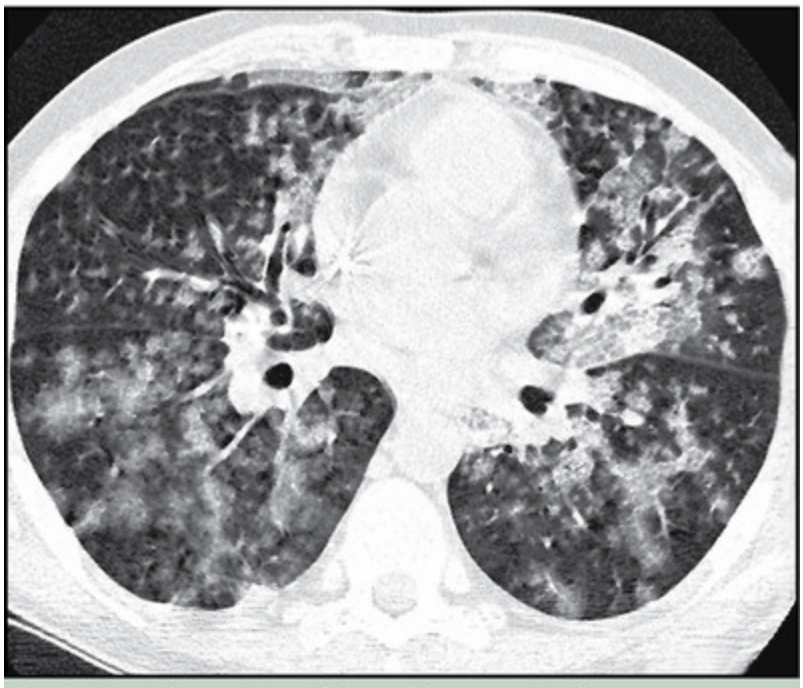


Imagem de TC de tórax mostra opacidade mal definida do espaço aéreo na língula decorrente de uma pneumonia



Opacidades multifocais de aparência nodular no espaço aéreo em um paciente com pneumonia viral

FIGURA 3-15

Nódulos Pulmonares Solitários

Embora as densidades localizadas com margens mal definidas (doença alveolar) sejam geralmente inflamatórias, o nódulo pulmonar bem circunscrito (lesão em moeda) é mais provavelmente uma neoplasia, especialmente em pacientes com idade superior a 35 anos. Um grande número de doenças benignas também pode apresentar-se como um nódulo pulmonar solitário e bem circunscrito. Uma lista parcial inclui granuloma (por microbactérias ou fungos), hamartoma, cisto broncogênico, sequestro arteriovenoso, sequestro pulmonar e nódulos necrobióticos, como aqueles que podem ocorrer em alguns pacientes com artrite reumatoide ou com granulomatose de Wegener.

Em geral, a TC de fatia fina é muito útil na identificação e na avaliação dos nódulos pulmonares, embora nem sempre seja possível distinguir uma doença benigna de uma maligna. As características da TC mais importantes para a avaliação incluem (1) a densidade do nódulo, por exemplo se ele é sólido, em vidro esmerilhado ou de atenuação mista, (2) a avaliação das margens do nódulo; e (3) a identificação do cálcio ou da gordura dentro dele. Os padrões benignos e indeterminados de calcificação do nódulo estão ilustrados na Figura 3-17. Calcificação central, calcificação concêntrica ou lamelar, múltiplas calcificações puntiformes e calcificações múltiplas grosseiras (chamadas de “aspecto em pipoca”) são sinais confiáveis de benignidade. A calcificação excêntrica não apresenta nenhum valor diagnóstico, pois pode ser observada também na malignidade. Gordura no interior de um nódulo pulmonar é praticamente patognomônico de um hamartoma. É mais provável que os nódulos irregulares espiculados sejam malignos. A Fgura 3-17 mostra exemplos de hamartomas com calcificação de “aspecto em pipoca” e gordura, e um carcinoma broncogênico espiculado. As lesões que são completamente compostas por opacidade denominada em vidro esmerilhado podem ser inflamatórias ou uma neoplasia de baixo grau. Em geral, os nódulos que são sólidos mistos e em vidro esmerilhado (Fig. 3-17) são malignos, e qualquer nódulo maior do que 3cm provavelmente é maligno.

A cavitação de um nódulo pulmonar é um indicador de atividade e raramente ajuda a identificar a doença subjacente com segurança porque tanto nódulos inflamatórios quanto tumores podem cavitar.

Se um nódulo no pulmão não se altera no curso de um longo período, há forte probabilidade de que a lesão seja benigna. Com frequência, o médico

pode obter uma radiografia anterior e confirmar que a lesão não mudou em mais de 2 anos, poupando ao paciente a realização de uma toracotomia exploratória ou uma TC. Se nenhum exame prévio estiver disponível e o nódulo não apresentar calcificação evidente, deve-se realizar uma TC de fatia fina. Se o nódulo for claramente benigno, não há necessidade de acompanhamento. Se o nódulo apresenta características muito relacionadas com malignidade, uma biópsia ou ressecção deve ser realizada. Se o nódulo for indeterminado e maior do que 8mm, uma tomografia PET de tórax pode ser obtida para detectar o aumento da atividade metabólica que está relacionada com malignidade. Nódulos com tamanho superior a 8mm que são negativos em exames de PET e nódulos menores que 8mm devem ser acompanhados com TC de fatia fina por pelo menos 2 anos, a fim de confirmar a estabilidade, porque nem todos os tipos de câncer pulmonar, notoriamente o carcinoma de células broncoalveolares e os tumores carcinoides, podem ser PET-positivos.

Com frequência, a doença pulmonar intersticial é crônica e difusa.

Doença das Vias Respiratórias

A TC substituiu a broncografia de contraste na avaliação da árvore traqueobrônquica. A TC de fatia fina é um método sensível para se detectar bronquiectasia. A doença das pequenas vias aéreas pode ser observada diretamente como opacidades do tipo “árvore em brotamento”, refletindo os bronquíolos dilatados preenchidos por muco com inflamação peribronquiolar; ou indiretamente, observando-se a hiperluminescência do pulmão envolvido com aprisionamento aéreo em exames expiratórios. Os problemas de distribuição de ar dentro dos pulmões não costumam ser aparentes nas radiografias, embora, frequentemente, possam ser suspeitos em pacientes com doença avançada. Dentre eles o mais comum é o enfisema; em casos avançados, os pulmões são hiperexpandidos, resultando em achatamento do diafragma; a vasculatura pulmonar é atenuada e observa-se aumento na dimensão AP do tórax. As bolhas são uma evidência direta do enfisema, embora, ocasionalmente, sejam anormalidades isoladas. Em pacientes com asma, a radiografia torácica geralmente se apresenta normal, a menos que o paciente esteja em estado asmático, quando o pulmão se apresentará hiperinsuflado. Embora a maior parte dos pacientes

com bronquite crônica apresente uma radiografia torácica normal, em alguns observam-se espessamento peribrônquico e sinais denominados “trilhos de trem”, refletindo espessamento da parede da via respiratória, visto no final ou no comprimento, respectivamente.

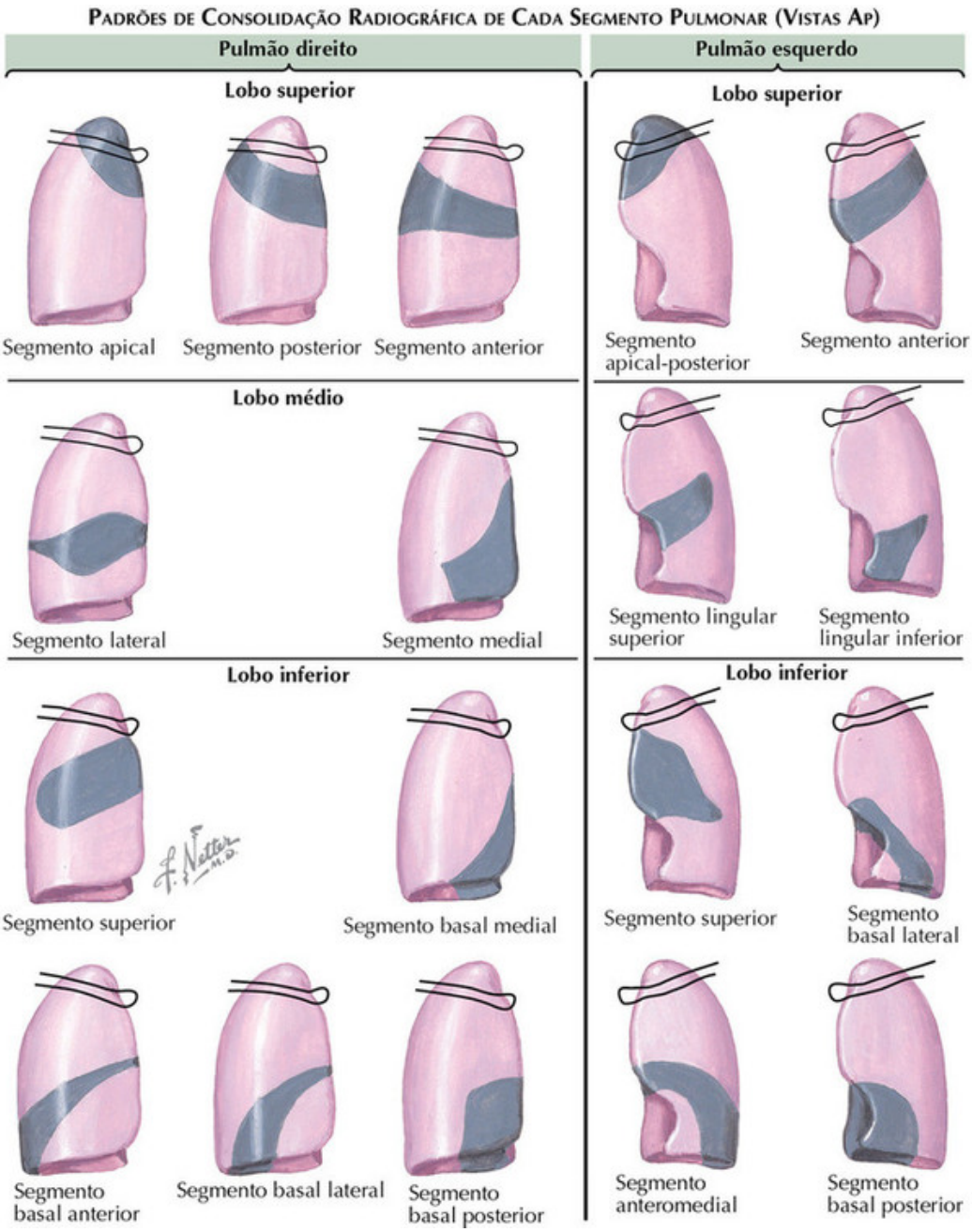


FIGURA 3-16

A TC, especialmente com cortes finos, pode caracterizar bastante bem a gravidade e a distribuição do enfisema. Quatro formas anatômicas de enfisema são bem representadas em TC: centrilobulares, panlobular, parasseptal e paracicatricial. A Figura 4-31 mostra o enfisema centrilobular e paraseptal grave causado por tabagismo. A Figura 3-18 mostra exemplos de enfisema panlobular e paracicatricial. As imagens de TC realizada durante a expiração também são úteis para se avaliar o aprisionamento de ar que ocorre na doença das pequenas vias respiratórias e o colapso central dessas vias decorrente da traqueobroncomalácia.

Avaliação da Vasculatura Pulmonar

As artérias e as veias pulmonares são facilmente reconhecíveis em radiografias torácicas, e o observador atento pode, frequentemente, identificar anormalidades localizadas ou generalizadas do fluxo sanguíneo pulmonar. O leito vascular pulmonar apresenta uma resistência extremamente baixa, permitindo a pronta redistribuição de seu conteúdo à medida que a resistência é aumentada localmente.

As variações regionais no volume de sangue pulmonar podem resultar de uma doença vascular pulmonar ou das vias respiratórias. A oligoemia regional pode resultar da obstrução de um brônquio por um corpo estranho, tumor ou tampão mucoso ou de obliteração crônica das pequenas vias respiratórias, como se observa nos pacientes com síndrome de Swyer-James. Alterações semelhantes ocorrem no enfisema pulmonar, embora, nessa doença, a redistribuição seja causada, em grande parte, pela destruição efetiva do leito vascular pulmonar pelo processo patológico. Os processos que obstruem diretamente o fluxo arterial pulmonar para o pulmão produzem oligoemia regional. Dentre eles, incluem-se hipoplasia arterial pulmonar congênita, massas hilares e mediastinite fibrosante. A embolia pulmonar central pode produzir um segmento de oligoemia distal à artéria pulmonar obstruída (denominado como sinal de Westermark), mas isso, raras vezes, é observado através de radiografia.

A postura tem um efeito marcante na distribuição do fluxo. Na posição ereta, os vasos pulmonares aparecem significativamente maiores nas bases do que nos ápices, devido ao efeito da gravidade. Obviamente, a alteração na postura afeta essa distribuição e, em decúbito dorsal, o fluxo é

relativamente uniforme desde os ápices até as bases na projeção frontal. Assim, é de importância considerável quando se avalia a vasculatura pulmonar saber a posição do paciente no momento em que a radiografia foi obtida. Na TC, há um gradiente da face anterior para a posterior com os vasos maiores localizados posteriormente quando o paciente é analisado em decúbito dorsal.

Processos patológicos que envolvem diretamente a vasculatura pulmonar produzem padrões reconhecíveis de redistribuição do fluxo sanguíneo. Na hipertensão pulmonar pré-capilar, os vasos periféricos são pequenos e os vasos centrais bastante grandes, conferindo a aparência característica de "árvore podada" (Fig. 3-9). No enfisema, a destruição local do leito capilar resulta em padrões bizarros e imprevisíveis do fluxo sanguíneo pulmonar. Em pacientes com desvios da esquerda para a direita, anemia severa ou gravidez, o fluxo sanguíneo pulmonar pode estar significativamente aumentado. Isso é identificado como grandes vasos, central ou perifericamente. Pacientes com obstrução grave do fluxo pulmonar, como na tetralogia de Fallot, podem desenvolver conexões entre as artérias sistêmicas e as artérias pulmonares, resultando em vasos periféricos maiores do que o normal, com pequenas artérias centrais.

A hipertensão venosa pulmonar (pós-capilar) é uma elevação anormal da pressão venosa pulmonar. Esta é mais comumente mensurada indiretamente como a pressão de oclusão da arteríola pulmonar (POAP). A POAP normal é inferior a 14mmHg. A doença cardíaca é a causa mais familiar de hipertensão venosa pulmonar, embora a sobrecarga de volume sistêmica decorrente de insuficiência renal ou super-hidratação também seja igualmente comum. Em qualquer dos casos, a elevação da pressão atrial esquerda resulta em edema sub-radiográfico nas porções dependentes dos pulmões. Isso aumenta a resistência vascular nessas regiões, resultando em desvio de sangue para fora delas e provocando redistribuição do fluxo sanguíneo. Em um paciente em posição ereta, isso produz ingurgitamento dos vasos do lobo superior. Em uma TC, os vasos anteriores se encontram aumentados. Se a pressão venosa continua a aumentar, o paciente irá desenvolver edema intersticial e, em seguida, alveolar. Resultados idênticos estão presentes em pacientes com insuficiência renal aguda e sobrecarga de volume sistêmico ou pulmonar aguda.

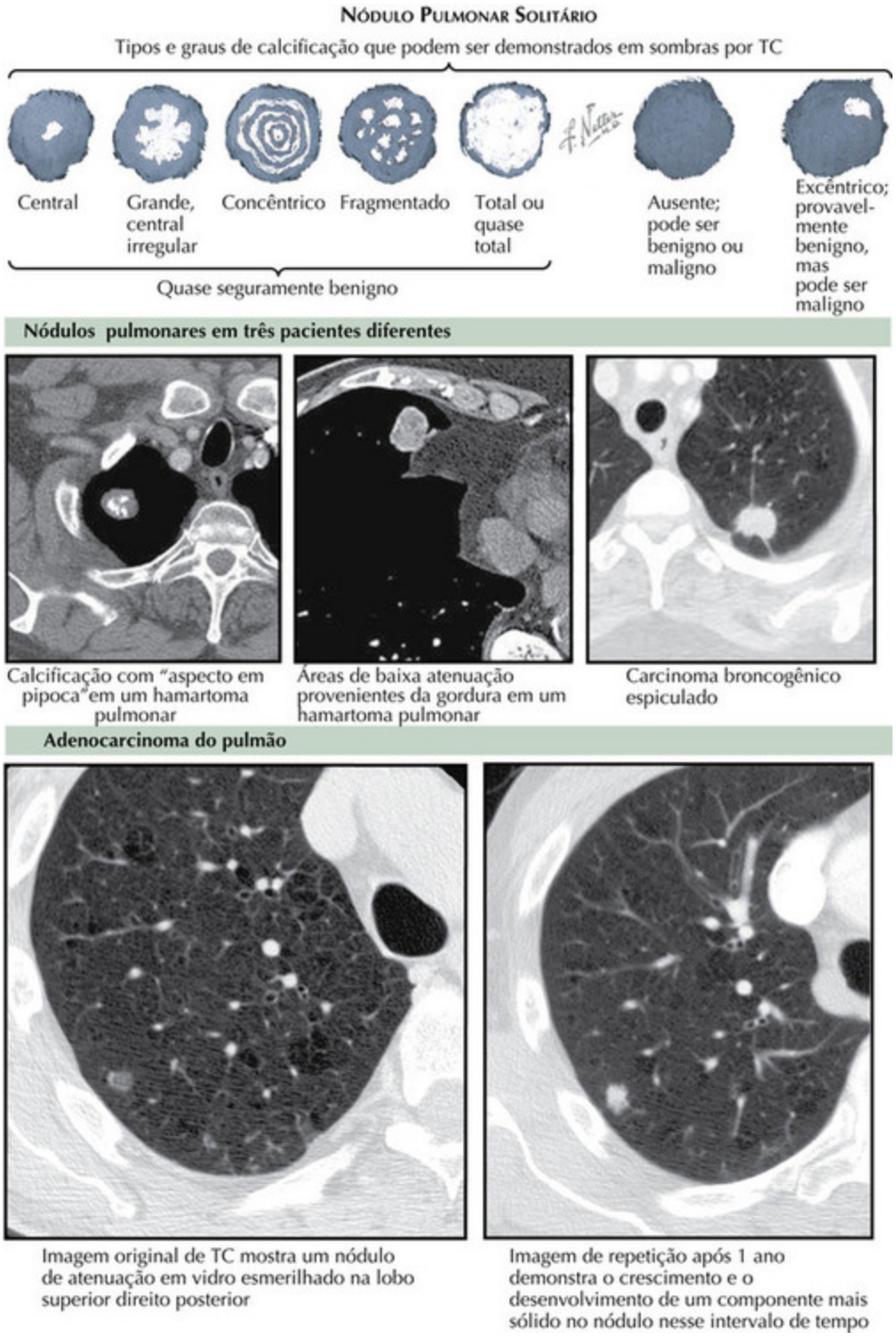


FIGURA 3-17

Doença Pleural

A pleura parietal é composta de uma lâmina fina de células mesoteliais que reveste a superfície interna das costelas, enquanto a pleura visceral, por sua vez, é aquela que reveste os pulmões. Invaginações da pleura visceral formam as fissuras interlobares. Entre as pleuras parietal e visceral, há um espaço que pode estar envolvido em vários processos patológicos. Pneumotórax é a acumulação de ar no espaço pleural e pode ter causas espontâneas ou traumáticas. Tipicamente, a doença pleural se manifesta radiologicamente pela detecção de líquido pleural, espessamento pleural localizado ou difuso ou por um nódulo ou massa pleural.

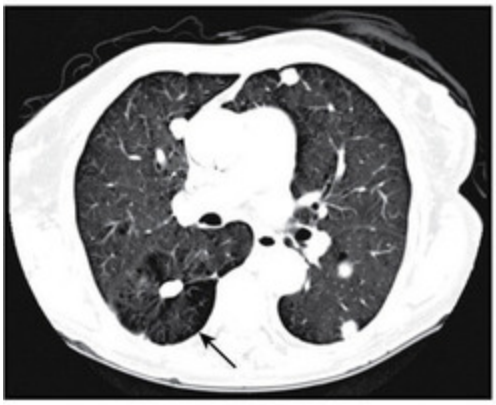
O líquido pleural aparece radiograficamente como uma opacidade meniscoide homogênea na parte dependente da cavidade pleural. Embora seja difícil identificar pequenas quantidades de líquido livre, é possível visualisar nas radiografias laterais verticais um volume tão pequeno quanto 25 a 50mL de líquido atenuando o recesso costofrênico posterior. Uma radiografia de decúbito é o método mais sensível, ao lado de uma ultrassonografia para se detectarem pequenas quantidades de líquido pleural, e isso ajuda a distinguir um fluxo livre de coleções loculadas. Com efusões maiores (p. ex., 200-300mL), o recesso costofrênico lateral também é atenuado na radiografia frontal. Quando uma efusão pleural excede 500mL, a cúpula hemidiafragmática torna-se obscurecida. Efusões loculadas como resultado de aderências intrapleurais produzem opacidades elípticas em formato massa-símile ao longo da pleura costal ou, quando se desenvolvem dentro de uma fissura interlobar, aparecem como opacidades biconvexas denominadas *pseudotumor*.

As causas mais comuns das efusões *unilaterais* são pneumonia, tuberculose (que pode produzir efusões do lado direito ou bilaterais), tumor metastático, trauma, infarto pulmonar, linfoma e processos intra-abdominais, como ascite (que pode produzir efusões do lado direito ou bilaterais), abcesso subfrênico ou pancreatite. A causa mais comum de efusão pleural *bilateral* é a insuficiência cardíaca congestiva. Outras causas frequentes são as doenças vasculares do colágeno, principalmente lúpus eritematoso e artrite reumatoide, tumor metastático, hipoproteinemia e doença renal.

O espessamento pleural localizado ou difuso pode ocorrer em uma variedade de condições. O espessamento pleural *localizado* é comumente visualizado nos ápices torácicos e, na verdade, reflete a fibrose subpleural

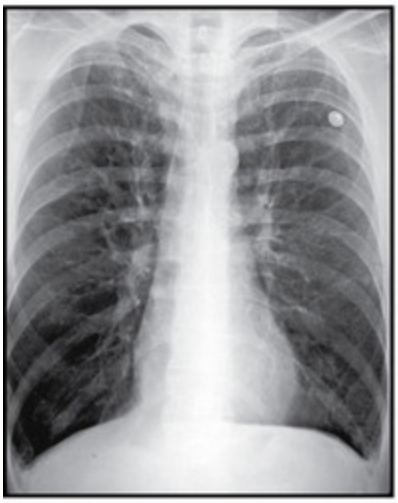
no pulmão apical. As causas mais comuns de espessamento pleural focal incluem infecção prévia ou infarto, formação de placa pleural e deposição de gordura extrapleural. A atenuação do recesso costofrênico lateral em uma radiografia frontal na ausência de atenuação do recesso costofrênico posterior geralmente indica fibrose pleural. O espessamento pleural difuso em um hemitórax geralmente é secundário a uma tuberculose prévia, empiema ou hemotórax. O espessamento pleural difuso bilateral tende a envolver as superfícies pleurais costais e é, na maioria das vezes, o resultado de uma fibrose pleural relacionada com asbestose, particularmente se acompanhado por calcificação pleural. O espessamento pleural nodular, especialmente se envolver o hemitórax de maneira circunferencial, é mais típico de malignidade pleural causada por doença metastática ou, menos comumente, mesotelioma (Fig. 3-18).

Enfisema cicatricial



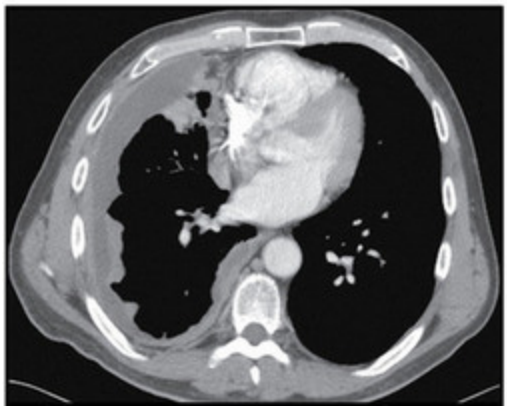
Enfisema cicatricial em torno de um foco de cicatriz granulomatosa no lobo superior direito

Enfisema panlobular



Enfisema panlobular decorrente de deficiência de antitripsina-α1. Há centuada hiperluminescência bilateral no pulmão inferior

Mesotelioma



A TC axial mostra um espessamento pleural difuso, nodular, do lado direito, com contração do hemitórax direito

FIGURA 3-18

Tipicamente, um nódulo, ou massa pleural focal, é margeado de forma incompleta pelo pulmão à medida que ele vai se projetando medialmente

para criar uma interface nítida e suave, com limites marcados e obtusos em suas bordas (o “sinal de borda incompleto”). A massa pleural mais comum é a efusão pleural loculada. Outras causas de massas pleurais incluem lipomas, tumores metastáticos e neoplasias primárias, fraturas de costelas em cicatrização, metástases pleurais e (raramente) tumores fibrosos localizados da pleura.

Anormalidades do Diafragma e da Parede Torácica

As variações anatômicas do contorno diafragmático são comuns. Embora cada hemidiafragma seja, de modo geral, uma estrutura em forma de cúpula lisa, protuberâncias localizadas são comuns e geralmente causadas por uma deficiência muscular naquela porção (eventração parcial). A elevação de um hemidiafragma inteiro pode ser resultado da paralisia do nervo frênico ou de uma eventração total do hemidiafragma, que se distinguem por fluoroscopia, observando-se o movimento superior paradoxal do diafragma, enquanto o paciente inspira, como se “fungasse” (“teste do sniff”).

O forame presente no diafragma normal pode tornar-se ampliado e permitir herniação das vísceras abdominais para o tórax. O forame pareado de Morgagni se encontra nas faces anterior e medial. Ocasionalmente, ocorrem hérnias através deles, as quais são mais comuns no lado direito do que no esquerdo. Na maioria das vezes, a herniação se desenvolve através do hiato esofágico centralmente localizado. O estômago é a víscera que usualmente hernia através dessa abertura, mas o cólon e o intestino delgado também podem fazê-lo. Os forames pareados de Bochdalek se situam posteriormente, além de ligeiramente laterais. As hérnias congênitas maciças observadas em recém-nascidos, embora pouco frequentes, projetam-se através de um grande forame de Bochdalek, geralmente no lado esquerdo. Além da hérnia diafragmática, um tumor no diafragma pode, algumas vezes, apresentar-se como uma massa na radiografia torácica.

Anormalidades da parede torácica podem ser resultado de trauma, infecção ou neoplasias. As fraturas de costelas são comuns em adultos após um trauma contundente e têm importância clínica limitada, a menos que as fraturas segmentais contíguas múltiplas resultem em movimento paradoxal dentro da porção envolvida da parede torácica durante a inspiração (i.e., tórax instável). As infecções pulmonares periféricas, pleurais ou da parede

torácica são identificadas pela visualização de uma massa na radiografia ou TC, produzindo destruição da costela. A maioria dos tumores que surgem primariamente na parede torácica são tumores metastáticos ou mieloma, embora possam ocorrer tumores ósseos primários e tumores de tecidos moles. Tipicamente, as lesões da parede torácica extrapulmonar produzem erosão ou destruição costal e, quando se projetam para o tórax, produzem uma massa com margens lisas e bordas afiladas que formam ângulos obtusos com a base pulmonar, resultando no “sinal extrapleural” (Fig. 3-19).

Anormalidades do Mediastino

As estruturas mediastinais, à exceção da traqueia e das porções do esôfago preenchidos de ar, são indiretamente visualizadas em radiografias torácicas à medida que interagem com os pulmões adjacentes. Embora a doença mediastinal possa ser radiograficamente detectada pela visualização de anormalidades na densidade mediastinal, contorno ou largura, a resolução de contraste superior da TC fornece uma análise mais detalhada para a avaliação de anormalidades no mediastino. O mediastino é dividido em compartimentos superior e inferior, com o último adicionalmente subdividido em anterior, médio e posterior. O compartimento anterior é limitado anteriormente pelo esterno e, posteriormente, por coração, aorta e grandes vasos. O compartimento médio contém o coração, os grandes vasos e a traqueia com seus ramos; os hilos são frequentemente incluídos nesse compartimento. Estruturas situadas posteriormente ao coração, incluindo as regiões vertebrais e paravertebrais, esôfago e aorta descendente, encontram-se no mediastino posterior.

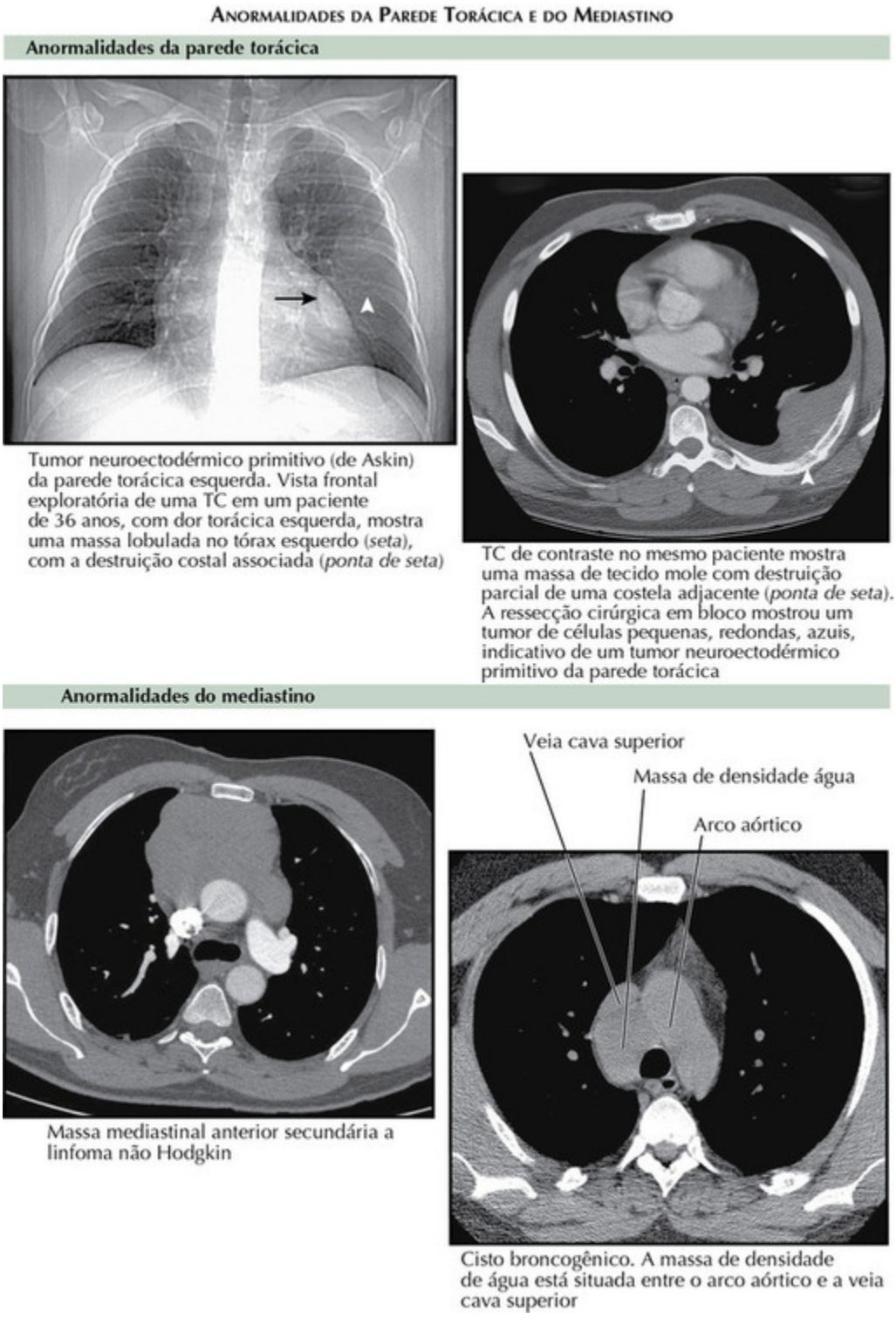


FIGURA 3-19

Usando essa classificação dos compartimentos mediastinais, as massas encontradas no *mediastino anterior* são linfadenomegalias de causa

qualquer, bócio da tireoide e tumores de células germinativas do timo. As massas tireóideas, quase invariavelmente, aparecem na entrada torácica e no mediastino superior, deslocando, lateralmente, a traqueia. A linfadenomegalia geralmente é causada por um linfoma (Fig. 3-19), doença metastática ou, menos frequentemente, sarcoidose ou infecções granulomatosas, podendo produzir uma massa lisa ou lobulada e envolver, simultaneamente, os compartimentos mediastinais médio e posterior. Os tumores tímicos e das células germinativas se encontram abaixo do arco aórtico e, tipicamente, se apresentam como uma massa suavemente delimitada e solitária.

No *compartimento mediastinal médio*, a linfadenomegalia é causa frequente de surgimento de uma massa e pode apresentar-se como um alargamento difuso, frequentemente associado ao alargamento de uma ou ambas as sombras hilares. Anomalias ou aneurismas da aorta ou de grandes vasos e cistos de duplicação da árvore traqueobrônquica podem apresentar-se como densidades localizadas nessa região (Fig. 3-19). Também ocorrem cistos ou tumores pericárdicos no mediastino médio.

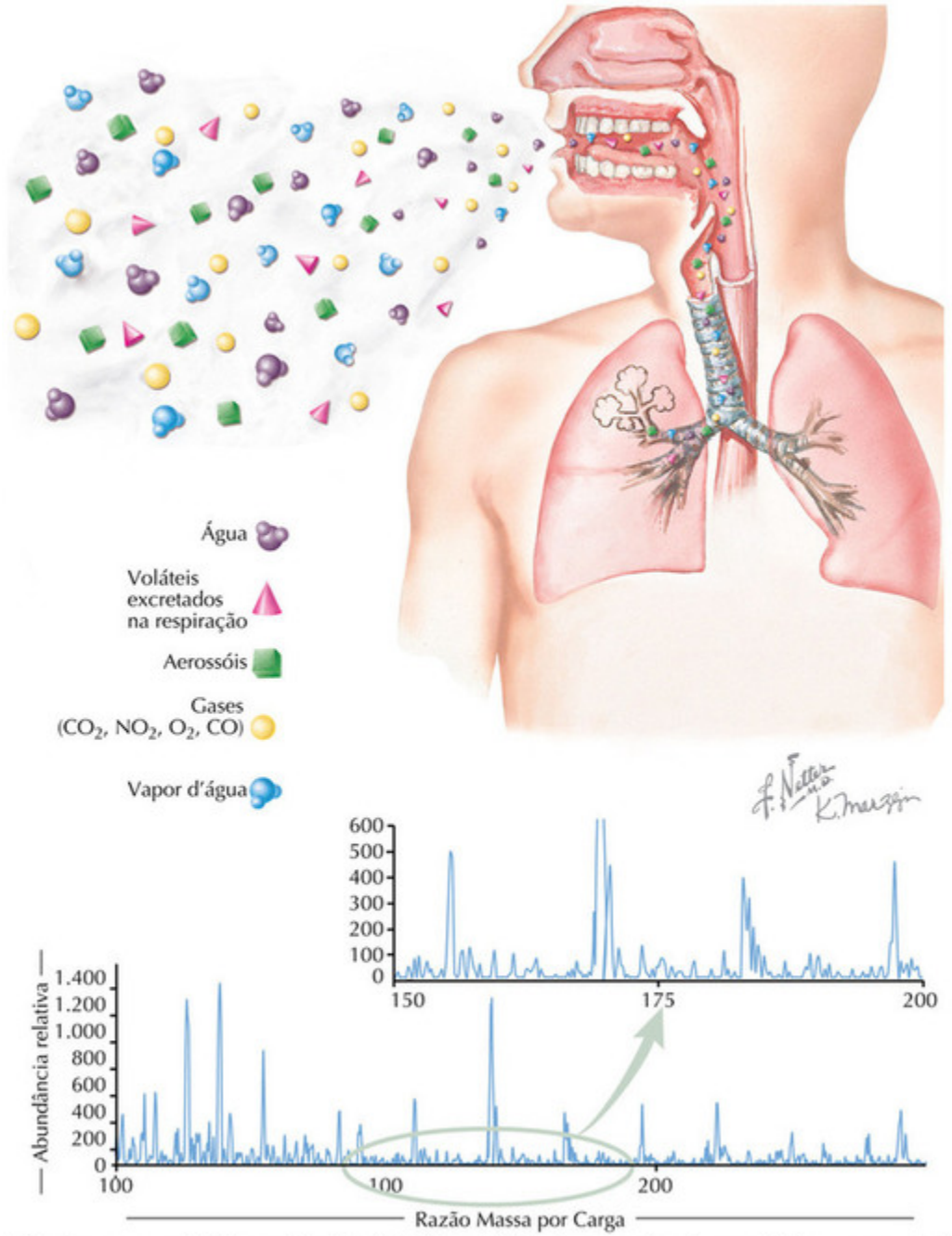
As únicas massas comuns do *compartimento mediastinal posterior* são os tumores neurogênicos, particularmente aqueles da bainha nervosa, e tumores dos gânglios simpáticos, incluindo ganglioneuromas e neuroblastomas, mas, ocasionalmente, tumores ou infecções da coluna vertebral também podem estar presentes em um local similar. O esôfago, por si mesmo, pode aparecer como uma longa sombra tubular, e tumores ou divertículos do esôfago podem ser visualizados como massas mediastinais localizadas. Aneurismas da aorta descendente e massas que se estendem através do hiato esofágico, incluindo hérnia hiatal e pseudocistos pancreáticos, são causas incomuns de massas do mediastino posterior.

A detecção de eventual largamento mediastinal na radiografia torácica frontal é um pouco subjetiva, porém é mais facilmente identificada como uma alteração em comparação com radiografias torácicas anteriores ou como o reconhecimento de uma convexidade para fora do contorno mediastinal. Em geral, o alargamento do mediastino tem natureza técnica, devido à rotação do paciente na radiografia ou como resultado dos volumes diminuídos. A causa mais comum de alargamento mediastinal difuso é a lipomatose do mediastino, uma condição facilmente reconhecida na TC como infiltração gordurosa difusa do mediastino. Outras causas mais

importantes de alargamento mediastinal incluem hemorragia causada por lesão aórtica ou de um grande vaso, infiltração tumoral, como no linfoma ou no carcinoma de pequenas células do pulmão, e mediastinite.

Ocasionalmente, o único sinal da presença de uma doença mediastinal é a alteração na densidade do mediastino. Como as radiografias convencionais são incapazes de distinguir as diferentes densidades de tecido que constituem o mediastino na saúde e na doença, somente o aumento da densidade da calcificação e a luminescência do ar são facilmente detectáveis. A calcificação mediastinal pode ser visualizada no tratamento do linfoma ou como resultado de uma infecção granulomatosa prévia, mais comumente a histoplasmose. Em geral, a luminescência mediastinal indica pneumomediastino e é observada como luminescências verticalmente orientadas que delineiam o coração e as estruturas do mediastino e, normalmente, se estendem superiormente para a entrada torácica e o pescoço.

Análise do ar expirado



Além dos gases respiratórios conhecidos (oxigênio e dióxido de carbono) e do vapor de água, o ar exalado contém um grande número de outras substâncias, incluindo gases elementares, compostos orgânicos voláteis (COVs) e gotículas de aerossol. Espectrômetros de massa sensíveis podem identificar milhares de compostos voláteis no ar exalado. Um bom exemplo de um espectrômetro de massa de rastreamento é ilustrado na distribuição dos compostos voláteis em uma amostra do ar exalado, com cada ponto representando a identificação de uma substância única com base em sua razão entre massa e carga. O traçado superior detalha um segmento de rastreamento mais grosseiro.

FIGURA 3-20

A análise do ar expirado oferece uma janela sobre a fisiologia do pulmão e da doença e está evoluindo rapidamente como uma nova fronteira nos

exames médicos para estados pulmonares e além. Agora, a análise da respiração usada para se diagnosticar e monitorar a asma, a fim de verificar se há rejeição de órgãos transplantados e também para se detectar câncer de pulmão, entre outras aplicações.

A cada expiração nossa, milhares de moléculas são expelidas, e cada um de nós tem uma "impressão de odor" que pode dizer muito sobre nosso estado de saúde. Hipócrates descreveu *fetor oris* e *fetor hepaticus* em seu tratado sobre aroma da respiração e doença. Em 1784, Lavoisier e Laplace mostraram que a respiração consome oxigênio e elimina dióxido de carbono. Em meados de 1800, Nebelthau mostrou que os indivíduos com diabetes emitem acetona na respiração. E, em 1874, Anstie isolou etanol a partir de respiração (que é a base do teste de álcool na respiração dos dias atuais).

Além dos gases respiratórios conhecidos (oxigênio e dióxido de carbono) e vapor d'água, o ar exalado contém um grande número de outras substâncias, incluindo gases elementares, como óxido nítrico (NO) e monóxido de carbono (CO), e compostos orgânicos voláteis (COVs). O ar exalado também carrega gotículas de aerossol que podem ser coletadas como "ar exalado condensado" (EBC, do inglês, *exhaled breath condensate*), que contêm compostos não voláteis, como proteínas dissolvidas nessas gotículas.

Um avanço importante no estudo científico da respiração começou na década de 1970, quando Linus Pauling demonstrou a presença de 250 substâncias no ar expirado. Com a espectrometria de massa moderna (MS) e a cromatografia gasosa acoplada a um equipamento de espectrometria de massa (GC-MS), agora é possível identificar mais de 1.000 substâncias únicas no ar expirado. Atualmente, existem analisadores disponíveis no mercado que podem medir as concentrações de NO no ar exalado com alcance de partes por bilhão (ppb) e de CO em partes por milhão (ppm). Os espectrômetros de massa mais sensíveis podem mensurar os compostos voláteis no ar exalado até partes por trilhão (ppt).

As gotículas de aerossol no ar exalado podem ser capturadas por uma variedade de métodos e analisadas para uma ampla gama de biomarcadores, deprodutos metabólicos finais a proteínas para uma variedade de citocinas e quimiocinas. E as possibilidades continuam se expandindo.

Os avanços no campo da análise de ar exalado requerem estreita colaboração multidisciplinar. Um bom exemplo de como a colaboração entre profissionais técnicos, médicos e da área comercial resultou em uma ferramenta clinicamente útil é a determinação do NO no ar expirado para monitorar a inflamação das vias respiratórias. O advento dos analisadores de quimioluminescência no início da década de 1990 permitiu a detecção de baixos níveis (ppb) de NO no ar exalado. Isso foi rapidamente seguido pela observação de que pacientes com asma apresentavam concentrações de NO superiores ao normal em seu ar exalado, o que posteriormente foi associado a uma inflamação eosinofílica das vias respiratórias. A padronização dos métodos de coleta dos gases e das técnicas de determinação permitiu à indústria construir a próxima geração de analisadores adequados para utilização na prática clínica. Em 2003, a Food and Drug Administration aprovou o primeiro *desktop* analisador para o monitoramento da inflamação das vias respiratórias em indivíduos com asma.

O uso do NO exalado no monitoramento da asma é útil por diversas razões. Não é invasivo, pode ser executado repetidas vezes, sendo viável sua utilização em crianças e pacientes com obstrução grave do fluxo respiratório, nos quais é difícil, ou até mesmo impossível, pôr em prática outras técnicas. O NO exalado também pode ser mais sensível do que os testes atualmente disponíveis para detectar eventual inflamação das vias respiratórias, o que pode permitir a otimização do tratamento.

Broncoscopia flexível

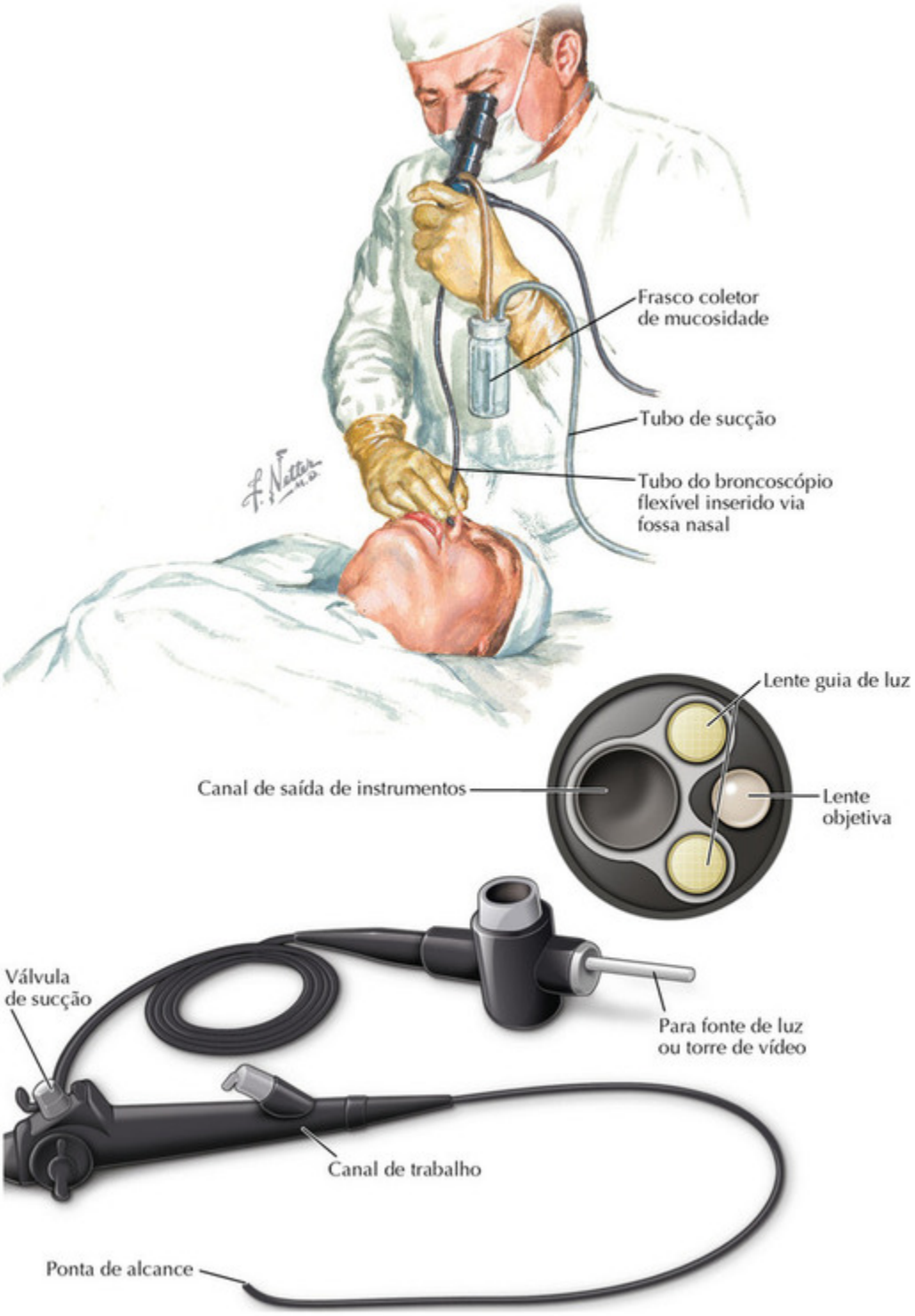


FIGURA 3-21

O exame endoscópico da árvore traqueobrônquica é um procedimento essencial no diagnóstico e no tratamento de pacientes com doenças

pulmonares e das vias respiratórias. Embora a broncoscopia rígida seja realizada desde 1897, o primeiro broncoscópio flexível foi introduzido em 1968. A principal vantagem do broncoscópio flexível é permitir a visualização e a amostragem das lesões periféricas que não podem ser alcançadas com a utilização de um instrumento rígido. Além disso, enquanto a broncoscopia flexível pode ser realizada com anestesia tópica e sedação moderada em uma sala de endoscopia ou unidade de terapia intensiva, a broncoscopia rígida requer anestesia geral e, em geral, é realizada na sala de cirurgia. Inicialmente, os broncoscópios flexíveis usavam cabos de fibra ótica para enviar luz para dentro e fora das vias respiratórias periféricas. Com a miniaturização dos dispositivos eletrônicos, o primeiro videobroncoscópio foi introduzido em 1987. A tecnologia de vídeo oferece uma imagem incrivelmente nítida para ser exibida em múltiplos monitores e permite que o operador capture tanto as imagens como o vídeo.

O diâmetro externo do broncoscópio flexível varia de 2,7mm a 6,3mm de diâmetro. O diâmetro do canal de trabalho varia de 1,2mm a 3,2mm. Um canal de trabalho de 2,8mm ou maior é mais recomendado para a broncoscopia flexível terapêutica porque permite melhor sucção e a passagem de instrumentos maiores. É importante notar a anatomia correspondente na ponta do broncoscópio. Por convenção, como visto pela perspectiva do operador, a câmera está em 9 horas, e o instrumento e o canal de sucção estão em 3 horas. Esses pontos de referência desempenham papel importante durante a navegação das vias respiratórias, e às vezes o broncoscópio precisa ser rotacionado para melhor visualização do alvo pretendido.

Como ocorre em todos os procedimentos, é essencial traçar cuidadosamente a história, bem como realizar o exame físico do paciente. O operador deve ter um planejamento quanto ao que precisa ser feito e comunicá-lo ao pessoal de apoio. O consentimento informado é necessário, e os pacientes devem ser monitorados quanto à política local para sedação moderada. Isso porque pode ocorrer hipoxemia durante a broncoscopia, e todos os pacientes devem receber oxigênio suplementar. Uma anestesia tópica adequada é essencial para reduzir o desconforto do paciente, e a dose total de lidocaína deve ser mantida a menos de 8mg/kg em adultos. Não se recomenda pré-medicação com medicamentos anticolinérgicos.

O broncoscópio pode ser introduzido via transoral, transnasal ou através de um tubo endotraqueal ou de traqueostomia. Quando se passa o broncoscópio através da orofaringe, deve-se usar um bloco de mordida para impedir danos ao broncoscópio. Em geral, o operador se posiciona na frente do paciente, se ele estiver sentado ou semirreclinado, ou acima da cabeça do paciente, se ele estiver em posição supina. É essencial o conhecimento da anatomia da nasofaringe, orofaringe e laringe, assim como a completa compreensão da anatomia brônquica segmentar. É importante ter familiaridade com os controles do broncoscópio, a fim de permitir que a ponta seja bem dirigida, sem provocar danos ao instrumento ou à mucosa. O broncoscópio deve ser mantido em linha reta, pois qualquer curva irá limitar a transmissão de rotação da cabeça do broncoscópio para a ponta.

Muitas técnicas estão disponíveis durante a broncoscopia flexível para colher amostras das lesões centrais e das periféricas. É possível realizer biópsias endobrônquicas, escovações, lavagens e aspiração por agulha para se detectarem lesões visíveis. Da mesma forma, aspiração por agulha transbrônquica, biópsia transbrônquica, escovação e lavagem broncoalveolar são procedimentos adotados para visualizar lesões periféricas. Técnicas avançadas, como ultrassonografia endobrônquica, navegação broncoscópica virtual e navegação eletromagnética, podem aumentar o rendimento para a amostragem de lesões periféricas.

Complicações que requerem tratamento imediato incluem laringoespasmo e broncoespasmo, além de qualquer sangramento em quantidade maior do que a moderada. Um pneumotórax, dependendo de seu tamanho, pode requerer a colocação de drenos torácicos. Em geral, hipoxemia grave e disritmias ventriculares requerem a interrupção do procedimento.

Vistas broncoscópicas

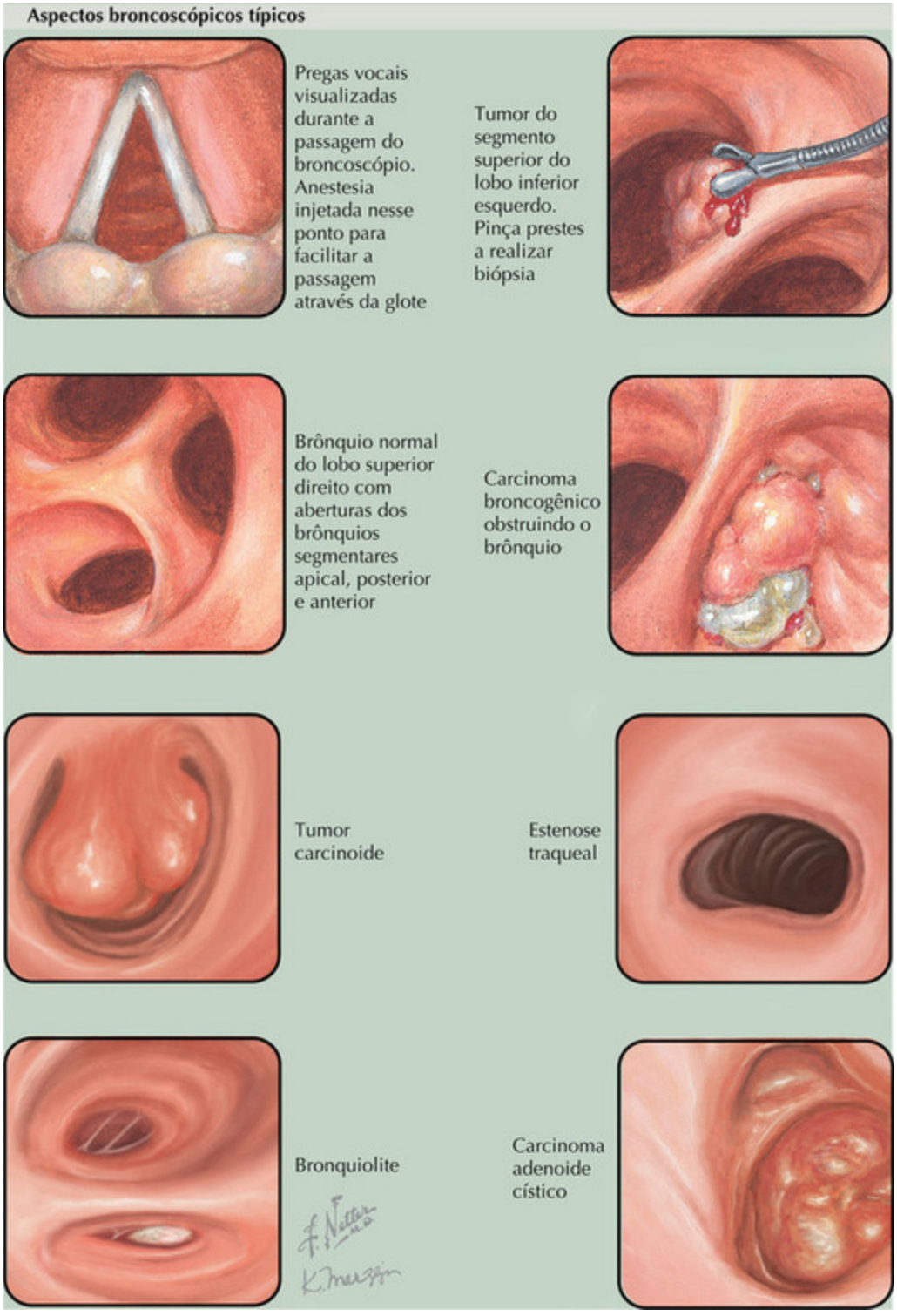


FIGURA 3-22

Enquanto o broncoscópio está passando pela oro ou nasofaringe, a laringe e a árvore traqueobrônquica, deve-se dispensar especial atenção à

mucosa, ao tamanho do lúmen e a qualquer diferença na anatomia esperada. A mucosa brônquica normal tem a tonalidade rosa-pálido, mas sua cor varia de acordo com a intensidade da fonte de luz. A superfície segue os contornos da traqueia e das paredes brônquicas e torna-se mais pálida na porção que recobre os anéis cartilaginosos. Uma pequena quantidade de muco e uma fina camada do fluido de revestimento da superfície refletem a luz do broncoscópio. Na traqueia e nos brônquios principais, a forma do lúmen é de um círculo incompleto ou de um arco com uma porção posterior membranosa; essa porção desaparece distalmente, assim como as vias respiratórias, inicialmente, tornam-se cercadas por placas cartilaginosas irregulares e, eventualmente, por tecido muscular concêntrico e elástico.

A inflamação pode ser difusa ou localizada. As mudanças endobrônquicas observadas são eritema, aumento da vascularização, edema, irregularidade da mucosa, produção aumentada de secreção e, ocasionalmente, ulceração. O edema pode levar à perda das proeminências cartilaginosas, do padrão da mucosa normal, e ao estreitamento dos orifícios bronquiais. O excesso de secreções pode ser mucoide ou purulento, variando de finas e aquosas a espessas e viscosas. A inflamação localizada acompanha carcinomas, tuberculose, corpos estranhos, pneumonia, bronquiectasia e formação de abcesso. A cura endobrônquica da inflamação pode levar à formação de uma cicatriz, a uma estenose permanente ou traqueobroncomalácia ou, ainda, ao colapso dinâmico excessivo das vias respiratórias. Novas tecnologias de imagem, como autofluorescência, banda estreita, tomografia de coerência óptica e microendoscopia confocal, permitem a visualização das mudanças subepiteliais, como a neovascularização. Algumas dessas modalidades podem permitir a visualização de organelas intracelulares e proporcionar uma “biópsia óptica” (ou seja, a identificação de patologias sem retirar amostras, a fim de proceder a uma visualização externa sob um microscópio).

Em geral, a compressão extrínseca é causada por malignidades, linfadenopatia, bócio da tireoide, corpos estranhos aspirados e anormalidades vasculares. A ultrassonografia endobrônquica tem-se demonstrado mais sensível do que a tomografia computadorizada de tórax para distinguir a compressão de invasão das vias respiratórias. A

compressão extrínseca de qualquer causa pode reduzir o lúmen da via aérea o suficiente para causar atelectasia distal.

O tecido envolvido pelo crescimento do tumor pode ser firme e fibroso, ou macio e hipervascular. A mucosa pode aparecer inflamada ou pálida e amarela. Pode haver um estreitamento concêntrico do lúmen ou ocorrer uma massa irregular que às vezes é semelhante a um polipoide e oclui por completo o brônquio. O ingurgitamento dos vasos superficiais é comum e pode resultar em hemoptise. A maioria dos tumores endobrônquicos é carcinoma broncogênico, mas outras neoplasias como as de células renais, mama, tireoide, cólon e melanoma também podem metastizar para as vias respiratórias.

A obstrução das vias respiratórias de origem não maligna pode resultar de doença extrínseca, conforme já citado, ou de uma doença confinada na própria via aérea. Condições inflamatórias, incluindo amiloidose, granulomatose de Wegener e policondrite recidivante, podem causar obstrução endoluminal significativa. Causas infecciosas de obstrução das vias respiratórias de origem não maligna incluem tuberculose, doenças fúngicas, como aspergilose e papilomatose causada por vírus do papiloma humano. O tecido de granulação resultante dos tubos endotraqueais ou de traqueostomia e stents das vias respiratórias também aumenta a prevalência como uma forma de obstrução iatrogênica das vias respiratórias.

Nomenclatura para os brônquios periféricos

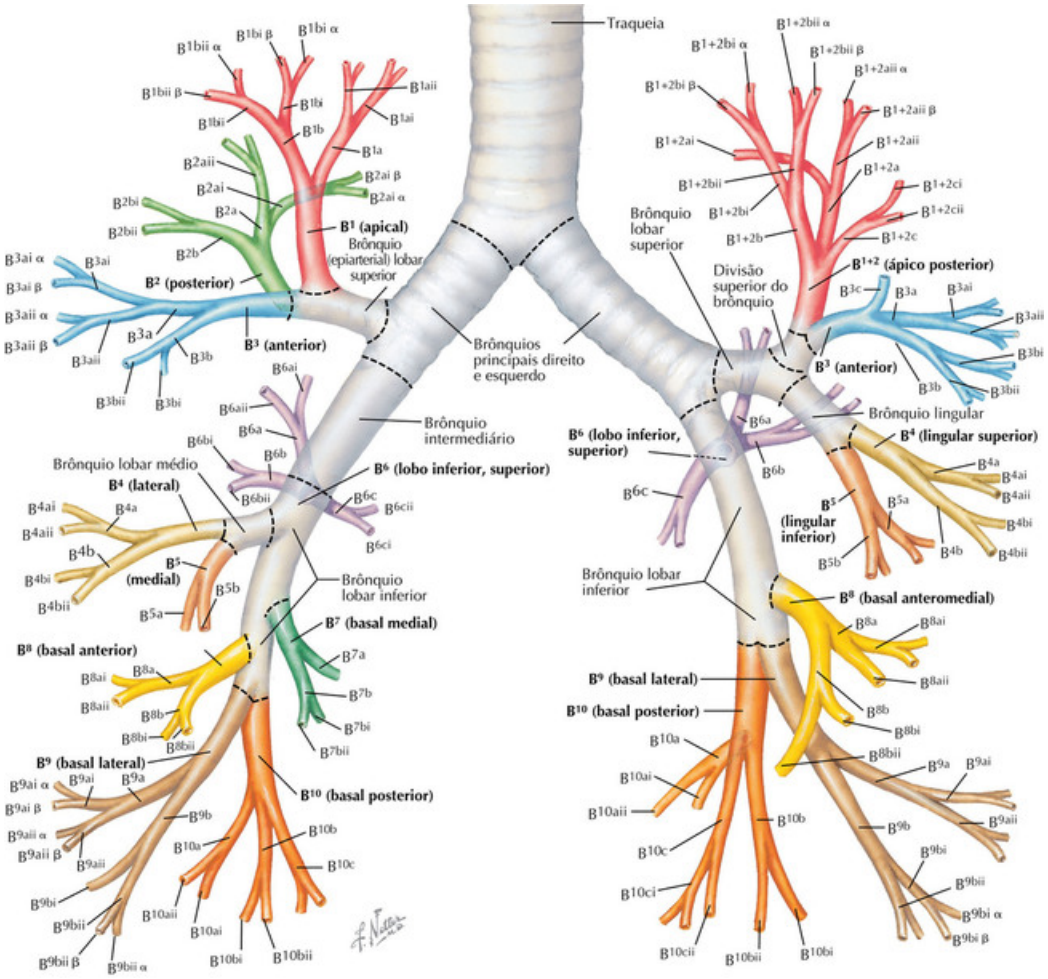


FIGURA 3-23

Em geral, dois sistemas de nomenclatura são usados para se identificar a anatomia segmentar dos pulmões: um deles, proposto por Boyden, utiliza ordenação numérica, enquanto o outro, sugerido por Jackson e Huber, nomeia os brônquios. É recomendável familiarizar-se com ambos os sistemas.

Há dez segmentos no pulmão direito e nove no esquerdo (Figs. 1-14 e 1-15). As subdivisões da árvore brônquica correspondem aos segmentos anatômicos e são nomeadas de acordo com eles. Os brônquios terciários foram considerados por Jackson e Huber como ramos finais, mas o advento do broncoscópio flexível levou Ikeda a introduzir uma nomenclatura adicional para a quarta, a quinta e a sexta divisões, porque agora estas podem ser visualizadas. Um sistema numérico prático é adotado para os brônquios segmentares, que são numerados de 1 a 10 de cada lado e

identificados pela letra maiúscula B para o brônquio. Esta pode ser prefixada por uma letra maiúscula R para direita e L para esquerda, de tal modo que RB^3 identifica brônquio do segmento anterior no lobo superior direito. O segmento ápico-posterior do lobo superior esquerdo é LB^{1+2}, enquanto o segmento da base anteromedial do mesmo lado torna-se LB^8, pois cada um desses segmentos emparelhados é fornecido por um único brônquio terciário. Com raras exceções, não há uma designação LB^7.

O brônquio subsegmentar ou de quarta ordem está indicado pela letra minúscula a para posterior e b para anterior. A letra c também pode ser usada quando necessário para brônquio adicional. O brônquio de quinta ordem é designado pelos numerais romanos i (posterior) e ii (anterior). Finalmente, aqueles que estão no nível da sexta ordem de divisão são caracterizados por α e β. É frequente haver variações endobronquiais da anatomia normal, com maior incidência nas vias respiratórias periféricas.

Broncoscopia rígida

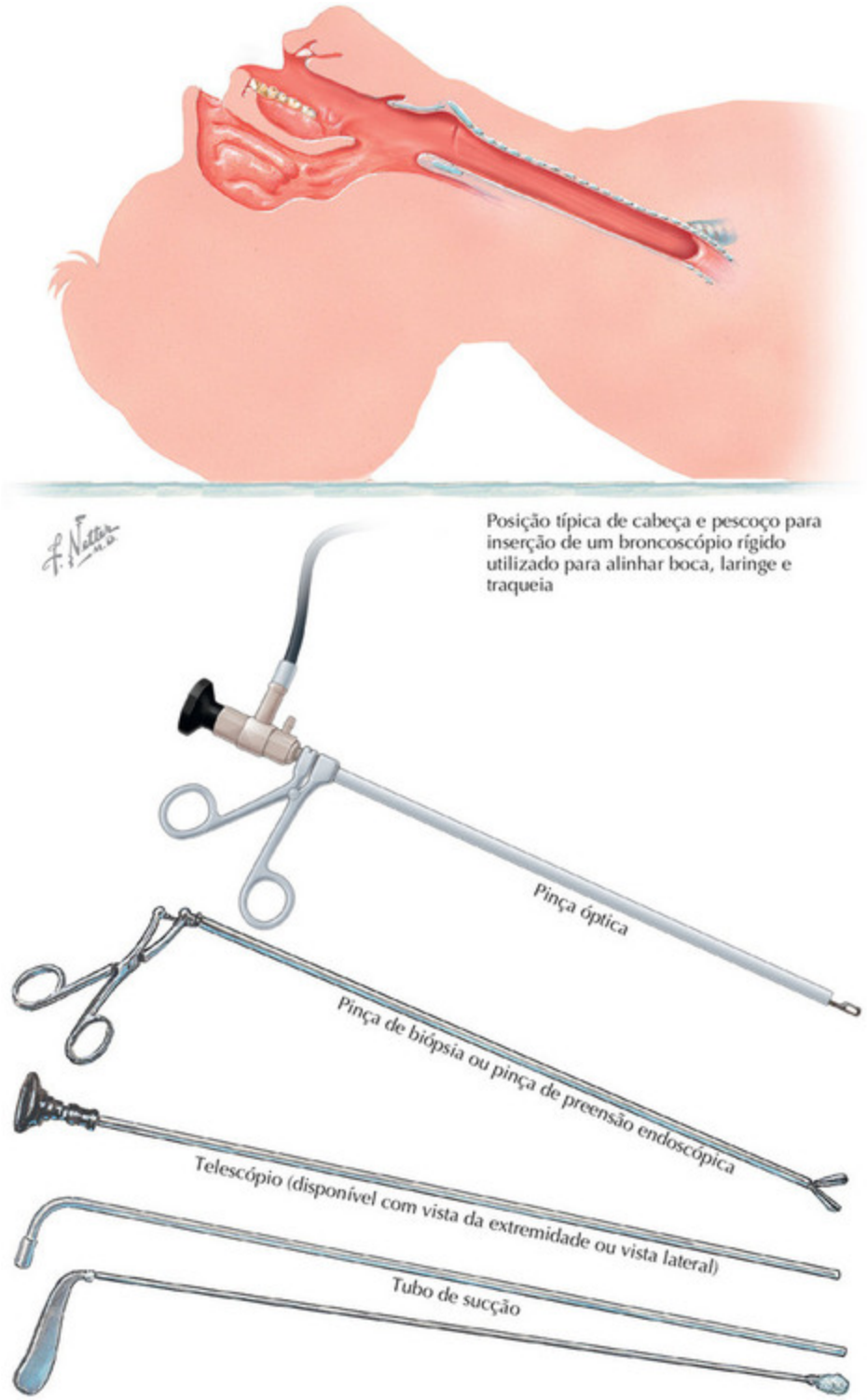


FIGURA 3-24

Em 1897, Gustav Killian tornou público seu êxito na remoção de um osso de porco do brônquio fonte direito com o uso de um esofagoscópio

rígido e de uma fonte de luz externa. Killian passou a lecionar em todo o mundo, dando início à era da broncoscopia moderna. Chevalier Jackson aperfeiçoou a técnica de broncoscopia rígida como hoje é conhecida. Grande parte da experiência atual em endoscopia se baseia em seus métodos originais ou em algumas modificações destes.

Embora o uso do broncoscópio flexível tenha substituído amplamente o broncoscópio rígido para fins de diagnóstico, a broncoscopia rígida continua a ser uma ferramenta terapêutica indispensável. O broncoscópio rígido carece da capacidade de manobra do broncoscópio flexível, mas é capaz de fornecer uma via aérea para oxigenação e ventilação, possibilitando a passagem de cateteres de sucção de grande diâmetro, assim como de várias outras ferramentas, como grandes pinças e lasers. Os stents de silicone das vias respiratórias só podem ser colocados com o auxílio de um broncoscópio rígido, e o próprio broncoscópio pode ser utilizado para remover tumores que estejam invadindo as vias respiratórias. Como o broncoscópio flexível é facilmente passado através do cilindro rígido, ambos os métodos de visualização das vias respiratórias devem ser considerados complementares.

Instrumentos

Basicamente, o broncoscópio é um tubo de aço aberto. Alguns broncoscópios rígidos têm uma fonte de iluminação proximal ou distal, enquanto outros utilizam um telescópio óptico. O diâmetro externo de um broncoscópio rígido adulto varia de 9 a 14mm e, em geral, tem 40cm de comprimento. Há uma extremidade chanfrada distal para permitir a elevação da epiglote e uma inserção mais segura através das pregas vocais. O diâmetro do broncoscópio utilizado depende do tamanho do paciente e do grau de obstrução das vias respiratórias. Fenestrações estão presentes no terço distal do broncoscópio para permitir ventilação pulmonar contralateral quando o broncoscópio é inserido em um brônquio fonte. Uma variedade de instrumentos, como cateteres de sucção e pinças de biópsia, deve estar disponível para utilização.

Procedimento

Em geral, a broncoscopia rígida é realizada em centro cirúrgico, sob anestesia geral administrada por meio de técnicas inalatória ou intravenosa total.

O posicionamento correto da cabeça é importante para conduzir a boca, a laringe e a traqueia de forma alinhada. Normalmente, a cabeça é estendida e, por vezes, desce posteriormente, a fim de facilitar esse alinhamento. Dessa forma, às vezes é difícil intubar com o broncoscópio rígido pacientes com instabilidade da coluna cervical ou com espondilite anquilosante. As dentaduras devem ser removidas, e os dentes superiores devem ser protegidos, visando evitar a alavancagem contra eles.

O broncoscópio é introduzido suavemente com uma mão, enquanto a outra mantém a boca aberta e a cabeça posicionada. O broncoscópio é passado sobre a base da língua, e sua ponta é usada para levantar a epiglote anteriormente. Em seguida, é possível visualizer as pregas ariepiglóticas, aritenoides e as pregas vocais. Nesse ponto, o broncoscópio é rotacionado no sentido horário em 90 graus. A prega vocal esquerda torna-se centralizada no campo visual, e a ponta do broncoscópio é conduzida entre as duas pregas. Com a progressão suave e a contínua rotação no sentido horário, o broncoscópio passará para dentro da traqueia. Em nenhum momento a passagem deve ser forçada; se houver dificuldade, pode ser necessário recorrer a um broncoscópio de tamanho menor. Então, a ventilação tem início, e a inspeção da árvore brônquica continua sob visão direta.

Para examinar as vias respiratórias do lado esquerdo, a cabeça é girada para a direita; para o exame das vias respiratórias do lado direito, a cabeça é girada para a esquerda. O uso de telescópio de visão oblíqua ou lateral é útil para a visualização completa dos lóbulos superiores, embora essa técnica tenha sido amplamente substituída pela passagem do broncoscópio flexível através do broncoscópio rígido.

A retirada do broncoscópio requer cuidado semelhante ao utilizado durante a inserção. Se o paciente permanecer anestesiado, é possível colocar um tubo endotraqueal ou uma máscara laríngea das vias respiratórias antes de os efeitos da anestesia serem revertidos.

Ultrassonografia endobrônquica

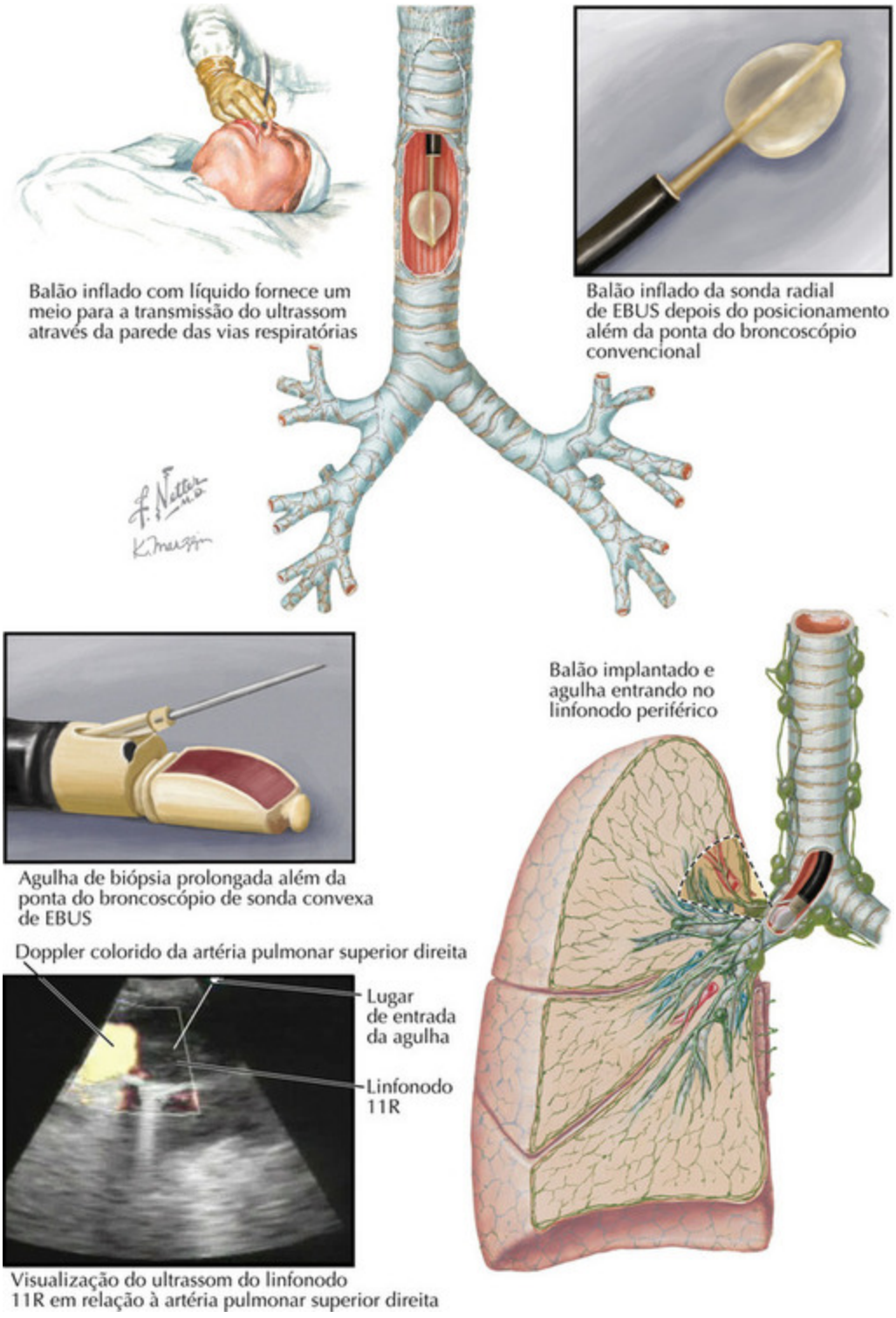


FIGURA 3-25

A ultrassonografia endobrônquica (EBUS) teve maior impacto no campo da broncoscopia com o advento do broncoscópio flexível, em 1967. A

ultrassonografia das vias respiratórias evoluiu da ultrassonografia endoscópica (EUS). Os transdutores devem ser pequenos o suficiente para passar para o interior da via aérea (ou através do canal de trabalho do broncoscópio) sem obstruir as vias respiratórias, e também realizar o "acoplamento" à parede das vias respiratórias, porque o ar é um potente refletor das ondas de ultrassom.

Os primeiros estudos que investigaram a EBUS utilizavam um transdutor de sonda radial de 20MHz. Essa sonda de frequência relativamente alta permite excelente visualização das camadas das paredes das vias respiratórias e tem demonstrado mais sensibilidade do que a tomografia computadorizada do tórax para a determinação de invasão *versus* compressão das vias respiratórias causada por tumor. A sonda radial da EBUS também aumenta significativamente o rendimento da aspiração com agulha transbrônquica (TBNA). Infelizmente, a realização da EBUS-TBNA de sonda radial não é uma técnica de amostragem em tempo real. A sonda da EBUS é inserida através do canal de trabalho do broncoscópio, os linfonodos alvo são identificados, a sonda da EBUS é retirada e, então, a TBNA é realizada da forma padrão.

A EBUS de sonda radial também tem sido utilizada para identificar nódulos periféricos. Em geral, o rendimento diagnóstico para amostragem broncoscópica de nódulos periféricos com tamanho inferior a 3cm é muito pobre (25%-70%). A EBUS de sonda radial aumenta o rendimento de amostragem de nódulos periféricos, especialmente quando combinada com broncoscopia por navegação eletromagnética, na ordem de 90%. As características ultrassonográficas da EBUS periférica também têm sido mostradas para estabelecer correlação com eventuais resultados patológicos.

Mais recentemente, desenvolveu-se um broncoscópio de EBUS de sonda convexa de 7,5MHz. A principal vantagem desse aparelho é a visualização em tempo real da agulha entrando no linfonodo. O Doppler colorido também pode ser usado com a finalidade de identificar estruturas vasculares.

A EBUS-TBNA de sonda convexa tornou-se a técnica de escolha para o estadiamento do câncer de pulmão. Considerando que a EBUS-TBNA pode chegar a quase todas as estações de linfonodos, outros procedimentos, como a mediastinoscopia e a aspiração por agulha fina guiada por EUS, são mais

limitados. As características do desempenho (sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo) são praticamente equivalentes para procedimentos mais invasivos, como a mediastinoscopia. Em muitos centros, a EBUS-TBNA tem substituído a mediastinoscopia como o procedimento inicial para a avaliação de linfadenopatia mediastinal e hilar. É importante compreender, contudo, que um procedimento de EBUS-TBNA não diagnóstico não equivale a um resultado negativo. Isso porque a taxa de falso-negativo para a EBUS-TBNA pode ser tão alta quanto 14%, e todos os resultados não diagnósticos da EBUS-TBNA requerem amostragem cirúrgica adequada ou acompanhamento clínico.

A EBUS-TBNA também é extremamente útil para o diagnóstico de linfoma e sarcoidose. É necessário reunir um conjunto de habilidades antes de se realizar a EBUS-TBNA. Também se deve ter um conhecimento profundo de anatomia extrabronquial, incluindo a localização das várias estações de linfonodos e vasos sanguíneos, bem como suas relações entre si. O conhecimento da anatomia endobronquial também é essencial, mostrando-se necessário ainda avaliar as diferenças técnicas do próprio broncoscópio. Ao contrário dos broncoscópios padrão, que têm uma visão zero grau (ou seja, olhando para frente), o broncoscópio de EBUS de sonda convexa tem uma visão oblíqua de 30 graus, o que impede a visualização da sonda do ultrassom. No entanto, é necessário avaliar sua presença de modo a evitar lesões nas pregas vocais e das vias respiratórias distais. O sistema de agulha também é novo, e é importante rever sua utilização com a equipe de apoio antes de realizar o procedimento em um paciente. O operador também precisa compreender a funcionalidade dos controles (a chamada Knobologia, ou princípios simples de operação) do processador do ultrassom e ser capaz de, no mínimo, ajustar a profundidade, o contraste e o ganho mínimo.

Mediastinostomia e mediastinoscopia

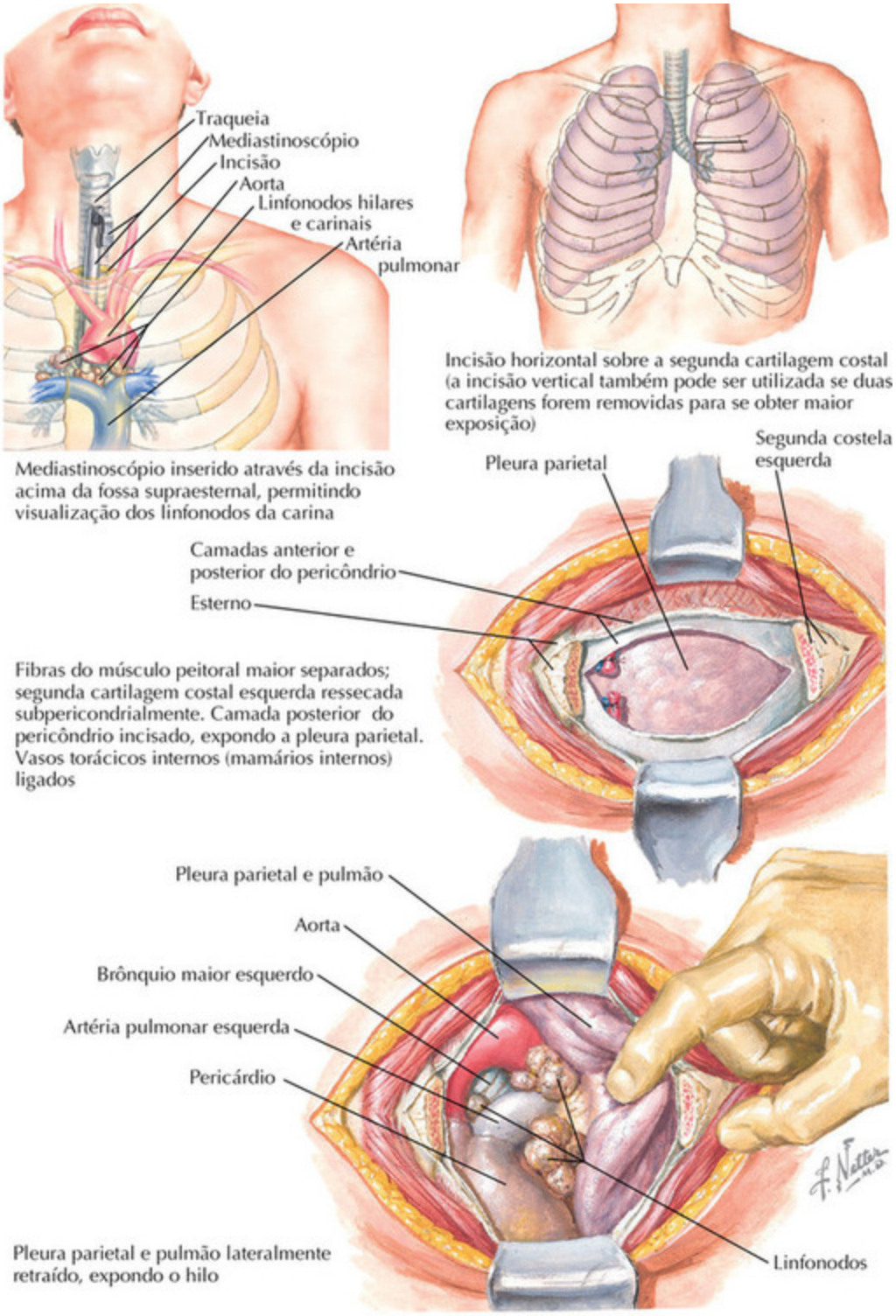


FIGURA 3-26

A ressecção cirúrgica completa é o tratamento curativo chave para o carcinoma broncogênico em estágio inicial. Para ser eficaz, a ressecção

deve ser realizada em circunstâncias adequadas: não só o paciente deve ser capaz de tolerar a operação necessária, como também se faz necessário que o câncer seja bem localizado, para que se proceda à remoção cirúrgica completa. Raramente a ressecção radical decorrente de metástase para os linfonodos mediastinais é curativa. Por essa razão, é essencial realizar o estadiamento linfonodal do mediastino. A mediastinoscopia cervical e a mediastinostomia anterior esquerda continuam a ser padrão ouro para a amostragem de linfonodos mediastinais. Esses procedimentos também podem auxiliar no diagnóstico de linfoma, sarcoidose e outras doenças que afetam o mediastino.

O estadiamento na conduta do carcinoma pulmonar

Hoje, os especialistas em tórax selecionam os pacientes para realizar cirurgia em casos de câncer de pulmão pela avaliação de certos fatores distintivos relacionados com tumor primário e suas metástases linfática e hematogênica. Nos últimos anos, desenvolveu-se um efetivo e significativo sistema controlador internacional para o estadiamento do câncer de pulmão (Fig. 4-49). Linfonodos aumentados ou hipermetabólicos na tomografia computadorizada ou na tomografia por emissão de pósitrons, respectivamente, correm o risco de abrigar câncer metastático e exigir a obtenção de tecido para um estadiamento patológico definitivo.

Avaliação cirúrgica do sistema linfático regional

A investigação cirúrgica da drenagem linfática do pulmão é de particular interesse (Figs. 1-30 e 1-31) no que se refere à coleta de dados para o estadiamento clínico antes de uma ressecção pulmonar. O sistema de drenagem linfática fornece rotas previsíveis distintas ou vias para a propagação de doenças malignas a partir de cada lóbulo do pulmão para o hilo, para o mediastino e para a base do pescoço. Geralmente realizada sob anestesia geral, a mediastinoscopia envolve uma incisão de pele cervical baixa supraesternal horizontal para expor a parte cervical inferior da

traqueia. Através desta, os linfonodos cervicais centrais e supraclaviculares medialmente localizados podem ser visualizados e biopsiados. O cirurgião também pode expor e dissecar digitalmente o espaço pré-traqueal. Muitas informações podem ser adquiridas através da palpação inicial do trato avaliado. Em geral, a presença e a localização de linfonodos aumentados, bem como o tamanho, a fixação e a relação com as estruturas vizinhas, podem ter melhor sucesso em sua identificação dessa maneira. Após o trato pré-traqueal ter sido totalmente avaliado pela exploração digital preliminar, o mediastinoscópio é introduzido para facilitar a visualização direta e a biópsia de tecido linfonodal. Embora a mediastinoscopia envolva algum risco de sangramento, a informação obtida pode evitar a realização de toracotomia quando a ressecção com potencial de cura não seja claramente viável.

O debate continua sobre as indicações para uma mediastinoscopia e como interpretar e utilizar as informações obtidas. A maioria dos médicos concorda que os pacientes com câncer em estágio clínico I claramente ressecável não obtêm benefícios com o exame. Praticamente todos concordam que metástases nos linfonodos mediastinais contralaterais ou metástases fixadas a estruturas adjacentes não são ressecáveis. Menos certa é a interpretação de metástases linfonodais ipsilaterais, livremente móveis e intracapsulares, que podem ser incluídas em um esvaziamento radical dos linfonodos mediastinais no momento da toracotomia e da ressecção pulmonar. Além disso, o nível atual de conhecimento define metástase em linfonodo mediastinal como estágio III da doença e, mesmo quando se realiza ressecção radical, menos de 10% dos pacientes terão sobrevida de longo prazo. A maioria dos oncologistas torácicos vê uma doença em estágio III como um processo sistêmico que requer a combinação de uma modalidade de terapia, geralmente sem cirurgia, a fim de melhorar a sobrevida.

A mediastinoscopia não deve ser realizada se houver linfadenomegalia cervical clinicamente palpável ou linfadenopatia na região dos escalenos. A biópsia cirúrgica direta desses linfonodos pode ser realizada sob risco mínimo e, na presença de malignidade, a inoperabilidade é confirmada. A biópsia dos linfonodos escalenos não deve ser realizada em pacientes com carcinoma broncogênico quando os linfonodos não são palpáveis. Além disso, para neoplasia no lobo superior esquerdo, a mediastinoscopia cervical

frequentemente é menos definitiva em excluir doença N2 e estabelecer a operabilidade do que nos casos de tumores no lobo inferior esquerdo e no lado direito.

Para lesões no lobo superior esquerdo, a mediastinostomia extrapleural anterior esquerda desenvolvida por Chamberlain revelou-se mais útil. Em geral, realiza-se mediastinostomia anterior através de uma incisão horizontal ao longo da segunda cartilagem costal anterior. O cirurgião expõe os linfonodos mediastinais que recobrem artéria pulmonar esquerda, nervo frênico e espaço subaórtico e, assim, pode facilmente realizar uma biópsia. Recentemente, foram desenvolvidos alguns meios alternativos de amostragem dos linfonodos mediastinais, incluindo linfadenectomia mediastinoscópica videoassistida (VAMLA) e ultrassonografia endobrônquica com punção por agulha transbrônquica (EBUS-TBNA). A VAMLA permite a ressecção complete, bem como a remoção de estações linfonodais pertinentes. Embora a EBUS-TBNA venha ganhando popularidade, não se tem mostrado tão eficaz como a mediastinoscopia no estadiamento mediastinal de rotina.

OceanofPDF.com

SEÇÃO 4

Doenças e patologia

Deformidades congênitas da caixa torácica

Pectus excavatum

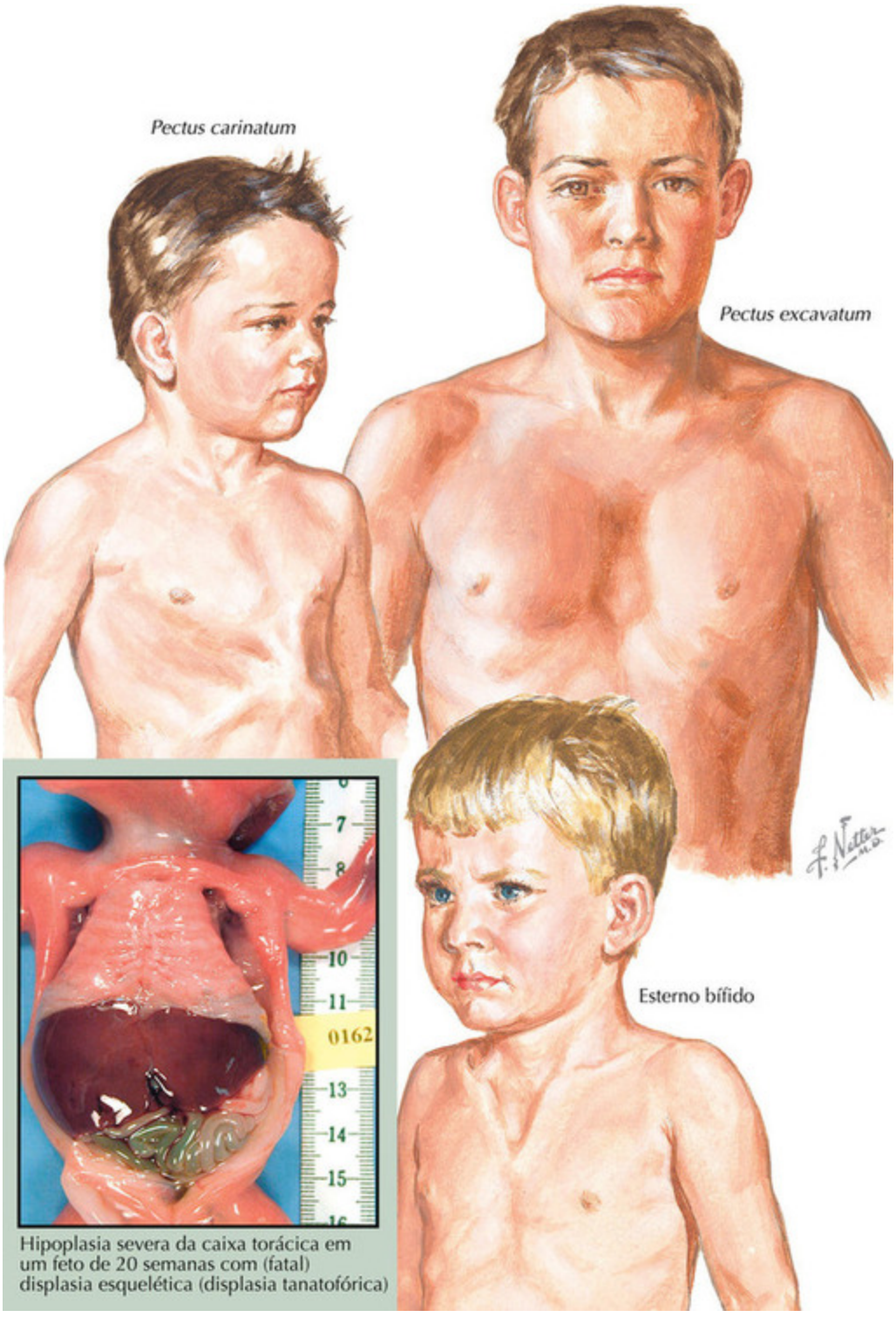


FIGURA 4-1

O *Pectus excavatum* também é chamado de “peito de sapateiro” ou “peito escavado”. Trata-se de uma deformidade da parede torácica anterior

caracterizada pela depressão do esterno inferior e das cartilagens adjacentes. O ponto mais baixo da depressão se dá na junção do processo xifoide e do corpo do esterno. Essa peculiaridade é hereditária e pode coexistir com outras malformações musculoesqueléticas, como o pé torto, a sindactilia e a síndrome de Klippel-Feil. A causa do peito de sapateiro permanece obscura. Um tendão central encurtado e desequilíbrio muscular do diafragma já foram relacionados como causas. Atualmente, a maioria dos estudiosos atribui essa deformidade a um crescimento desequilibrado nas regiões costocondrais.

Os sintomas são bastante incomuns. Entretanto, uma criança com uma deformidade óbvia pode experimentar efeitos psicológicos lamentáveis. Em geral, o peito de sapateiro é associado a distúrbios posturais, como deslocamento do pescoço e dos ombros para frente, cifose torácica superior e abdome protuberante. Sopros cardíacos funcionais e arritmias cardíacas benignas são frequentemente observados nesses indivíduos, e o eletrocardiograma pode revelar desvio do eixo elétrico para a direita devido ao deslocamento do coração. Em pacientes mais velhos, pode haver incidência considerável de bronquite crônica e bronquiectasia.

A depressão do esterno começa tipicamente na junção do manúbrio e do corpo. O processo xifoide pode apresentar-se bífido, torcido ou lateralmente deslocado. As cartilagens costais são anguladas internamente, começando pela segunda ou terceira e estendendo-se caudalmente para envolver as demais. De maneira geral, o defeito tende a ser simétrico, mas um dos lados pode estar mais deprimido do que o outro, de modo que o esterno se desvia a partir da linha média. É possível obter uma estimativa do volume da cavidade por meio do preenchimento da depressão com água enquanto o paciente se encontra em decúbito dorsal. Radiografias padrão revelam o coração deslocado para o lado esquerdo, e incidências laterais demonstram o deslocamento posterior do corpo do esterno.

Nos pacientes que são sintomáticos ou que demonstram significativa progressão do *pectus excavatum*, a deformidade deve ser corrigida através de cirurgia. Uma vez que a maior parte das operações é realizada com finalidade estética, os resultados são melhores quando a cirurgia é feita na faixa etária de 3 a 7 anos. A correção cirúrgica consiste na excisão das cartilagens costais hipertrofiadas de ambos os lados, osteotomia do esterno na junção manubrioesternal na fixação interna de pinos ou hastes, os quais

são removidos posteriormente. A fixação com o uso de um suporte de metal ou fio é necessária nos pacientes mais velhos, de modo a prevenir a recorrência da deformidade, que pode ocorrer em algum grau, independentemente da correção inicial.

Pectus carinatum

Também conhecido como “peito de pombo”, “peito de galinha” ou “tórax em quilha”, essa deformidade é uma protrusão da parede torácica anterior que não está relacionada com o *pectus excavatum* e ocorre com frequência – cerca de uma em cada dez pessoas. São reconhecidos dois tipos principais nesse distúrbio: (1) protrusão condromanubrial, em que a protuberância se situa, no grau máximo, na região xifoide, e o corpo esternal está direcionado posteriormente, de modo que um remodelamento ósseo secundário é evidente; e (2) protrusão condroesternal, na qual a principal proeminência se situa nas proximidades do corpo do esterno. A patogênese é tão conhecida quanto a do *pectus excavatum*, porém a teoria de que há um desequilíbrio, ou crescimento excessivo, das cartilagens nesse processo faz sentido. Embora algumas deficiências cardíacas e pulmonares funcionais já tenham sido observadas nesses casos, o motivo principal para a realização de correção cirúrgica é cosmético. Caso a deformidade seja discreta, não é necessário tratá-la. Quando uma cirurgia se faz necessária, o procedimento deve ser adaptado para a deformidade em particular, levando-se em conta as circunstâncias da vida do paciente. Quando a deformidade causa constrangimento, o procedimento cirúrgico foca tanto em conseguir melhora física quanto no aspecto psicológico.

Esterno bífido

Pode ocorrer falha na fusão das bandas do esterno, criando um defeito na parede torácica anterior. A separação do esterno pode ser completa ou incompleta, associada ou não a uma ectopia cardíaca. Quando o defeito é incompleto, a correção cirúrgica da anormalidade pode ser bem-sucedida. Caso o reparo não possa ser realizado por aproximação primária dos segmentos esternais, uma prótese ou um autotransplante de cartilagem podem ser utilizados.

Outras deformidades da parede torácica observadas ocasionalmente incluem costelas cervicais (com ou sem compressão do plexo e da artéria subclávia), ausência parcial de costelas, costelas supranumerárias e distrofia torácico-pélvico-falangeana.

Distúrbios esqueléticos associados à dificuldade respiratória neonatal

A dificuldade respiratória pode resultar de um crescimento anormal dos pulmões causado pelo crescimento limitado das costelas, como os que acontecem nas osteocondrodisplasias (p. ex., distrofia asfixiante, nanismo tanatofórico, obstrução das vias aéreas superiores [displasias diastrófica]) ou desenvolvimento anormal dos ossos, cartilagens ou colágeno, gerando uma caixa torácica menor ou anormal (hipofosfatasia, acondrogenia, osteogênese imperfeita).

Cifoescoliose

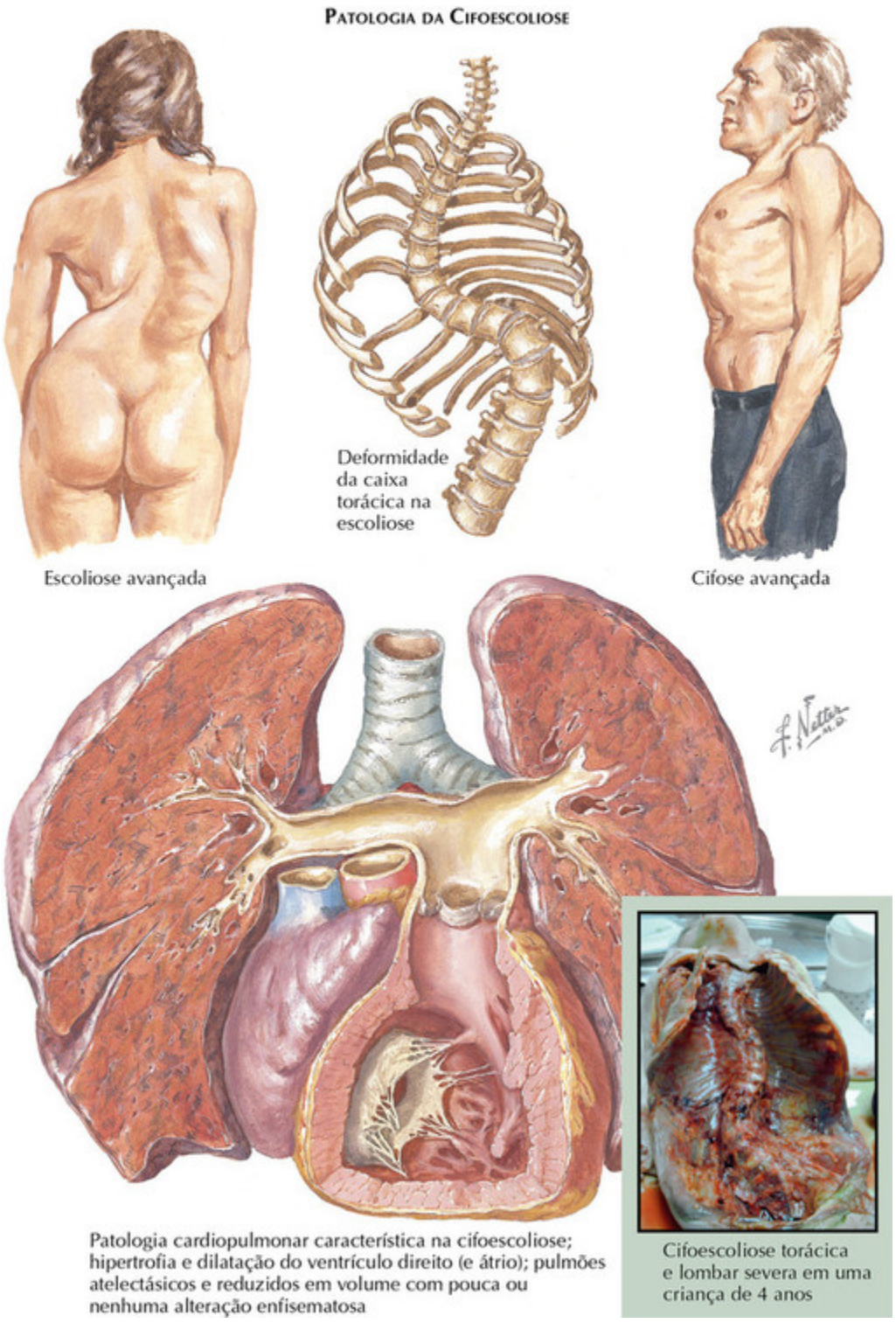


FIGURA 4-2

A cifoescoliose tem sido reconhecida há muito tempo como causa de insuficiência cardiorrespiratória. Entretanto, apenas mais recentemente a

combinação do quadro clínico, das avaliações fisiológicas e das observações anatômicas durante a autópsia conferiu clareza à história natural do distúrbio cardiorrespiratório.

A menos que haja uma doença pulmonar independente, como bronquite ou um enfisema, somente os pacientes com deformidades espinhais severas são candidatos ao desenvolvimento de insuficiência cardiorrespiratória. Indivíduos com deformidades discretas são geralmente assintomáticos. Do contrário, aqueles com graus severos de deformidade, particularmente se já ocorreu uma diminuição considerável em sua altura, apresentam restrições em suas atividades, devido ao desenvolvimento de dispneia durante o esforço. Eles são mais suscetíveis ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca caso ocorra uma infecção respiratória no trato superior. Do ponto de vista da incapacidade gerada e da probabilidade de insuficiência cardiorrespiratória, a natureza da deformidade (isto é, cifose, escoliose, ou ambas) é insignificante quando comparada à severidade da deformidade e com a diminuição da altura do indivíduo.

Uma das possibilidades de classificação disponíveis para indivíduos com cifoescoliose se baseia no volume dos pulmões. Quanto mais próximos do normal estiverem a capacidade total, a capacidade vital e o volume corrente do pulmão, maior será a tendência de o indivíduo permanecer assintomático. Nos pacientes com redução severa em seus volumes pulmonares, há uma grande chance de desenvolvimento de *cor pulmonale*.

Estimativas sobre o esforço respiratório utilizando intervalos de pressão e volume demonstram uma carga de trabalho excessiva (e gasto energético), atribuível a uma limitação severa da distendibilidade da parede torácica, a qual gera acentuada redução da complacência pulmonar. O indivíduo, então, adota, como consequência do alto custo para respirar, um padrão de respiração rápido e superficial. Apesar de esse padrão ser econômico em termos de esforço e energia necessários, sacrifica a ventilação alveolar em benefício de uma ventilação em espaço morto. A hipoventilação alveolar resultante leva a hipoxemia arterial, hipercapnia e acidose respiratória por meio da ocorrência de uma hiperventilação das vias aéreas e hipoventilação dos alvéolos. Por conseguinte, enquanto indivíduos com cifoescoliose assintomática frequentemente apresentam níveis de gases sanguíneos arteriais dentro do padrão, aqueles com cifoescoliose severa costumam apresentar cianose e possuem não somente hipoxemia arterial, como

também hipercapnia. Entre esses dois extremos, alocam-se os pacientes que ficam sem fôlego durante o esforço e que apresentam uma gasometria que beira a iminência de hipoxemia e de hipercapnia importantes. Eles facilmente entram em estado de insuficiência cardiorrespiratória devido a um ataque de bronquite ou pneumonia.

Em pessoas assintomáticas, a pressão arterial pulmonar é normal durante o repouso e aumenta para níveis clinicamente insignificantes durante o exercício. Em contrapartida, a pressão arterial pulmonar nos pacientes com cifoescoliose severa não somente pode ser alta durante o repouso, como também aumenta precipitadamente durante a prática de exercícios moderados. A base para a ocorrência dessa hipertensão pulmonar é geralmente dupla: (1) um leito vascular pulmonar restrito causado pela compressão e por efeitos distorsivos da deformidade nos pulmões e na vascularização pulmonar e (2) os efeitos pressurizantes da hipóxia. Esses dois efeitos são mais acentuados durante a prática de exercícios, devido ao aumento no fluxo sanguíneo pulmonar para dentro do leito vascular restrito e pela vasoconstrição pulmonar gerada pela hipoxemia induzida pelo exercício. Na autópsia, os pacientes apresentam aumento de volume do ventrículo direito. Durante uma infecção do trato respiratório superior, os efeitos pressurizantes da hipoxemia arterial podem ser suficientemente severos para aumentar a pressão arterial a níveis muito elevados, de modo a ocasionar uma insuficiência ventricular direita.

Nos pacientes em que a hipoventilação alveolar crônica causou hipertensão pulmonar contínua, a hipercapnia frequentemente acompanha hipoxemia arterial. A hipercapnia contribui para a hipertensão pulmonar por meio da acidose respiratória que causa, pois a acidose age sinergeticamente com a hipóxia, causando vasoconstrição pulmonar. Entretanto, a hipercapnia exerce seus efeitos predominantes no sistema nervoso central, e não no coração ou na circulação. Nos indivíduos com cifoescoliose que apresentam hipercapnia crônica, geralmente não há manifestação clínica da hipercapnia por si só. A resposta ventilatória ao dióxido de carbono inalado está deprimida quando comparada àquela de indivíduos assintomáticos ou que possuam cifoescoliose sem hipercapnia, refletindo a responsividade comprometida aos principais estímulos químicos da respiração. Em consequência, deposita-se maior confiança nos quimiorreceptores periféricos usados para o estímulo hipóxico. Porém, caso alguém com

cifoescoliose desenvolva uma hipercapnia aguda durante uma infecção do trato respiratório superior ou aumente significativamente o grau preexistente de hipercapnia, pode manifestar mudanças de personalidade, tornar-se não responsivo a estímulos convencionais e até mesmo entrar em coma. Acompanham essas alterações clínicas a vasodilatação cerebral, o edema cerebral e aumento na pressão do fluido cerebroespinal. O aumento na pressão intracraniana também pode ser grande a ponto de causar estrangulamento dos discos ópticos, simulando, assim, um tumor cerebral.

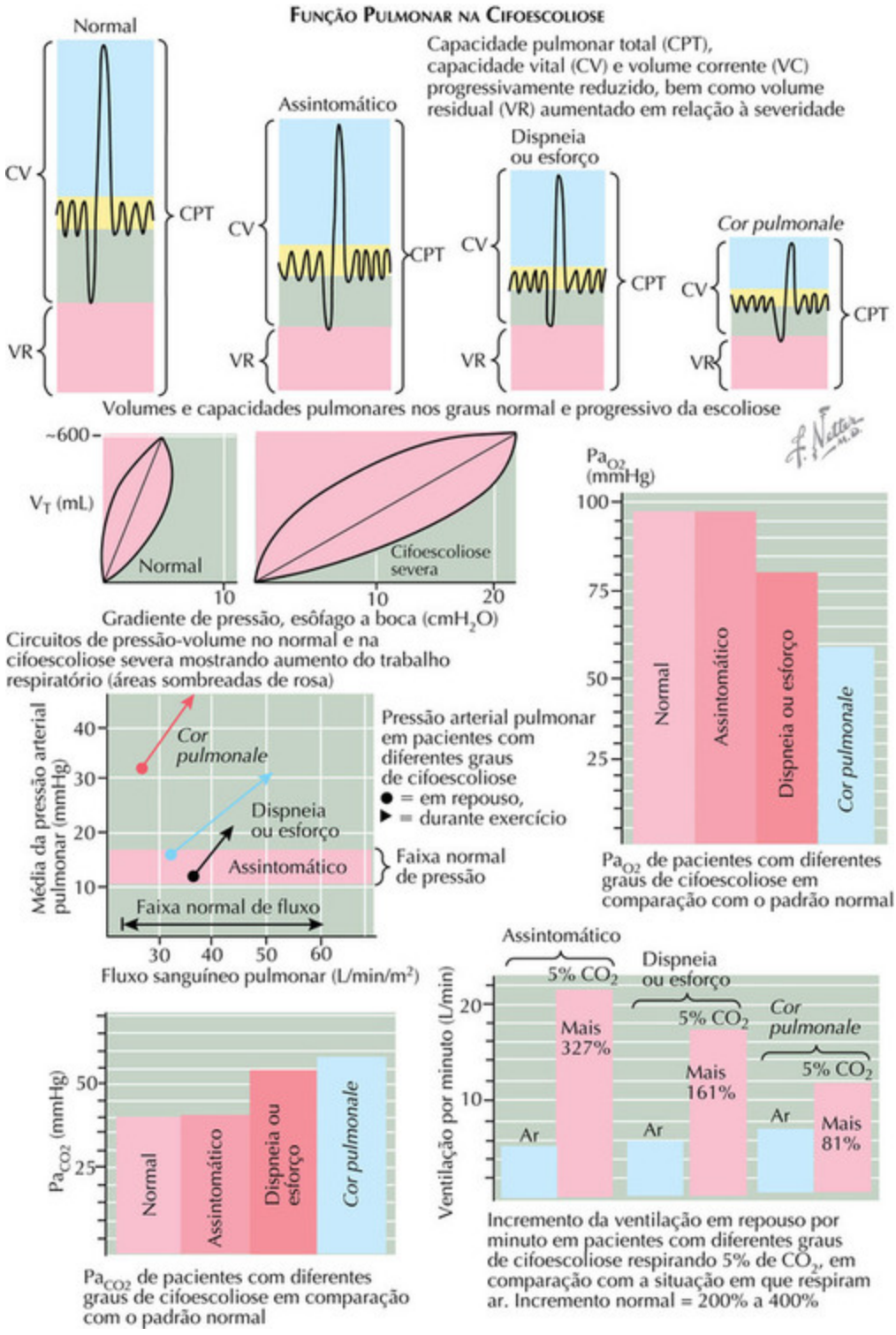


FIGURA 4-3

Todos os outros distúrbios na cifoescoliose sem complicações são fortemente acentuados pela doença pulmonar intrínseca. Portanto, o hábito

de fumar e a bronquite concomitante aumentam o risco de insuficiência respiratória nos indivíduos com cifoescoliose. Uma pneumonia pode ser desastrosa. A partir dessas observações, é possível reconstruir a patogênese da hipoventilação alveolar e do *cor pulmonale* nos indivíduos com cifoescoliose. A sequência começa com uma deformidade torácica severa, reduzindo a complacência da cavidade torácica e a expansão pulmonar. O esforço e o gasto energético da respiração são bastante aumentados. Para minimizar esse esforço, inconscientemente, o paciente adota um padrão de respiração rápido e superficial, resultando em hipoventilação alveolar crônica. Os pequenos pulmões encarcerados não somente contribuem para o esforço aumentado da respiração, como também limitam a capacidade e a distensibilidade do leito vascular pulmonar. Uma hipertensão arterial pulmonar é então causada pelo desequilíbrio entre a proporção dos níveis de fluxo sanguíneo pulmonar – os quais estão normais para o metabolismo do indivíduo – e do leito vascular restrito. Após a correção da hipoxemia arterial, policitemia, hipervolemia e aumento no débito cardíaco auxiliam na manutenção da hipertensão pulmonar. O resultado final da hipertensão pulmonar crônica é o aumento do ventrículo direito (*cor pulmonale*). Nessa situação, quaisquer mecanismos adicionais na hipertensão pulmonar, especialmente uma infecção do trato respiratório superior, podem gerar insuficiência cardíaca.

A hipercapnia acontece em paralelo com a hipoxemia arterial. Isso é geralmente bem tolerado, a menos que haja intensificação aguda da hipoventilação alveolar, de modo que a eliminação do dióxido de carbono seja mais prejudicada. O aumento agudo na PCO_2 arterial pode gerar grave comprometimento no sistema nervoso central, de modo a contribuir para hipertensão pulmonar e insuficiência ventricular direita.

O tratamento da insuficiência cardiorrespiratória é direcionado à reversão da sequência patogenética. Nessa emergência, geralmente precedida por uma infecção do trato respiratório superior, a ventilação assistida pode ser necessária, aplicada em conjunto com compostos levemente enriquecidos com oxigênio (≤25%-40%), a fim de se alcançarem níveis toleráveis de gases sanguíneos. A insensibilidade ventilatória do paciente hipercapneico crônico a um aumento na PCO_2 arterial, assim como sua dependência no estímulo hipóxico dos quimiorreceptores periféricos para uma grande parte

dos estímulos respiratórios, impõe a necessidade de cuidados contra a utilização excessiva de compostos com alta concentração de oxigênio. Depressores respiratórios também são danosos ao paciente, uma vez que fazem com que a respiração cesse por completo. Em geral, o emprego de antibióticos e a adoção de medidas de suporte são suficientes para que o paciente curse a crise gerada pela infecção respiratória aguda. O objetivo do tratamento é restaurar o paciente ao estado clínico anterior ao episódio agudo. Um indivíduo com cifoescoliose que estava dispneico durante um esforço antes de um episódio de insuficiência cardiorrespiratória pode retornar à condição prévia quando sua crise passar. Para muitos pacientes com cifoescoliose severa, hipoxemia arterial discreta e hipercapnia leve podem ser contínuas. Entretanto, é notável ver quão bem-sucedido um tratamento adequado pode ser na restauração do estado de saúde pré-crise.

Hérnia diafragmática congênita

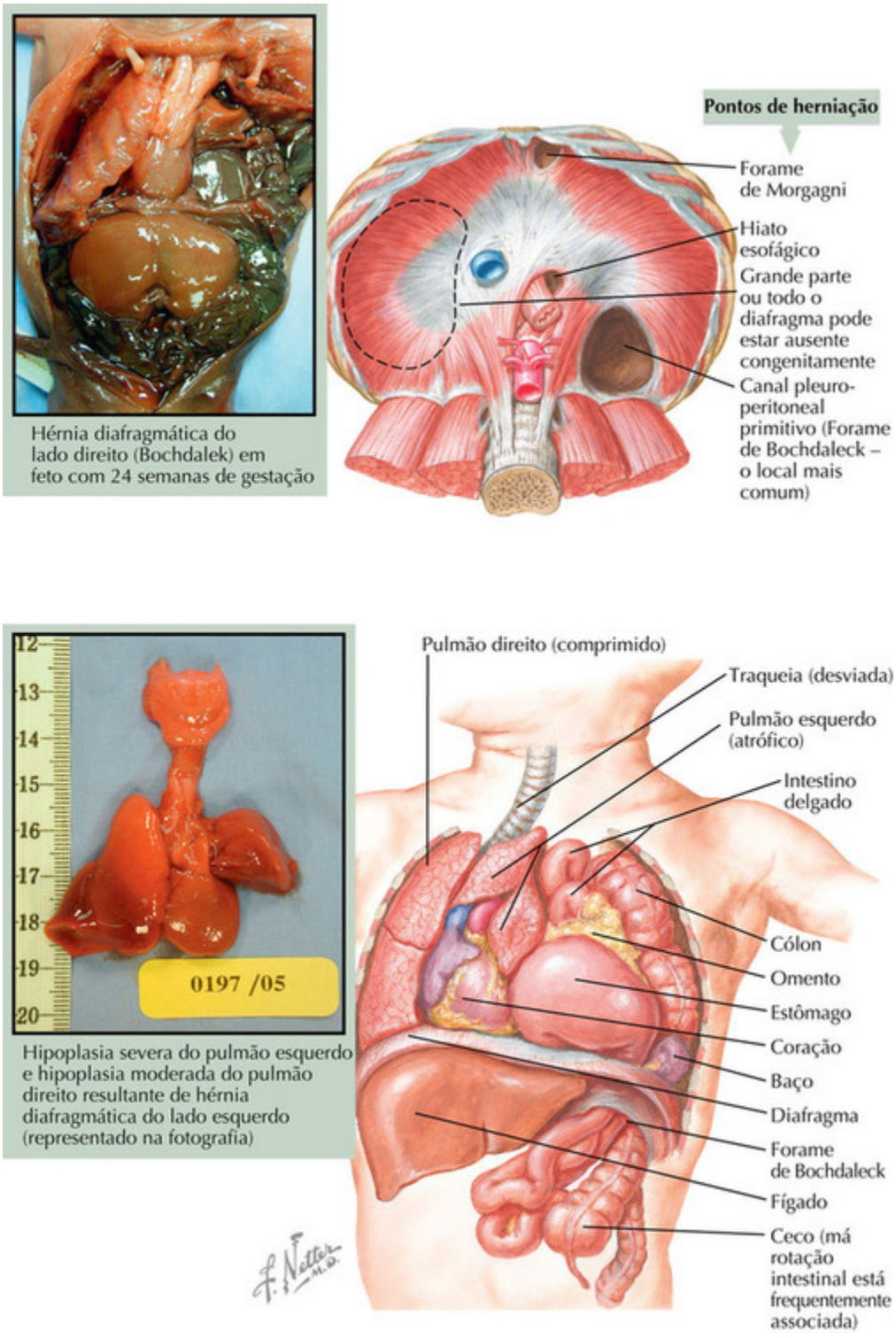


FIGURA 4-4

O diafragma é um septo que separa a cavidade torácica da cavidade abdominal. É uma estrutura em formato de domo que consiste em

elementos musculares e tendinosos com origem em porções costais, esternais e lombares. As porções esternais são duas bandas chatas que surgem a partir da parte posterior do corpo do esterno. Os elementos costais surgem a partir das seis costelas inferiores e se interdigitam com os músculos transversos do abdome. As porções lombares surgem a partir dos arcos costais lombares laterais e mediais.

Hérnias diafragmáticas congênitas verdadeiras (HDCVs) resultantes de defeitos na embriogênese acontecem através (1) do hiato pleuroperitoneal (forame de Bochdalek) sem um saco ao redor, (2) do domo do diafragma, (3) do forame de Morgagni, ou (4) a partir de um defeito causado pela ausência da metade esquerda do diafragma. Os dois tipos mais comuns de HDCVs são aqueles que ocorrem através do forame de Bochdalek e do forame de Morgagni. As hérnias do forame de Bochdalek constituem aproximadamente 90% das hérnias diafragmáticas nas crianças em geral. O lado esquerdo está envolvido em 85% dos casos, tendo 5% dos casos com envolvimento bilateral. Nos casos em que o lado esquerdo está envolvido, o estômago, porções dos intestinos delgado e grosso, o baço e o polo superior do rim podem ser herniados através do defeito na cavidade pleural e da ascensão livre ao ápice do tórax. No lado envolvido, o crescimento pulmonar acaba comprometido, porém pode haver hipoplasia da porção contralateral do órgão, uma vez que o deslocamento do mediastino em direção à porção sem envolvimento pode causar algum grau de compressão daquele pulmão também.

O momento de início e a severidade dos sintomas dependem do grau de hipoplasia pulmonar. Em casos severos, a criança apresenta dificuldade respiratória severa imediatamente após o nascimento, e sua ressuscitação é complexa.

O diagnóstico presumido pode ser realizado a partir da ocorrência de cianose e dispneia logo após o nascimento em crianças com os impulsos cardíacos apresentando localização anormal. Ademais, sons peristálticos podem ser auscultados no tórax e, ao mesmo tempo, o abdome encontra-se macio e com contorno escafoide. Atualmente, a maioria das crianças com HDCV será diagnosticada no pré-natal, por meio de ultrassonografia de rotina no segundo ou no terceiro trimestres da gestação. Após o nascimento, uma radiografia padrão do tórax demonstrará deslocamento do mediastino e uma alteração que ocupa espaço no lado acometido (p. ex., alças intestinais

ocupando o hemitórax esquerdo). O diagnóstico diferencial inclui outras causas de dificuldade respiratória neonatal, como eventração do diafragma, malformação adenomatoide cística do pulmão, teratomas mediastinais císticos e hidropneumotórax localizado. Hérnias que ocorrem no lado direito podem ser confundidas com colapso segmentar ou efusão pleural. Entretanto, a localização posterior da massa em projeção lateral e o deslocamento do coração podem ajudar no diagnóstico. O diagnóstico pode ser confirmado por meio de ultrassonografia, da posição do tubo nasogástrico ou por meio de um teste com contraste de bário.

Crianças que necessitam de ressuscitação após o nascimento devem ser intubadas. Sacos e máscaras de ressuscitação devem ser evitados para prevenir eventual distensão do intestino herniado mediada pelo gás, com consequente dificuldade respiratória. Pode-se inserir um tubo nasogástrico ligado à baixa sucção. Crianças com HDCV estão sob risco aumentado de pneumotórax, e isso pode ocorrer em ambos os pulmões, uma vez que os dois estão hipoplásicos. Previamente, já se assumiu que as crianças com HDCV requerem restauração pós-operatória imediata, na tentativa de remover o intestino do tórax e de fechar o defeito diafragmático que poderia levar à melhora nas trocas gasosas por meio da expansão do pulmão. Estudos demonstraram que um período de estabilização peroperatória reduz a mortalidade e a necessidade de oxigenação extracorpórea. A sobrevivência de crianças com HDCV é de aproximadamente 60%, e a mortalidade é causada por hipoplasia pulmonar, hipertensão pulmonar, ou ambos. Crianças com HDCV podem apresentar problemas no seguimento clínico e na reerniação, refluxo gastroesofágico, anormalidades no funcionamento dos pulmões e intolerância ao exercício mesmo na adolescência. Tentativas de se reparar a hérnia *in utero* não se mostraram promissoras. Outras intervenções pré-natais basearam-se na descoberta de que a obstrução da entrada normal de fluido nos pulmões fetais aumenta o volume dos pulmões, reduzindo as vísceras herniadas e acelerando o crescimento pulmonar em modelos experimentais. A oclusão temporária da traqueia foi obtida por meio da colocação de clipes e, mais recentemente, com a utilização de plugues com balões internos. Testes randomizados apropriadamente desenhados são necessários para se determinar em que proporção essas intervenções melhoram os resultados em longo prazo.

Defeitos congênitos na região parasternal anterior (espaço de Laney) podem resultar em uma hérnia do forame de Morgagni. Em geral, essas hérnias se situam no lado direito e, com mais frequência, envolvem fígado e omento. A hérnia deve ser diferenciada de um cisto pericárdico. Elas podem ser observadas como uma parte da pentalogia de Cantrell. Hérnias anteriores são geralmente assintomáticas no período neonatal, porém, quando, coincidentemente, são diagnosticadas em uma radiografia torácica, devem ser reparadas, uma vez que pode ocorrer estrangulamento dos órgãos abdominais.

Fístulas traqueoesofágicas e anomalias traqueais

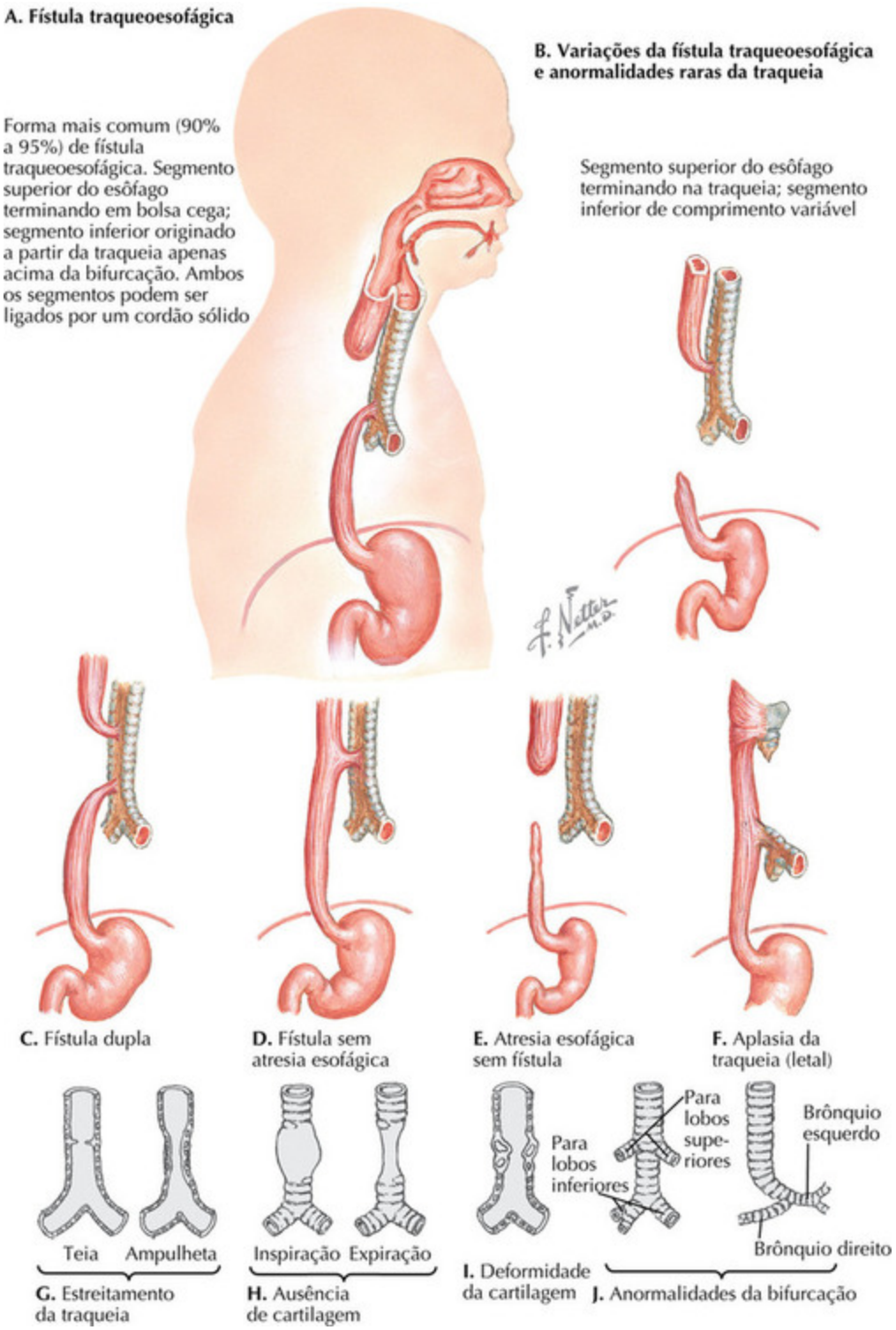


FIGURA 4-5

Fístulas traqueoesofágicas (FTE) e atresia esofágica raramente ocorrem como entidades separadas, porém frequentemente são observadas em

diversas combinações, como: atresia esofágica com fístula superior, fístula inferior e fístulas duplas. Aproximadamente 10% das crianças com atresia esofágica não apresentam uma fístula, porém há um longo intervalo entre os segmentos esofágicos. Uma fístula traqueoesofágica (fístula em H ou N) pode ocorrer sem a presença de uma atresia esofágica. A causa para essas anormalidades congênitas não é bem entendida. Em geral, a atresia esofágica é esporádica e raramente familiar.

A ocorrência de polidrâmnio e de uma pequena bolha gástrica ou sua ausência na ultrassonografia pré-natal sugere a possibilidade de atresia esofágica. Após o nascimento, o diagnóstico pode ser suspeito em uma criança que apresenta muco excessivo e não pode lidar com essa secreção adequadamente. A sucção fornece alívio temporário, porém as secreções continuam a se acumular e extravasam, resultando em aspiração e dificuldade respiratória. Os alimentos também são regurgitados e aspirados. A FTE fornece uma via de baixa resistência para os gases respiratórios e para a distensão gástrica, e uma ruptura subsequente pode comprometer ainda mais a ventilação.

Anteriormente, o diagnóstico era feito por meio de testes com contraste de bário ou Gastrografina (diatrizoato de meglumina). Entretanto, há risco de aspiração desses materiais para dentro dos pulmões. O diagnóstico pode ser prontamente feito com a passagem de um cateter plástico radiopaco relativamente largo através do nariz ou da boca para dentro do divertículo. Quando o cateter não consegue avançar para dentro do estômago, esse deve ser atado no lugar e colocado sob sucção leve constante. Isso faz com que o divertículo fique livre de saliva, minimizando as chances de ocorrência da pneumonia aspirativa. Na radiografia torácica, nota-se que a ponta do cateter geralmente está na altura de T2-T3. Caso o cirurgião prefira uma radiografia contrastada, não deve introduzir mais do que 0,5 mL de solução de contraste através do cateter, mantendo-se a criança em posição vertical. A radiografia irá demonstrar a obstrução esofágica típica, e o material contrastado deve ser imediatamente removido por meio de aspiração.

A abordagem inicial é focada na manutenção das vias aéreas livres de secreções por meio da utilização de um tubo traqueal de duplo lúmen com 10-Fr no divertículo proximal sob sucção contínua em pressão baixa. O procedimento cirúrgico ideal consiste na ruptura da fístula e na realização de uma anastomose terminoterminal do esôfago. Caso haja um intervalo

muito longo entre os segmentos esofágicos, a cirurgia deve ser postergada para permitir que os divertículos se alonguem e hipertrofiem no prazo de 3 meses. Nesse intervalo, a criança é alimentada através de uma gastrotomia, e o divertículo superior é mantido livre de secreções.

Anomalias e constrições da traqueia

Anomalias traqueais são muito raras. Com a constrição da traqueia, há obstrução local da passagem do ar. Caso haja ausência de cartilagem, a traqueia pode entrar em colapso e, por consequência, ser obstruída durante a expiração. Caso haja deformidade da cartilagem, ocorre obstrução durante a inspiração e a expiração. Quando bifurcações anormais estão presentes, os brônquios dos lobos superior direito ou superior esquerdo (ou ambos) erguem-se de forma independente da traqueia.

Clinicamente, a estenose pode ser localizada ou difusa. A forma localizada é causada por uma teia da mucosa respiratória ou pelo crescimento excessivo da cartilagem traqueal. A forma difusa é causada pela ausência congênita do tecido fibroso elástico entre as cartilagens da traqueia ou devido a uma ausência de cartilagem. Clinicamente, a obstrução da traqueia causa dispneia crônica e cianose, especialmente durante a prática de exercícios e episódios repetidos de infecção do trato respiratório. O diagnóstico é estabelecido por meio de broncoscopia e de radiografia.

Para a obstrução localizada, recomenda-se cirurgia, tanto por meio de dilatação quanto por excisão com anastomose terminoterminal. A ressecção e a anastomose da traqueia podem ser realizadas, incluindo até seis anéis traqueais. Para a estenose generalizada, somente está disponível tratamento de suporte.

Agenesia, aplasia e hipoplasia pulmonares

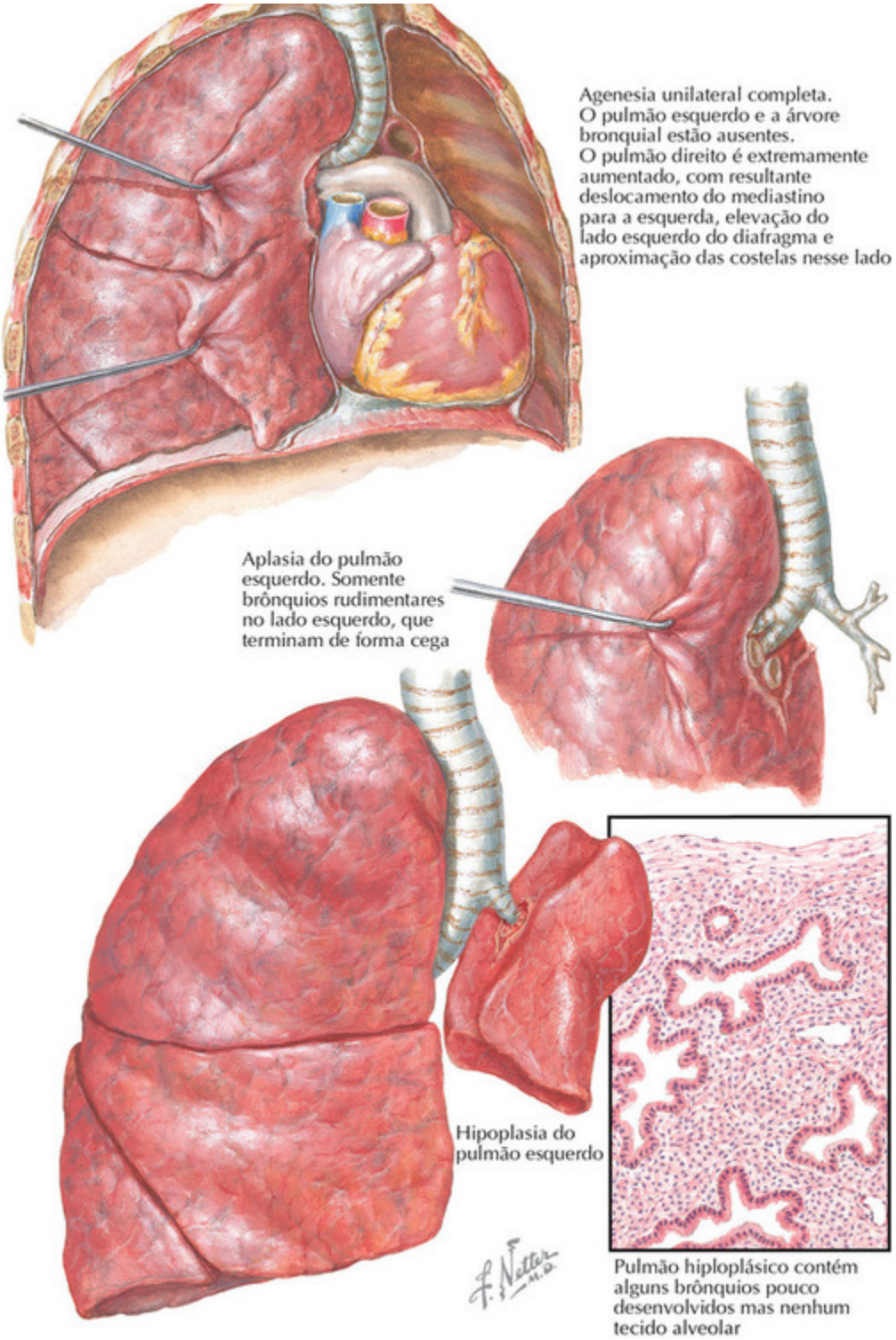


FIGURA 4-6

Três graus distintos de desenvolvimento anormal dos pulmões podem ocorrer: (1) *agenesia*, quando há ausência completa de um ou dos dois

pulmões e ausência de suprimento bronquial ou vascular ou até mesmo de parênquima tecidual; (2) *aplasia*, quando há supressão de todos menos de um brônquio rudimentar que termina em um saco cego, e não há vasos pulmonares ou parênquima; e (3) *hipoplasia*, quando há desenvolvimento incompleto dos pulmões, os quais são menores em peso e volume do que o normal, e há um número menor de ramificações aéreas, alvéolos, artérias e veias.

A incidência de agenesia pulmonar é rara. Não há clara predominância de gênero e não ocorre mais em um lado do que outro. Trabalhos experimentais que utilizaram fetos de ratos demonstraram que ratas gestantes com privação de vitamina A geravam, com mais frequência, proles com agenesia pulmonar. Entretanto, um grau similar de desnutrição desse tipo é improvável nos seres humanos. Embora, em geral, a ausência de pulmões associada a outros defeitos congênitos que culminam com o óbito ainda na infância, muitos pacientes com um pulmão apenas conseguiram se desenvolver e sobreviver até a vida adulta. Sessenta por cento dos pacientes com agenesia pulmonar apresentaram outras anomalias congênitas. As anomalias mais frequentemente associadas são persistência do ducto arterial, tetralogia de Fallot, anomalias dos grandes vasos e cistos broncogênicos. Um indivíduo pode sobreviver com apenas um pulmão normal, uma vez que um pulmão solitário provavelmente sofrerá um processo de hipertrofia compensatória. Essa condição, quando é isolada, pode ser assintomática, porém a função pulmonar é facilmente comprometida por uma pneumonia, corpos estranhos ou outras agressões na hipótese de apenas um pulmão funcional. A taxa de mortalidade dos pacientes sem o pulmão direito é de 75%, porém somente de 25% caso esteja ausente o pulmão esquerdo. A diferença na taxa de mortalidade é causada pela maior frequência de anormalidades cardíacas na hipótese de ausência do pulmão direito.

Existem muitas causas para uma hipoplasia pulmonar secundária, incluindo redução do volume de líquido amniótico, redução do espaço intratorácico, redução dos movimentos respiratórios fetais (anormalidades neurológicas ou distúrbios neuromusculares), distúrbios genéticos (trissomia do cromossomo 18 ou do cromossomo 21), desnutrição (deficiência de vitamina A), hábito de fumar durante a gestação, além de medicações como a administração de glicocorticoides.

O achado nos casos de agenesia, aplasia ou hipoplasia total do pulmão é, como se espera, a ausência total ou quase total de um pulmão aerado. A perda acentuada de volume é indicada pela aproximação das costelas, elevação do hemidiafragma ipsilateral e deslocamento do coração e do mediastino para o hemitórax desocupado. Entretanto, devido à distensão e à herniação através do mediastino do tecido pulmonar que permanece funcionante, sons respiratórios podem ser audíveis bilateralmente, fazendo com que a ausculta isolada não seja diagnóstica. O diagnóstico depende de avaliação broncoscópica e broncográfica, associada a tomografia e angiografia, para demonstrar ausência do brônquio principal no lado acometido em conjunto com ausência da artéria pulmonar. Em estudos histológicos do pulmão hipoplásico, pode-se observar uma superfície pleural abaixo de um brônquio pequeno e pouco desenvolvido, porém sem tecido bronquial ou alveolar.

A ausência congênita de um lobo pulmonar apresenta achados similares, porém menos drásticos. Avaliações físicas e radiográficas demonstram volume diminuído do hemitórax acometido, deslocamento do coração e do mediastino para o lado acometido e elevação ipsilateral do hemidiafragma. A broncografia estabelece o diagnóstico através da constatação da ausência do brônquio do lobo perdido, enquanto a angiografia é confirmatória.

O tratamento consiste em gerenciar doenças intercorrentes à medida que vão surgindo. Os pacientes devem precaver-se, de modo a evitar infecções. Seu prognóstico é sempre reservado, uma vez que aqueles que sobrevivem até a idade adulta apresentam progressivamente uma redução da função pulmonar.

Cistos pulmonares congênitos

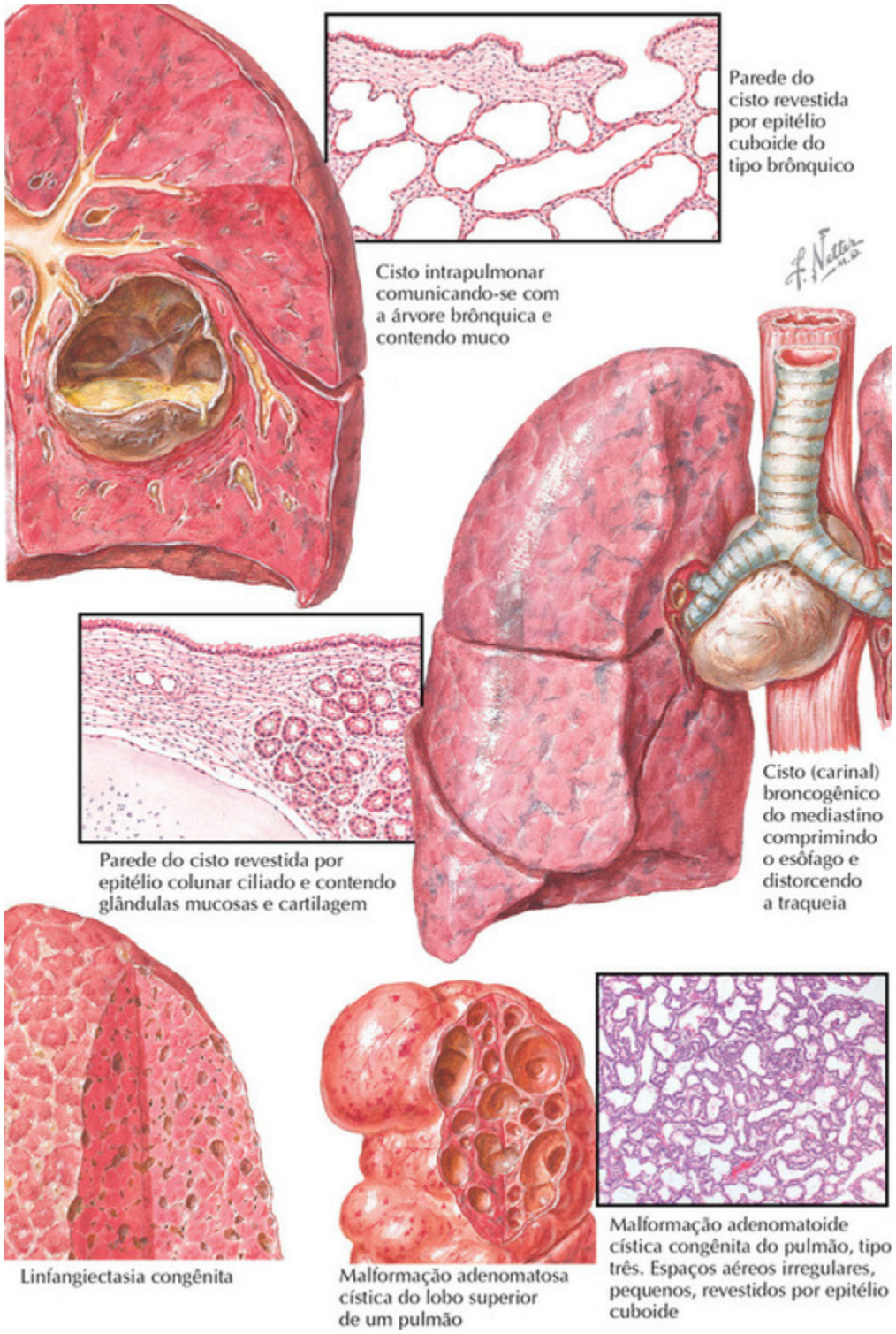


FIGURA 4-7

Cistos pulmonares congênitos podem ser classificados em três grupos: cistos *broncogênicos*, que resultam de brotamento e ramificações anormais

da árvore traqueobrônquica em seu desenvolvimento; cistos *alveolares* e *formas combinadas* de cistos.

Cistos broncogênicos são caracterizados pela presença de uma mucosa respiratória composta tanto por células colunares quanto por células cuboides ciliadas que margeiam a mesma cavidade cística. Eles podem apresentar-se externamente à estrutura pulmonar normal, ou até mesmo em seu interior. Esses cistos não se comunicam com a árvore traqueobrônquica a menos que se tornem infectados. Cistos broncogênicos devem ser diferenciados de bronquiectasia adquirida, que é mais comum nas porções dependentes do pulmão. Em quadros com múltiplos cistos congênitos, os lobos superiores são geralmente o local da doença. O diagnóstico diferencial também inclui cistos neurentéricos, os quais estão associados a anomalias de corpo vertebral, cistos de duplicação gastroentérica, enfisema lobar congênito, cistos adquiridos complicando para enfisema pulmonar intersticial e displasia broncopulmonar.

Tipicamente, os cistos se situam próximos à carina, mas podem ocorrer nas regiões paratraqueais, carinais, hilar ou paraesofágica. A localização do cisto é importante na determinação da apresentação clínica. Cistos intrapulmonares que apresentam uma comunicação entre o cisto e a árvore traqueobrônquica podem incorporar um mecanismo de válvula que resulta na rápida expansão do cisto. Caso se situem centralmente, podem produzir sintomas (tosse e chiado, particularmente durante o choro) na fase neonatal, devido à compressão da traqueia ou dos brônquios principais. Os cistos que se situam na periferia se apresentam, em geral, com infecção ou hemorragia tardiamente na vida ou são descobertos por acaso durante a execução de uma radiografia torácica.

Malformação congênita adenomatoide cística do pulmão

Essa lesão consiste em uma massa composta por cistos margeados por epitélio bronquial ou cuboide proliferante. Divide-se em três tipos: tipo I, que inclui múltiplos cistos grandes de parede fina; tipo II, que inclui cistos múltiplos uniformemente espaçados; e tipo III, que inclui uma massa firme e volumosa com cistos pequenos uniformemente espaçados. Atualmente,

com frequência a lesão é diagnosticada por meio de ultrassonografia pré-natal, porém algumas das lesões detectadas podem regredir no terceiro trimestre de gestação. Aproximadamente 25% dos pacientes são natimortos. Eles são geralmente hidrópicos e apresentam uma lesão do tipo III. Cinquenta por cento nascem prematuramente. Crianças podem desenvolver dificuldade respiratória imediatamente após o nascimento, dependendo do tamanho da lesão. Outras apresentações incluem infecção recorrente, hemoptise e um achado acidental durante a execução de uma radiografia torácica. A lesão também pode ser pré-maligna. Crianças com dificuldades respiratórias que oferecem risco de morte necessitam de cirurgia no período perinatal.

O tratamento dos pacientes com doença assintomática é controverso, porém a intervenção durante a infância deve ser considerada, devido ao risco aumentado de infecção, pneumotórax e malignidade.

Linfangiectasia pulmonar congênita

Nessa condição, há dilatação dos vasos linfáticos dos pulmões e obstrução de sua drenagem.

Essa doença pode estar associada a linfedema em outras porções do corpo. A maioria das crianças com esse problema desenvolve dificuldade respiratória severa ao nascimento, e a maioria morre. Os achados radiológicos incluem aparência de vidro fosco com densidades granulares finas, difusas, representando vasos linfáticos dilatados. Assim como ocorre em outras anormalidades congênitas pulmonares, pode haver eliminação tardia de fluido pulmonar. Ao exame, os pulmões encontram-se volumosos, com lobulação pronunciada, e podem conter muitos espaços císticos de parede fina – vasos linfáticos dilatados.

Sequestro pulmonar

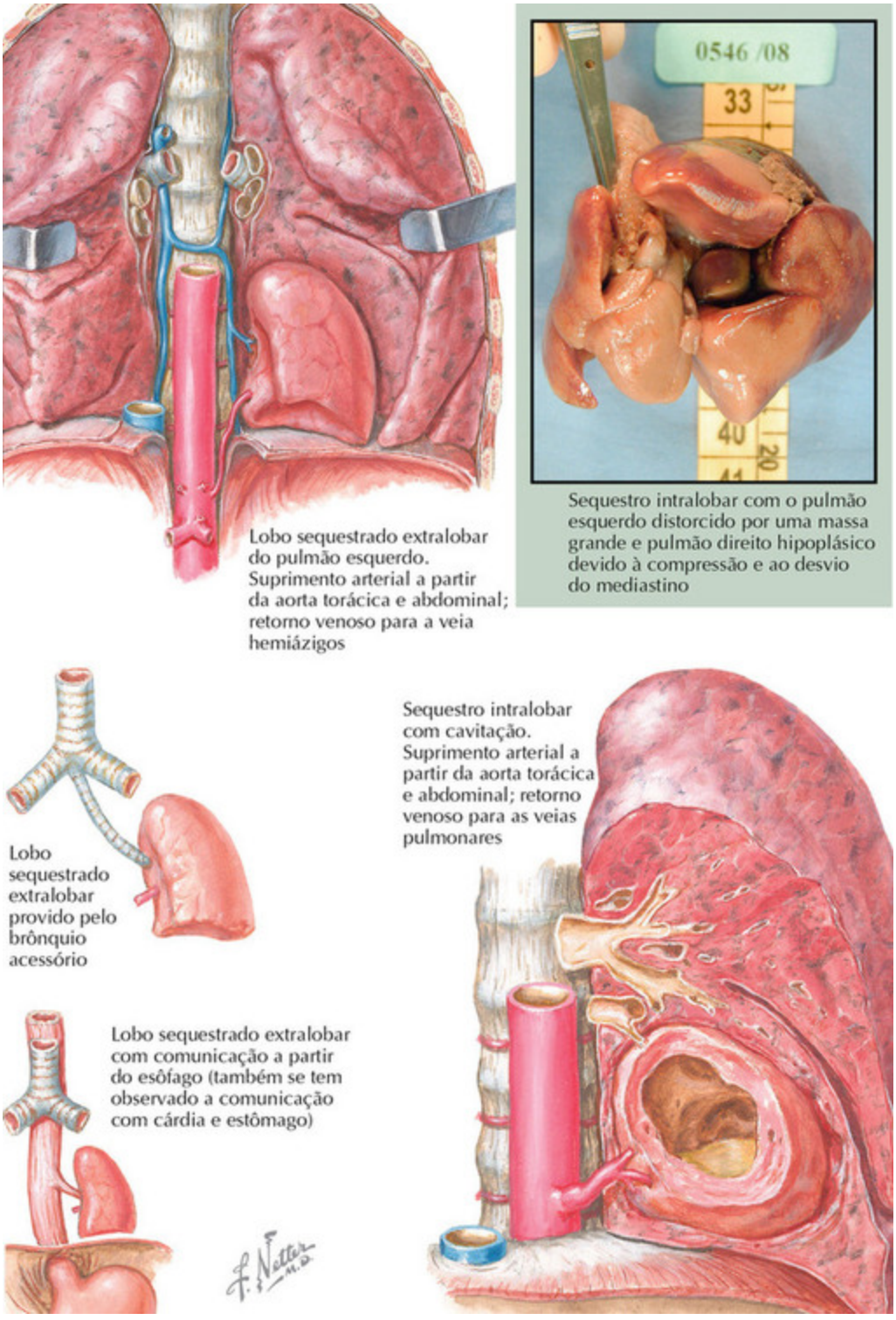


FIGURA 4-8

O sequestro pulmonar é uma malformação congênita em que uma massa isolada de tecido pulmonar não apresenta conexão nem com a árvore

traqueobrônquica nem com a árvore vascular do pulmão, recebendo seu suprimento sanguíneo de uma artéria sistêmica. A artéria sistêmica geralmente deriva da aorta tanto acima quanto abaixo do diafragma. Ocasionalmente, pode haver recebimento de uma artéria intercostal ou, raramente, da artéria braquiocefálica. O tecido isolado pode apresentar-se de duas maneiras: *intralobar* e *extralobar*.

Sequestro intralobar

Esse tipo abrange uma porção não funcional do pulmão dentro da pleura visceral de um lobo pulmonar. Na maioria dos casos, deriva de um suprimento arterial sistêmico da aorta torácica descendente ou da aorta abdominal. A drenagem venosa se dá invariavelmente por meio das veias pulmonares, produzindo uma comunicação arterioarterial. Embriologicamente, aparenta ser uma falha da artéria pulmonar em suprir uma porção periférica do pulmão. Então, o suprimento arterial é gerado a partir de um ramo ventral persistente da aorta dorsal primitiva.

Sequestro extralobar

Essa malformação pode representar um desenvolvimento secundário e mais caudal do intestino primitive, que, então, é selado e migra caudalmente à medida que o pulmão vai crescendo. A drenagem venosa ocorre para a circulação sistêmica, geralmente para as veias ázigos, hemiázigos ou cavas. Do ponto de vista anatômico, está relacionado com o hemidiafragma esquerdo em mais de 90% dos casos. Pode estar situado entre a superfície diafragmática do lobo inferior e o diafragma ou dentro da substância diafragmática.

Ao exame patológico, a massa é cística e os espaços são preenchidos com muco ou, caso estejam infectados, com material purulento. Os espaços císticos são margeados por epitélio colunar ou cuboide.

Apenas 20% dos sequestros intralobares são observados no período neonatal. Ocasionalmente, pode ocorrer insuficiência cardíaca causada por desvio arteriovenoso acentuado. Sequestros extralobares raramente são observados no período neonatal, porém podem ser encontrados acidentalmente durante uma cirurgia para reparar uma hérnia diafragmática

congênita. Apresentações tardias incluem infecção secundária, pneumonia, efusão pleural ou empiema. Quando o pulmão isolado se torna infectado, geralmente aparenta ser um abcesso pulmonar crônico acompanhado por episódios de febre, dor no peito, tosse e esputo mucopurulento com sangue.

Durante a ultrassonografia pré-natal, o pulmão anormal pode ser observado como uma massa ecogênica intratorácica ou intrabdominal. Em 50% dos casos, há efusão pleural, e o polidrâmnio é uma complicação frequente. Após o nascimento, durante o exame radiográfico, o diagnóstico deve ser sugerido caso haja uma lesão densa na porção posteromedial da zona esquerda da radiografia torácica. Sequestros extralobares são geralmente observados como lesões triangulares densas próximas ao diafragma.

O tratamento para ambos os tipos consiste em ressecção cirúrgica. Devido ao tratamento para as infecções secundárias e hemorragias, a cirurgia deve ser recomendada quando os pacientes apresentam-se assintomáticos. Quando uma infecção ocorre, a remoção completa é obrigatória.

Enfisema lobar congênito

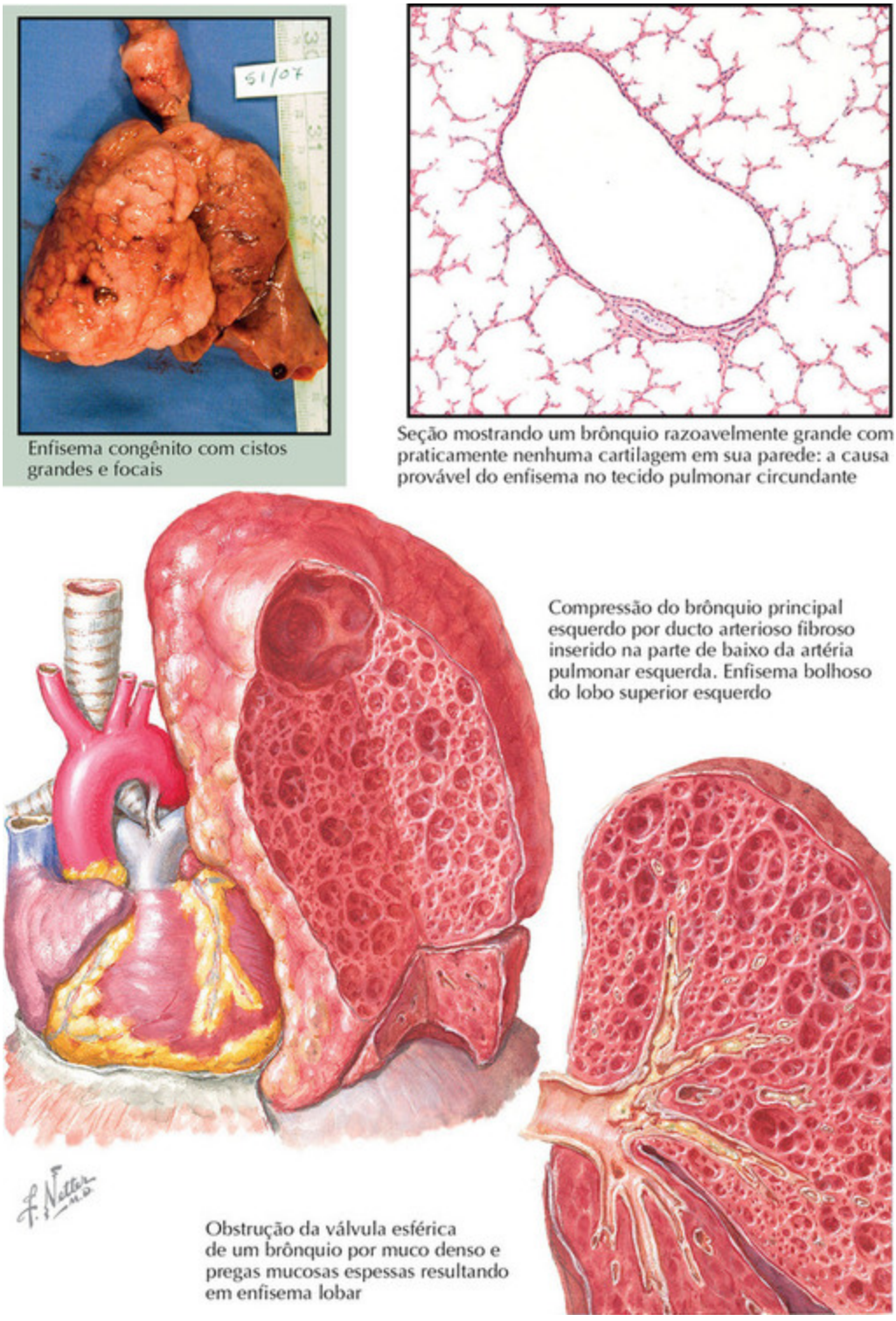


FIGURA 4-9

Esse é um caso raro de dificuldade respiratória no período neonatal. O lobo ou os lobos superestendidos causam compressão do pulmão normal

ipsilateral restante e um deslocamento acentuado do mediastino para o lado oposto, de modo que ocorre uma crise de ventilação que resulta em dispneia, cianose e, por vezes, insuficiência circulatória.

A patogênese do enfisema lobar congênito é classificada em três categorias. No primeiro grupo, existem defeitos na cartilagem brônquica com anéis ausentes ou incompletos. A anormalidade também foi descrita na displasia condroectodérmica ou na síndrome de Ellis-Van Creveld. No segundo grupo, há uma causa mecânica óbvia para a obstrução brônquica, como uma prega mucosa agindo como uma válvula, uma artéria aberrante ou banda fibrosa, tumores ou um plugue mucoviscoso. No terceiro e maior grupo, não se observa alteração patológica além da superdistensão do lobo, porém bronquiolite não diagnosticada tem sido apontada como uma possível causa. Em cada instância, o lobo infla normalmente à medida que o brônquio vai se abrindo durante a inspiração, porém sua obstrução durante a expiração resulta no encarceramento do ar, causando superdistensão.

Os lobos superiores são mais comumente acometidos (80% dos casos), particularmente no lado esquerdo (43% dos casos). O lobo médio direito (32%) é o segundo em ordem de frequência. Raramente ocorre envolvimento multilobar bilateral. Deve-se realizar diagnóstico diferencial com pneumotórax endobrônquico, hérnias diafragmáticas, cistos de tensão e corpos estranhos endobrônquicos.

Um terço dos pacientes são assintomáticos ao nascimento e aproximadamente metade é assintomática nos primeiros dias após o nascimento. Crianças acometidas podem apresentar sintomas respiratórios severos e rápida deterioração da condição clínica, resultando em óbito. As crianças apresentam dispneia progressiva e retrocesso. Cianose ocorre em 50% dos casos e é mais óbvia durante o choro. Somente 5% dos pacientes estão presentes após 6 meses. O exame físico revela hiper-ressonância e abaulamento do hemitórax acometido, associado a um deslocamento contralateral da traqueia e do mediastino. Observa-se hiperluscência do lado acometido à radiografia. Observam-se as costelas afastadas, o diafragma apresenta-se mais baixo e achatado que o normal e os lobos não envolvidos podem estar atelectásicos. Há um deslocamento do mediastino para o lado oposto do qual o pulmão aparenta estar relativamente radiopaco, porém o diafragma não está elevado tal qual durante a observação de uma

atelectasia. No pulmão acometido, áreas vasculares podem ajudar na diferenciação dessa condição de um pneumotórax.

A lobectomia é indicada para pacientes que apresentam insuficiência respiratória progressiva, e a lobectomia precoce é necessária em crianças que manifestam dificuldade respiratória significativa durante o período neonatal. Pacientes que apresentam sintomas relativamente discretos ou diagnosticados durante a avaliação radiográfica do tórax podem ser submetidos a um tratamento conservador.

Tosse crônica

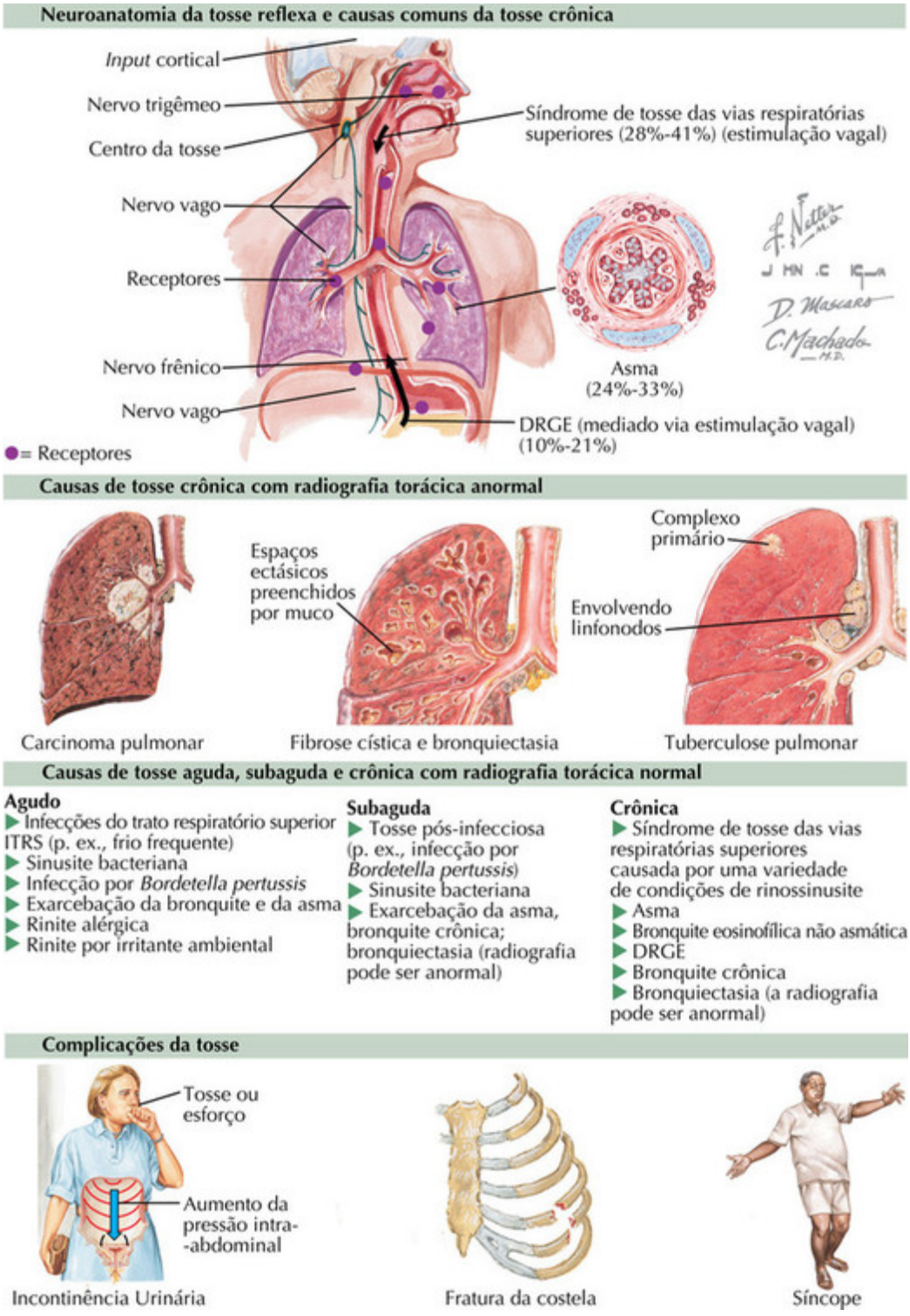


FIGURA 4-10

Pessoas saudáveis raramente tossem. Quando o fazem, isso se dá independentemente de qualquer significado clínico. Entretanto, quando a

tosse está presente e é persistentemente problemática, pode assumir um significado clínico de grande importância. Apesar de a tosse poder tornar-se um importante fator na disseminação de infecções, essa não é a razão pela qual os pacientes procuram assistência médica e gastam dinheiro com medicamentos. Eles fazem isso porque a tosse afeta adversamente sua qualidade de vida em diferentes instâncias relacionadas com pressões, velocidades e energia que são geradas durante um acesso vigoroso de tosse. Embora pressões intratorácicas acima de 300mmHg, velocidades expiratórias superiores a 28.000cm/seg ou 800km/h (ou seja, 85% da velocidade do som) e energia intratorácica superior a 25J permitam que a tosse represente um meio efetivo de limpar as secreções excessivas e expulsar materiais estranhos presentes no trato respiratório inferior e de fornecer ressuscitação cardiopulmonar, essas consequências fisiológicas podem levar a complicações físicas e psicossociais. A gama de complicações abrange consequências cardiovasculares, sintomas constitucionais, gastrointestinais, genitourinários, musculoesqueléticos, neurológicos, oftalmológicos, psicossociais, de qualidade de vida, respiratórios e dermatológicos.

Incontinência urinária, fraturas de costela, síncope e complicações psicossociais como consciência e medo de doenças mais sérias representam um incômodo. Incontinência urinária induzida por tosse é particularmente problemática nas mulheres, especialmente quando elas envelhecem e naquelas que já têm filhos. Fraturas de costela induzidas por tosse podem ocorrer na ausência de osteoporose e, em geral, acontecem posterolateralmente, onde o músculo serrátil anterior se interconecta com o músculo latíssimo do dorso. A síncope causada pela tosse pode ser repentina caso o esforço cause uma onda de concussão no fluido cerebroespinal, ou mesmo mais gradual, devido a uma hipotensão causada pela diminuição no débito cardíaco.

Atualmente, o gerenciamento da tosse como um sintoma foi proclamado pela descrição de uma maneira sistemática de se avaliar a tosse com base na neuroanatomia do ramo aferente do reflexo da tosse e a respectiva classificação apoiada em sua duração. Ambos os conceitos foram validados (Fig. 4-10).

Tal qual originalmente proposto, a avaliação sistemática das localizações do ponto aferente do reflexo da tosse (abordagem diagnóstica anatômica)

deveria ter a melhor chance de nortear o diagnóstico correto. Embora a tosse involuntária seja tradicionalmente pensada como algo relacionado apenas com a mediação pelo nervo vago, dados experimentais sugerem que outros nervos também podem estar envolvidos. A abordagem diagnóstica anatômica permitiu a descoberta de causas extrapulmonares de tosse como a síndrome da tosse de vias aéreas superiores causada por diversas condições rinossinusais e a tosse causada por doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) sem aspiração.

A classificação da tosse em aguda (< 3 semanas), subaguda (3-8 semanas) e crônica (> 8 semanas) tornou-se uma das partes mais importantes de sua avaliação, uma vez que ela restringe o espectro de potenciais possibilidades diagnósticas (Fig. 4-10). As causas mais comuns de tosse aguda incluem infecções no trato respiratório superior (IRS; p. ex., o resfriado comum), sinusite bacteriana, infecção por *Bordetella pertussis*, exacerbação da asma, bronquite crônica, rinite alérgica e rinite ambiental irritativa. As causas mais comuns de tosse subaguda incluem tosse pós-infecção (p. ex., após a infecção por *B. pertussis*), sinusite bacteriana e exacerbação de condições preexistentes, tais como asma, doença rinossinusal, bronquiectasia e bronquite crônica. As causas mais comuns para a tosse crônica incluem a síndrome da tosse de vias aéreas superiores causada por uma diversidade de condições rinossinusais, asma, bronquite eosinofílica não asmática, DRGE, bronquite crônica e bronquiectasia.

Quando o clínico segue sistematicamente um protocolo diagnóstico validado e prescreve o tratamento específico nas doses adequadas direcionadas à(s) causa(s) presumida(s), a tosse diminuirá ou desaparecerá na maioria dos casos. Em pelo menos 20% das vezes, a tosse crônica é causada por múltiplas condições que contribuem simultaneamente. As causas para a tosse podem ser determinadas apenas quando há resposta ao tratamento específico.

Lesões laríngeas comuns

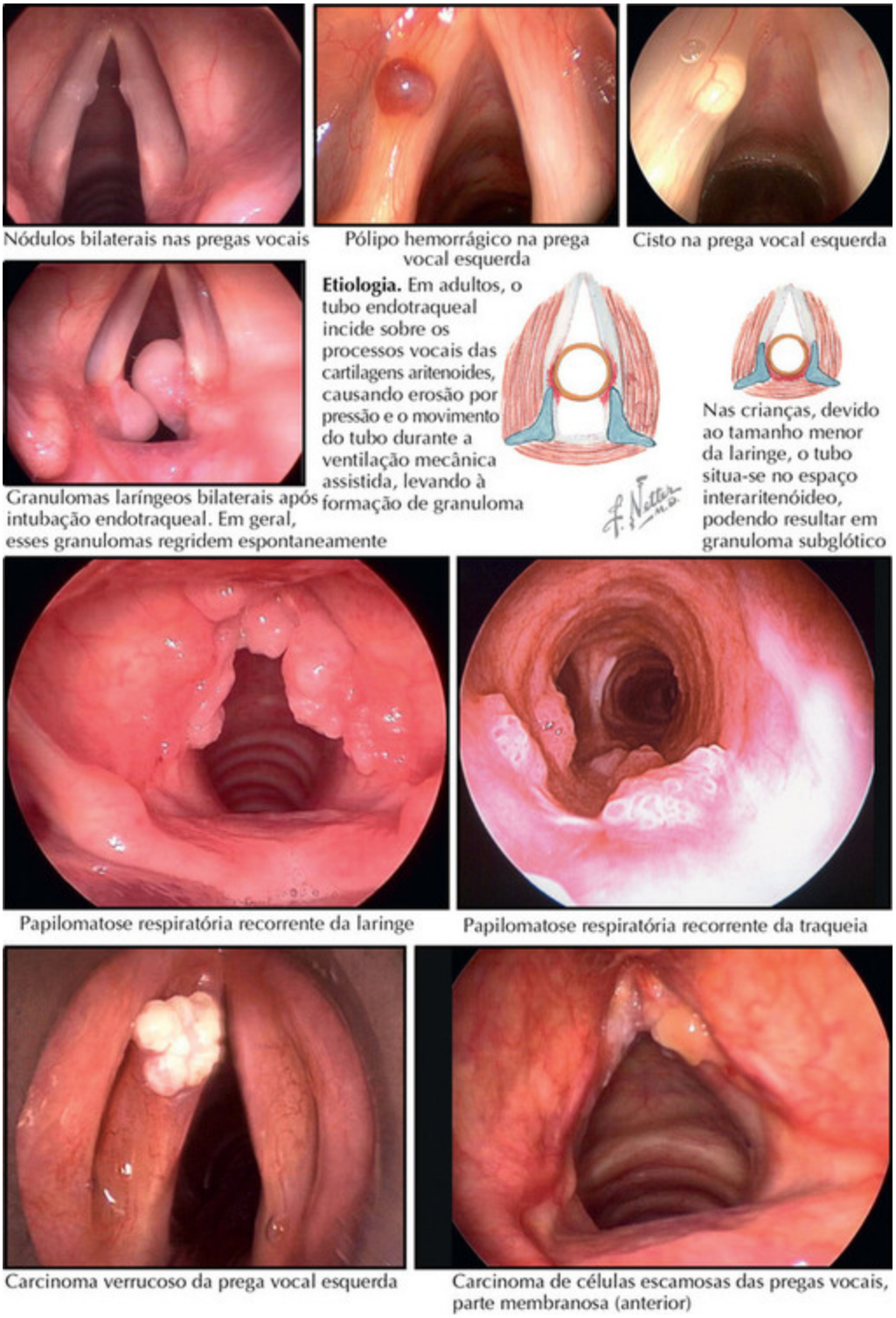


FIGURA 4-11

Nódulos nas pregas vocais, pólipos e cistos são causas comuns de rouquidão em pessoas com altas demandas de voz, como professores,

cantores e crianças mais jovens. O uso excessivo ou abusivo da voz causa trauma repetitivo e inflamação na camada superficial da lâmina própria (espaço de Reinke), conduzindo à formação de lesões subepiteliais que afetam a prega vocal membranosa (anterior). O efeito de massa dessas lesões prejudica a vibração da prega vocal e interrompe o fluxo de ar entre as pregas vocais durante a fonação, levando à rouquidão. O tratamento requer uma abordagem multifacetada, incluindo eliminação de comportamentos vocalmente abusivos; otimização da higiene da laringe; e terapia médica para condições inflamatórias associadas, como alergia, infecção e refluxo faringolaríngeo. A excisão cirúrgica utilizando técnicas fonomicrocirúrgicas modernas são indicadas para o caso de lesões persistentes que não respondem a medidas conservadoras.

Os granulomas de laringe são lesões inflamatórias decorrentes do processo vocal da cartilagem aritenoide na prega vocal cartilagínea (posterior). Eles podem ser unilaterais ou bilaterais. A causa mais comum é a intubação endotraqueal, e o termo *granuloma de intubação* tem sido utilizado previamente. A pressão do tubo endotraqueal causa inflamação e erosão do pericôndrio fino que recobre o processo vocal da cartilagem aritenoide, levando à formação do granuloma. Outras causas comuns incluem tosse crônica ou pigarro, uso excessivo da voz e refluxo faringolaríngeo. Em geral, essas lesões regridem espontaneamente depois de um trauma localizado ou condição inflamatória oculta tratada. A excisão cirúrgica com bisturi ou laser de CO_2 é reservada para lesões refratárias ou granulomas grandes que obstruem a via glótica posterior.

A papilomatose respiratória recorrente (PRR) é um doença de origem viral caracterizada por lesões exofíticas múltiplas do trato aerodigestivo, tanto em crianças como em adultos. O envolvimento laríngeo é comum, levando a rouquidão progressiva e comprometimento das vias respiratórias. A propagação extralaríngea para a traqueia e os pulmões é menos comum, mas está associada ao aumento da morbidade e da mortalidade potencial. O início da PRR pode ocorrer durante a infância ou na idade adulta, com uma distribuição etária bimodal demonstrando o primeiro pico em crianças menores de 5 anos e o segundo pico na faixa etária dos 20 aos 30 anos. A PRR de início juvenil é mais comum e é a forma mais agressiva da doença. Nesse caso, há da transmissão vertical do vírus do papiloma humano de

uma mãe infectada através do útero ou durante o parto. Embora benignas, essas lesões são uma fonte significativa de morbidade por causa de sua localização no interior das vias respiratórias superiores e inferiores, da frequência com que recorrem, a despeito do agressivo tratamento médico e cirúrgico, e do potencial para degeneração maligna ao longo do tempo.

O carcinoma de células escamosas é o tumor maligno mais comum da laringe. Esses tumores variam de bem diferenciados, tumores de baixo grau como o carcinoma verrucoso – que pode ser tratado somente com excisão cirúrgica e traz um excelente prognóstico – a pouco diferenciados, carcinomas de alto grau que têm um prognósitco ruim devido à sua agressividade e ao tratamento multimodal. A localização do tumor também tem implicações importantes. Os cânceres glóticos, que surgem a partir das pregas vocais, são frequentemente diagnosticados em fase inicial porque mesmo as pequenas lesões causam rouquidão sintomática. Também apresentam uma taxa relativamente baixa de metástase para sítios linfáticos regionais ou locais distantes. Em contraste, cânceres supraglóticos, que surgem a partir da epiglote ou das pregas vestibulares, frequentemente são diagnosticados em um estágio mais avançado quando o tumor é grande o suficiente para causar disfagia sintomática ou obstrução das vias respiratórias. Os cânceres supraglóticos têm uma alta taxa de envolvimento dos linfonodos regionais e são mais propensos a metastizar para os pulmões ou outros locais distantes. Os cânceres subglóticos são raros, mas carregam um prognóstico relativamente ruim. O tabagismo prolongado e o consumo de álcool são os fatores de risco mais importantes para o câncer de laringe, com potente efeito sinérgico.

Estenose laríngea e traqueal

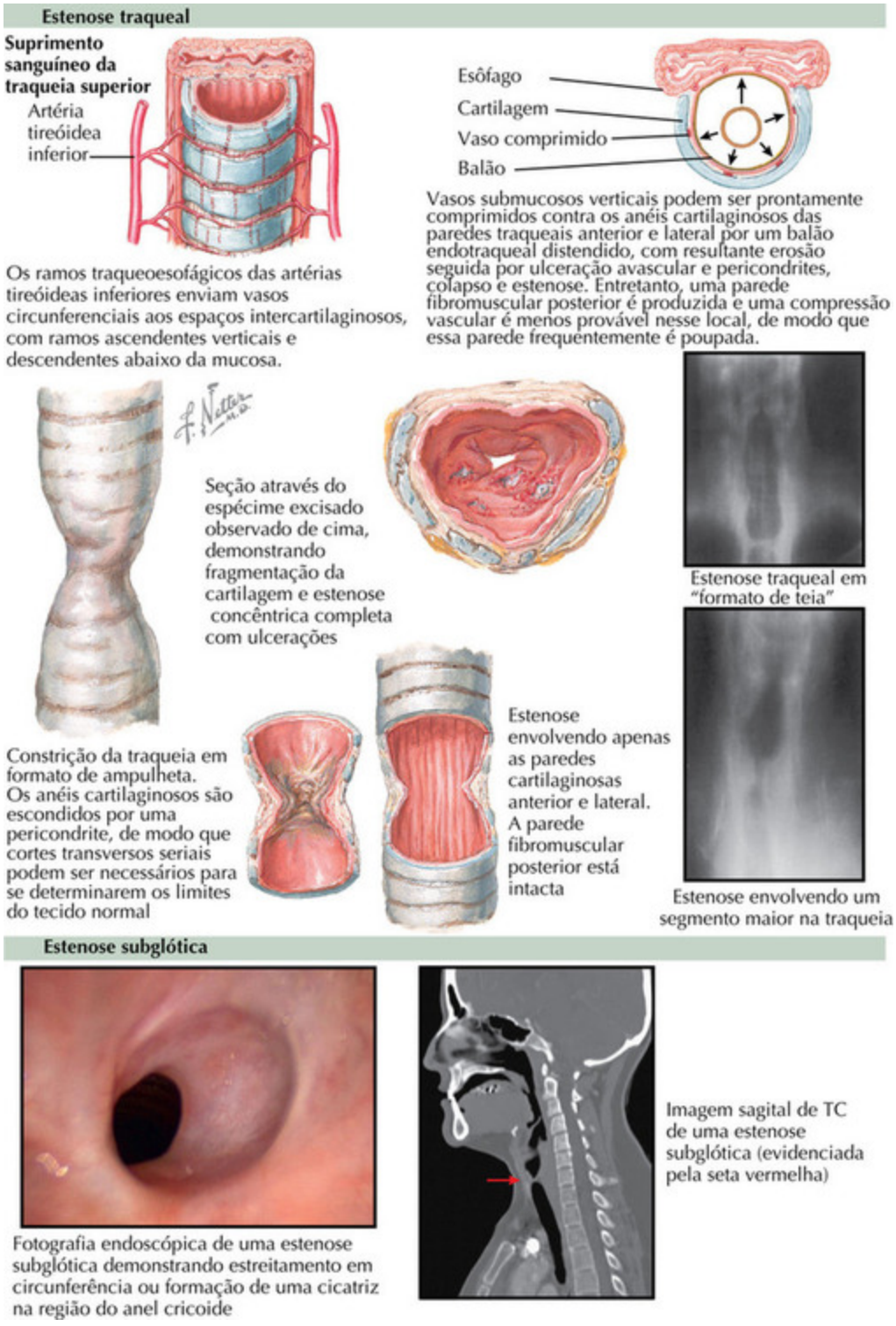


FIGURA 4-12

A anatomia exclusiva e os tecidos delicados da laringe e da traqueia predispõem esses locais a cicatrizes e estenose em resposta à lesão.

Algumas das causas mais comuns incluem intubação endotraqueal prolongada, traqueostomia em longo prazo, infecção bacteriana ou viral, condições inflamatórias sistêmicas, neoplasia e trauma. Em muitos casos, a estenose é uma sequela relativamente tardia do processo patológico inicial e pode não ser identificada até progredir a ponto de comprometer de modo sintomático as vias aéreas (estridor ou dispneia) ou a função da laringe debilitada (rouquidão).

A estenose da laringe pode ocorrer em qualquer nível no interior da laringe. A estenose supraglótica e glótica geralmente resulta de um trauma externo ou de uma intubação prolongada, mas também é vista naingestão de cáusticos, queimaduras por inalação e formação de cicatriz pós-cirúrgica. A estenose subglótica é a forma mais comum de estenose de laringe. A intubação endotraqueal prolongada pode danificar o pericôndrio interno fino da cartilagem cricoide, levando a cicatrização circunferencial e formação de cicatriz. No longo prazo, os tubos de traqueostomia também podem causar estenose subglótica como resultado de uma migração superior do tubo e subsequente destruição do anel cricoide. Outras causas comuns de estenose subglótica incluem refluxo faringolaríngeo, granulomatose de Wegener e uma forma congênita vista em crianças jovens. Quando uma causa específica não pode ser identificada, é utilizado o termo *estenose subglótica idiopática* (ESI). É provável que muitos casos de ESI sejam causados, pelo menos em parte, por refluxo faringolaríngeo e desordens autoimunes não reconhecidas.

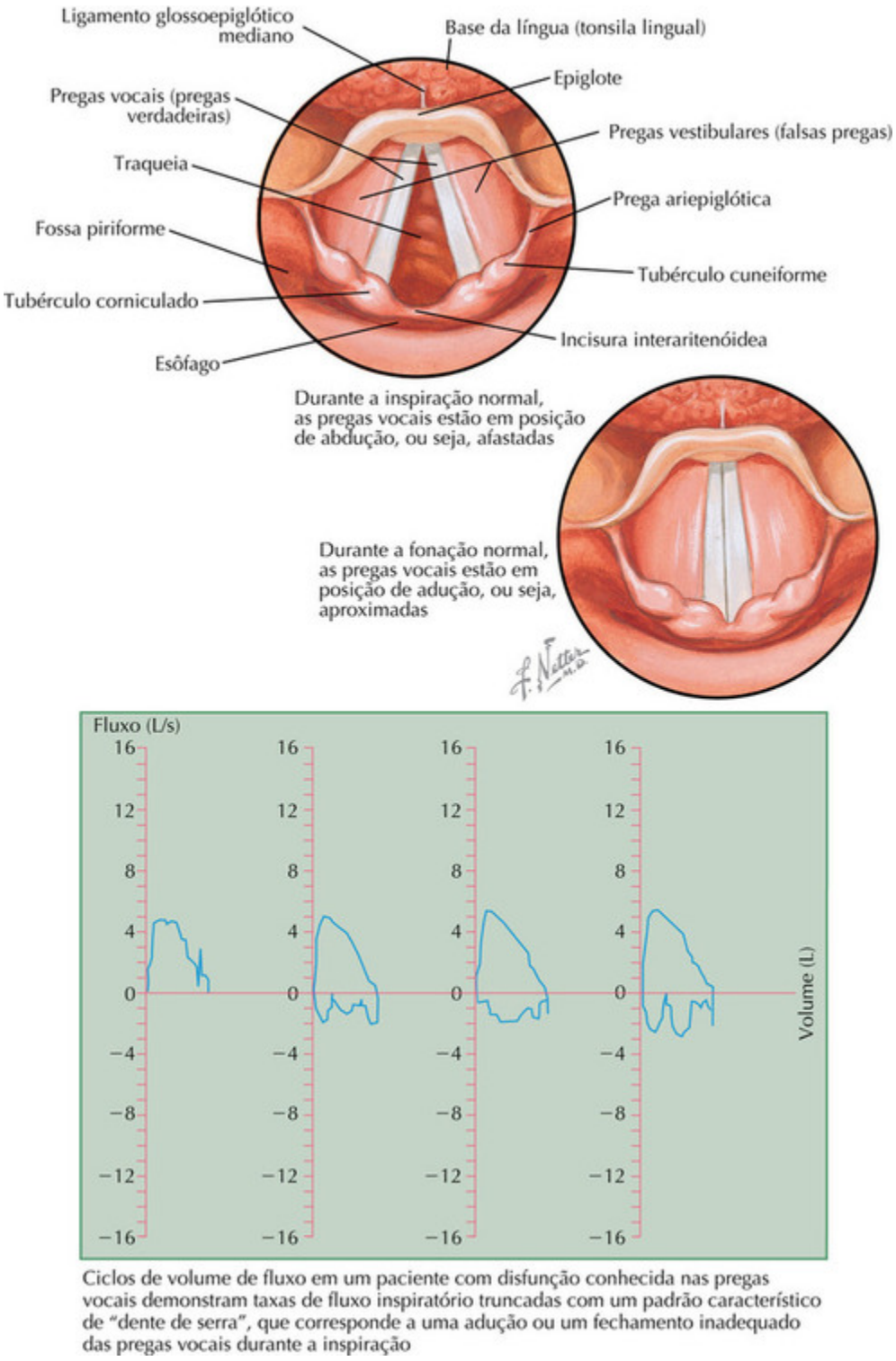
A estenose traqueal é uma sequela potencialmente devastadora da intubação endotraqueal prolongada e da traqueostomia em pacientes com insuficiência respiratória que necessitam de tubos com *cuff* para ventilação mecânica. Nas paredes traqueais anteriores e laterais, os vasos sanguíneos verticais que cursam entre a mucosa e os anéis cartilaginosos podem ser facilmente comprimidos pelo *cuff* ou por balão distendido. O suprimento sanguíneo diminuído leva a pericondrites, necrose avascular e fragmentação da cartilagem traqueal. O estreitamento resultante frequentemente tem uma configuração triangular na seção transversal anterior, por causa do enfraquecimento anterior do arco cartilaginoso com o colapso da parede lateral. Posteriormente, a traqueia membranosa é mais maleável, e o suprimento vascular é menos suscetível de ser comprimido. Assim, em

aproximadamente 50% dos casos de estenose por balão pós-intubação ou pós-traqueostomia, a parede traqueal posterior é poupada.

As características e a extensão da estenose traqueal podem ser radiograficamente demonstradas com a tomografia tradicional nas projecções frontal e lateral ou com imagens de tomografia computadorizada (TC) nos planos coronal e sagital. O segmento de estenose pode ser estreito e em “formato de teia”, envolvendo apenas um anel traqueal, ou pode ser maior, envolvendo de dois a cinco anéis traqueais com margens afiladas. Se o segmento afetado for fino ou maleável, a obstrução poderá ocorrer somente com a inspiração ou expiração (traqueomalácia), dependendo de o segmento afetado ser extratorácico (pescoço) ou intratorácico (tórax), respectivamente. A traqueomalácia pode resultar em maior comprometimento funcional do que é radiograficamente aparente. Se houver suspeita de colapso dinâmico, ciclos de volume de fluxo demonstrando fluxo inspiratório ou expiratório reduzido ou broncoscopia de fibra óptica demonstrando colapso inspiratório ou expiratório podem ser ferramentas úteis para o diagnóstico. Em alguns casos, podem ocorrer múltiplas estenoses, especialmente após a utilização de tubos de comprimentos diferentes ou tubos com *cuffs* duplos.

A estenose por balão pós-intubação e pós-traqueostomia continua a ser um problema sério, apesar do advento de *cuffs* de baixa pressão e do aumento no ambiente de cuidados clínicos. Tem-se recomendado que o *cuff* seja desinflado em intervalos para evitar compressão excessivamente prolongada da mucosa traqueal. O problema nesse método é que o *cuff* não pode esvaziar-se completamente e, se for reinflado com o volume fixo mínimo de ar recomendado para o preenchimento, pode ocorrer hiperinsuflação. As pressões adequadas do *cuff* são alcançadas com mais êxito inflando sob controle auscultatório até que não haja vazamento de ar com ventilação sob pressão positiva. Se a estenose se desenvolver apesar da adoção dessas medidas, pode ser necessária a realização de uma cirurgia sob a forma de incisão a laser endoscópica e dilatação ou ressecção traqueal com anastomose.

Disfunção das pregas vocais



Ciclos de volume de fluxo em um paciente com disfunção conhecida nas pregas vocais demonstram taxas de fluxo inspiratório truncadas com um padrão característico de "dente de serra", que corresponde a uma adução ou um fechamento inadequado das pregas vocais durante a inspiração

FIGURA 4-13

A disfunção das pregas vocais (DPV), também conhecida como adução paradoxal das pregas vocais (APPV), é uma desordem laríngea

relativamente pouco conhecida manifestada pela adução inapropriada, ou pelo fechamento, das pregas vocais durante a inspiração. Isso ocorre em contraste com o ciclo respiratório normal, em que as pregas vocais são abduzidas, ou afastadas, durante a inspiração e a adução só se inicia no final da expiração ou no começo da fonação. Fisiologicamente, a adução parcial das pregas vocais no final da fase expiratória mantém a permeabilidade alveolar através da geração de pressão expiratória final positiva. A adução completa das pregas vocais ocorre normalmente durante a fonação. Visto que o ar expelido dos pulmões encontra a glote fechada, a pressão de ar subglótica aumenta, o que, por sua vez, proporciona a força necessária para vibrar as pregas vocais e produzir a voz. Em contraste, a adução paradoxal das pregas vocais durante a inspiração em pacientes com DPV resulta em episódios intermitentes e agudos de obstrução funcional das vias respiratórias.

Os sintomas mais comuns da DPV são estridor inspiratório, dispneia, rouquidão, aperto na garganta e tosse. Infelizmente, esses sintomas são relativamente inespecíficos e podem mimetizar outras condições, como asma, epiglotite, angioedema ou anafilaxia. Muitos pacientes com DPV terão sido tratados de forma agressiva para a suposta asma sem melhora. Em contraste com a asma, a obstrução das vias aéreas na DPV ocorre com a inspiração, ao invés da expiração, e o estridor laríngeo não deve ser confundido com sibilos brônquicos. O teste de função pulmonar pode auxiliar na exclusão da asma e auxiliar no diagnóstico de DPV, com atenuação da taxa de fluxo inspiratório nos ciclos de volume-fluxo. É comum ter tanto asma como DPV, razão pela qual o teste de metacolina muitas vezes se mostra útil.

O diagnóstico de DPV pode basear-se em uma laringoscopia de fibra óptica transnasal. Como acontece com o teste de função pulmonar, o diagnóstico deve ser feito enquanto o paciente é sintomático. Devido à natureza episódica da DPV, pode ser necessário manter o paciente em exercício, com tarefas vocais continuadas ou outro fator desencadeador conhecido para provocar uma irritação aguda. A laringoscopia flexível revela uma laringe estruturalmente normal, com adução paradoxal das pregas vocais durante a inspiração. Esse quadro é mais pronunciado quando se respira através da boca, e não pelo nariz, o que proporciona um estímulo neural mais intenso para a abdução das pregas vocais. A adução dos dois

terços anteriores das pregas vocais com uma abertura glótica posterior em forma de diamante geralmente é mais descrita, embora achados adicionais de adução das pregas vestibulares e constrição supraglótica anterior a posterior tenham sido descritos.

A causa da DPV é pouco entendida. Devido à ausência de uma patologia orgânica clara e à elevada incidência de problemas psiquiátricos ocultos nesses pacientes, a DPV tem sido historicamente considerada uma desordem psicogênica, como evidenciado pelos termos antiquados, como estridor de Munchausen e asma fictícia. Embora a DPV possa ser a manifestação de uma somatização ou de um distúrbio de conversão em alguns pacientes, causas não psicogênicas devem também ser consideradas. Compressão do tronco encefálico, injúria neuronal motora superior ou inferior e desordens de movimento têm sido associados à DPV. A hiper-responsividade laríngea secundária ao refluxo faringolaríngeo (RFL) também tem sido implicada como potencial fator causal na DPV. O diagnóstico do RFL se baseia nos achados de eritema laríngeo posterior, paquidermia mucosa interaritenóidea e laringe posterior com aparência "pavimentada" na laringoscopia flexível.

O tratamento da DPV envolve uma abordagem multifacetada, com a identificação e a eliminação de irritantes potenciais ou fatores desencadeadores, terapia médica para condições psicogênicas ocultas ou patológicas e terapia comportamental intensiva com um experiente fonoaudiólogo, com foco em técnicas de relaxamento da laringe e respiração diafragmática. Se necessária, pode-se conduzir uma terapêutica agressiva, de forma aguda, com ansiolíticos, heliox ou ventilação das vias aéreas com pressão positiva. A maioria dos pacientes com DPV melhora com o tempo e o tratamento apropriado.

Asma brônquica

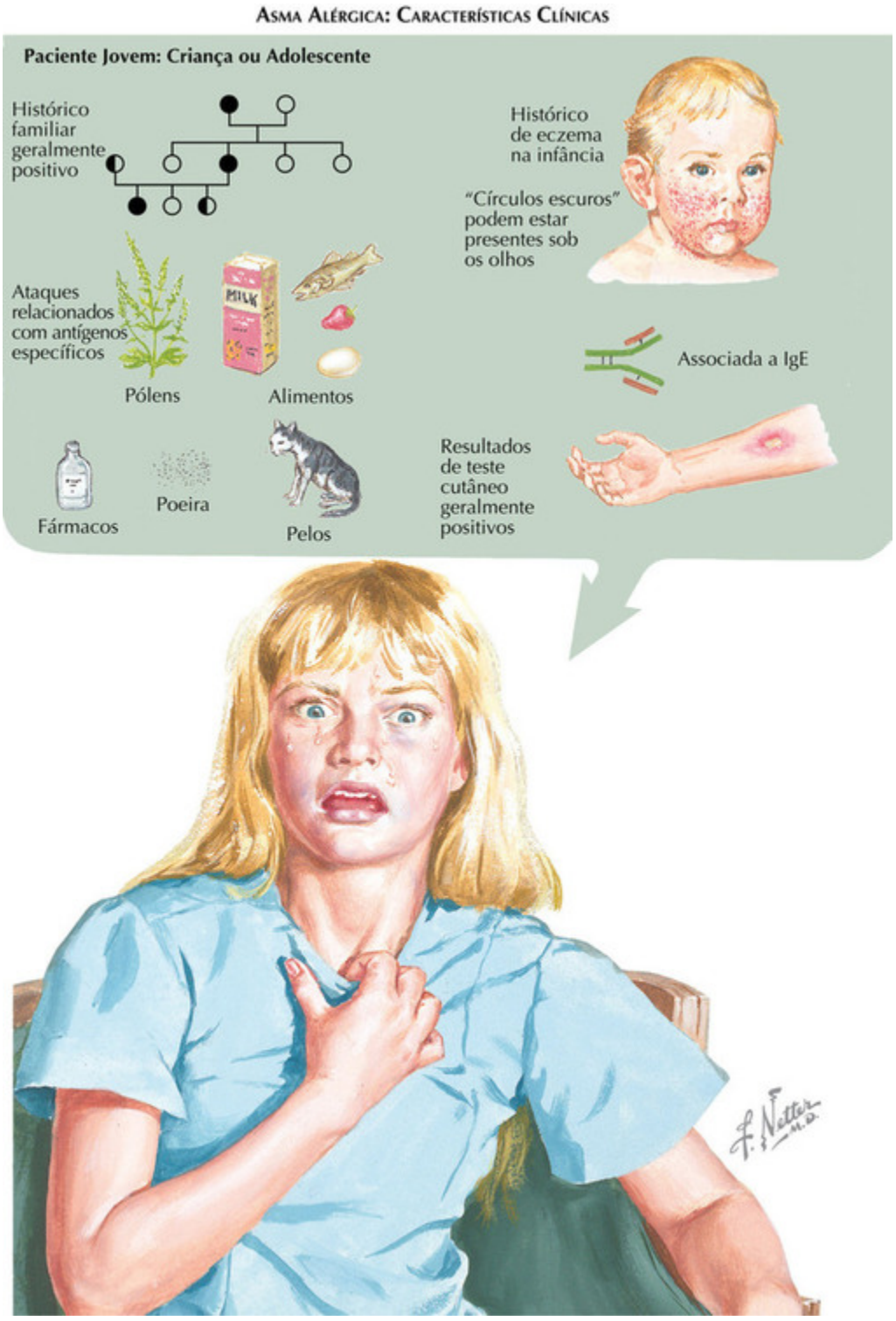


FIGURA 4-14

A asma afeta de 5% a 15% da população da maior parte dos países onde essa avaliação foi realizada. Trata-se de uma síndrome clínica caracterizada

por obstrução variável do fluxo de ar, responsividade de constrição das vias respiratórias aumentada induzida por estímulos inespecíficos inalados (hiper-responsividade aérea) e inflamação celular. Os sintomas asmáticos são caracteristicamente episódicos e consistem em dispneia, sibilos, tosse e sensação de aperto no peito; são causados por obstrução do fluxo aéreo devido à constrição da musculatura lisa das vias respiratórias, ao edema da parede dessas mesmas vias, à inflamação respiratória e à hipersecreção das glândulas mucosas. A principal característica da obstrução do fluxo de ar da asma é que essa obstrução é parcial ou completamente reversível, seja espontaneamente, seja como resultado de um tratamento.

Formas clínicas da asma brônquica

A asma é considerada uma síndrome, porque, embora a apresentação clínica frequentemente seja bastante característica, há vários fatores etiológicos envolvidos. Descritores prévios da asma incluíam os termos *asma extrínseca*, sugerindo que o responsável pela doença era um estímulo externo; e *asma intrínseca*, na qual não havia uma causa externa evidente que pudesse ser identificada. Hoje, reconhece-se que provavelmente toda asma é iniciada por algum estímulo externo, entre os quais os mais comumente identificados são os alérgenos ambientais.

Asma Alérgica

A asma alérgica afeta com mais frequência crianças e adultos jovens (Fig. 4-14). É comum haver uma história clínica pessoal de outras manifestações alérgicas (atopia), tais como rinite, conjuntivite ou eczema alérgicos, bem como um histórico familiar de atopia. A atopia é identificada por respostas dérmicas positivas a alérgenos ambientais e ocupacionais e por concentrações séricas elevadas de imunoglobulina E (IgE).

Asma não alérgica

A asma não alérgica geralmente é identificada em pacientes que desenvolvem os sintomas correspondentes quando já são adultos (Fig. 4-15). Os sintomas podem desenvolver-se após uma infecção do trato respiratório e, ocasionalmente, determinados agentes infecciosos, como

Chamydia pneumoniae ou *Mycoplasma* spp., estão envolvidos nesse processo. Outra causa importante de asma não alérgica são os sensibilizantes ocupacionais e, por essa razão, um histórico ocupacional detalhado é um componente crítico da avaliação do paciente. A asma não alérgica também costuma ser associada a comorbidades, como sinusite crônica, obesidade ou refluxo gastrointestinal.

Indutores e incitadores da asma

É preciso traçar uma distinção importante entre os estímulos que são indutores de asma (causa da doença), como alérgenos ambientais e sensibilizantes ocupacionais, e os incitadores da asma, que são estímulos que provocam a exacerbação dos sintomas ou sintomas transitórios (Fig. 4-16).

Infecções Virais Respiratórias

As infecções virais são importantes indutores da asma e foram associadas a diversas consequências clínicas importantes em pessoas com asma, incluindo o desenvolvimento de doenças associadas a sibilos em bebês e crianças pequenas; o desenvolvimento de asma na primeira década de vida; exacerbações da asma aguda (particularmente rinovírus); e alterações na fisiologia respiratória, incluindo responsividade aérea aumentada.

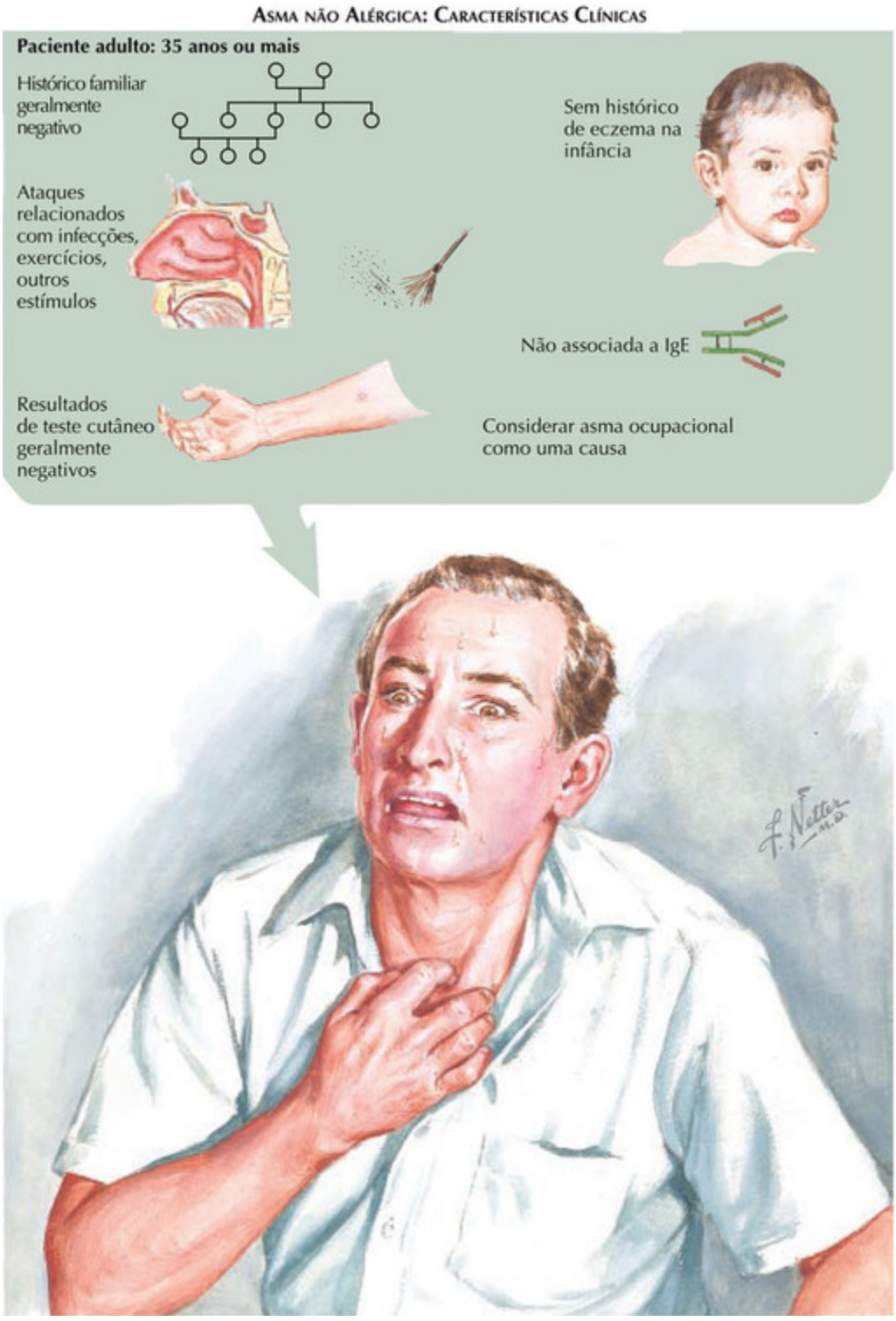


FIGURA 4-15

Alérgenos Ambientais

Alérgenos são conhecidos tanto por induzir a asma quanto por se comportar como um incitador de seus sintomas. De fato, algumas pessoas com asma apresentam apenas sintomas sazonais quando são expostas a alérgenos. Os pacientes com sensibilidade a alérgenos podem experimentar bronconstrição aguda 10 a 15 minutos após a inalação do alérgeno, com resolução desse sintoma em cerca de 2 horas (resposta asmática precoce); no entanto, a broncoconstrição pode reaparecer 3 a 6 horas depois (resposta asmática tardia), desenvolvendo-se mais lentamente, e é caracterizada por broncoconstrição severa e dispneia. A resposta tardia acontece devido ao influxo progressivamente aumentado de células inflamatórias, particularmente basófilos e eosinófilos, no interior das vias respiratórias. Em geral, a broncoconstrição se resolve em 24 horas, mas os pacientes permanecem com responsividade aérea aumentada, o que pode persistir por mais de 1 semana.

Agentes Sensibilizantes Ocupacionais

A asma ocupacional é uma causa comum de início da asma em adultos. Mais de duzentos agentes foram identificados nos locais de trabalho, incluindo alérgenos como pelos de animais, farinha de trigo, psílio e enzimas, que provocam estreitamento da via aérea através de respostas mediadas por IgE e produtos químicos (com frequência, de baixo peso molecular, como o di-isocianato de tolueno), causando asma através de mecanismos não mediados por IgE. A exposição relacionada com trabalho e a inalação acidental constituem risco significativo para uma nova crise de asma. Quando os sensibilizantes químicos ocupacionais são inalados por um indivíduo sensibilizado no laboratório, observa-se o surgimento de uma resposta asmática precoce, similar àquela induzida por um alérgeno. Isso pode ser seguido por uma resposta asmática tardia. As respostas inflamatórias causadas por sensibilizantes ocupacionais não parecem diferir substancialmente de outras causas de asma, como alérgenos ambientais.

Exercício

A prática de exercícios é um incitador de asma muito comumente experimentado. A broncoconstrição ocorre após o exercício, alcançando seu ápice cerca de 10 a 20 minutos após o fim do esforço e, geralmente,

desaparece após 1 hora. Raramente ocorre broncoconstrição durante o exercício. A broncoconstrição é provocada pelo resfriamento e a desidratação das vias respiratórias, pois os grandes volumes de ar inalado durante o exercício são condicionados à temperatura corpórea e ficam completamente saturados. Podem ocorrer sintomas similares em pessoas com asma quando inalam ar muito frio e seco. Em geral, a broncoconstrição induzida por exercício pode ser prevenida por um pré-tratamento com agonistas β2 inalados 5 a 10 minutos antes do exercício.

Poluentes Atmosféricos

Uma variedade de poluentes atmosféricos são incitadores da asma. Estes incluem dióxido de nitrogênio (NO_2), dióxido sulfúrico (SO_2), ozônio e partículas inaladas de diâmetro inferior a 10 μm. Outros irritantes ambientais que podem incitar os sintomas da asma incluem cheiros fortes, como perfume, fumaça de escapamento de carro e fumaça de cigarro produzida por outro fumante.

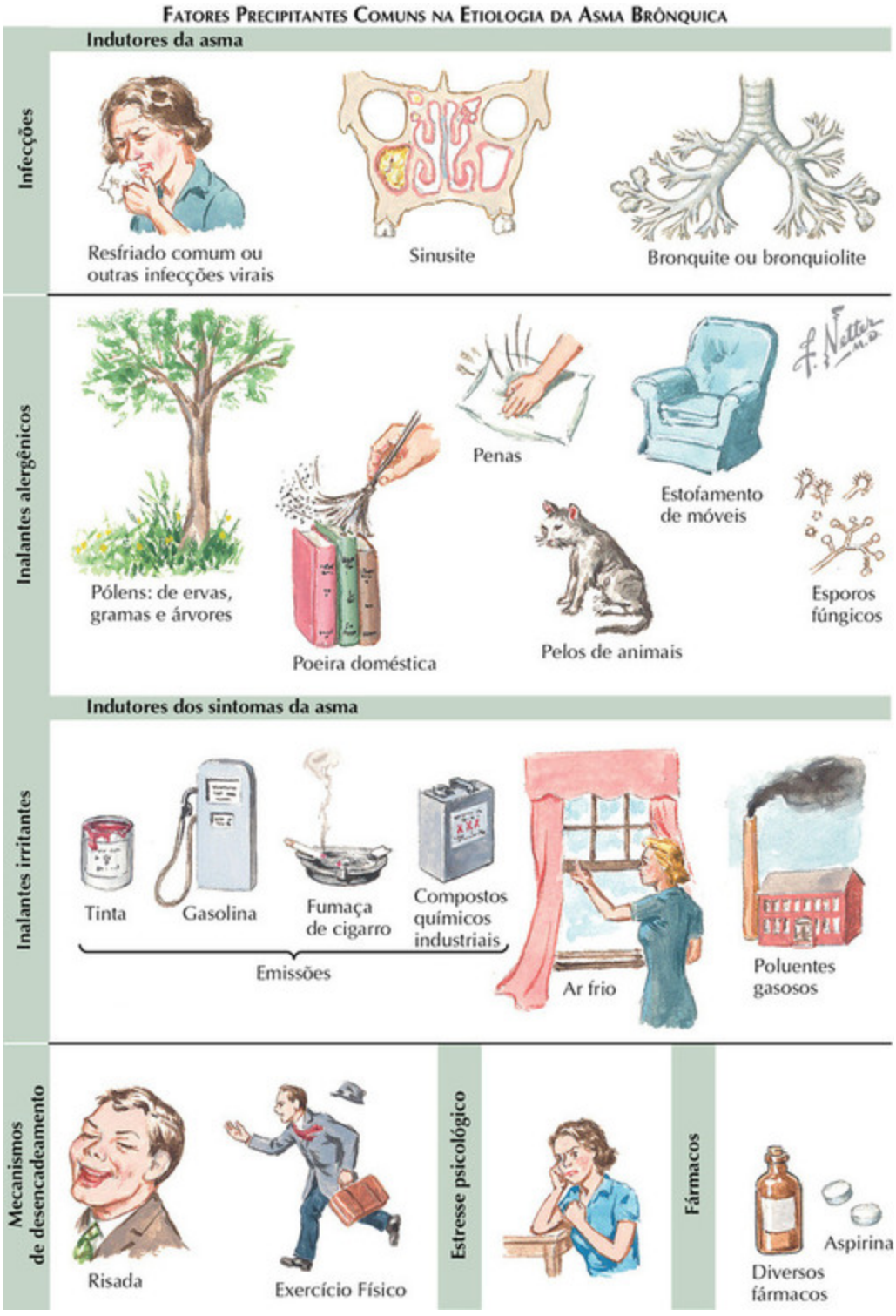


FIGURA 4-16

Sensibilidade à Aspirina

Uma tríade formada por sensibilidade a aspirina, asma e polipose nasal (tríade de Samter) foi reconhecida em aproximadamente 5% de indivíduos com asma (embora a polipose nasal não esteja invariavelmente presente em asmáticos com sensibilidade à aspirina). Os sintomas da asma se desenvolvem cerca de 20 minutos após a ingestão da aspirina, que pode ser muito grave e ocasionalmente envolver risco de morte. Essa sensibilidade existe para todos os fármacos que são inibidores de ciclo-oxigenase (COX-1) e, algumas vezes, também à tartrazina. O uso de acetaminofeno e de inibidores da COX-2 parece seguro para a maioria dos indivíduos asmáticos sensíveis à aspirina.

Apresentação clínica

Sintomas e Achados Clínicos

Os sintomas e sinais da asma variam de leves – episódios discretos de encurtamento da respiração, sibilios e tosse, que são muito intermitentes, geralmente após a exposição a um fator desencadeador de asma, seguidos por uma significativa remissão – a contínuos, sintomas crônicos que aumentam e diminuem em gravidade. Em qualquer paciente, os sintomas podem ser leves, moderados ou severos em um dado momento e mesmo os pacientes com asma leve e intermitente podem apresentar exacerbações graves até com risco de morte. Uma exacerbação asmática pode ser uma experiência terrível, especialmente para os pacientes que estão cientes de sua natureza progressiva.

Os sintomas de uma exacerbação asmática desenvolvem-se, com mais frequência, de maneira gradual, mas ocasionalmente podem ter início súbito. É comum as exacerbações da asma serem precedidas por infecções virais do trato respiratório superior. Muitos pacientes se queixam de uma sensação de aperto no peito, na região retroesternal. É possível auscultar sibilos expiratórios e, frequentemente, inspiratórios, e esses sibilos estão associados a graus variados de dispneia. Provavelmente, há tosse presente e pode ser produtiva e de esputo purulento.

Nas exacerbações graves da asma, o paciente prefere sentar-se ereto; a visível assadura alar nasal e o uso dos músculos respiratórios acessórios refletem o esforço aumentado necessário à respiração. Em geral, a

ansiedade se relaciona com a intensidade da exacerbação. A taquipneia pode ser resultado do medo, da obstrução respiratória ou de alterações sanguíneas ou teciduais do pH ou da tensão gasosa. Tanto a hipertensão como a taquicardia refletem a descarga aumentada de catecolaminas, embora uma pulsação acima de 110 a 130 batimentos /min possa indicar uma hipoxemia (PaO_2 < 60mmHg) importante e o grau de seriedade do episódio. Há pulso paradoxal (≥ 10mmHg) em casos de hiperinsuflação pulmonar, ocorrendo quando o volume expiratório forçado em um segundo (VEF_1) está baixo de 30% do normal previsto. Se ocorrerem hipoxemia e hipercapnia graves com acidose respiratória, o paciente geralmente se encontra cianótico, fatigado, confuso e agitado. O exame torácico revela uma nota de percussão hipersonante, um diafragma rebaixado e outras evidências de hiperinsuflação. A expiração se encontra prolongada. O paciente apresenta sibilo generalizado inspiratório e expiratório. Na presença de uma obstrução de baixo grau, os sibilos podem estar suaves ou mesmo ausentes, mas podem ser acentuados com uma respiração rápida e profunda. Quando o fluxo de ar fica severamente reduzido, o peito pode tornar-se paradoxalmente silencioso. Esse achado ameaçador pode ser inadvertidamente induzido ou agravado pela administração de hipnóticos, tranquilizantes ou sedativos, que podem deprimir a respiração. Quando o fluxo de ar atinge o ponto de diminuição no qual o peito se torna silencioso, a tosse se torna ineficiente e tem início a deficiência ventilatória. Isso requer a implementação de uma terapia imediata e intensiva.

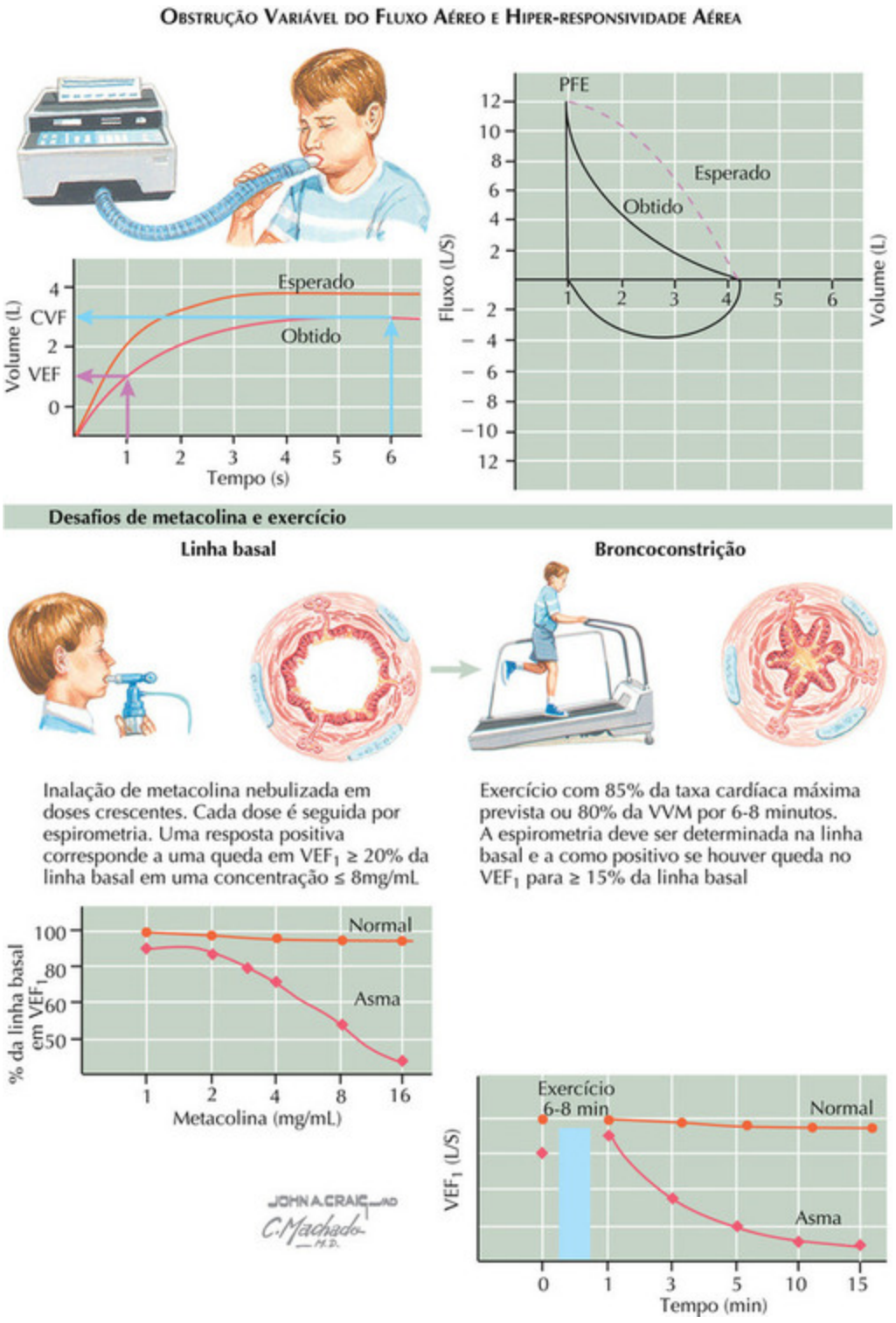


FIGURA 4-17

Diagnóstico da asma

Como a asma é uma doença crônica permanente na maior parte dos pacientes, o diagnóstico correto é importante quando da primeira apresentação dos sintomas. Infelizmente, isso não é feito algumas vezes, e os pacientes são tratados de maneira inapropriada. Nenhum dos sintomas da asma é patognomônico, e o provérbio “nem tudo o que sibila é asma” serve como um lembrete de que sibilos, e também tosse, aperto no peito e dispneia, são sintomas de outras doenças respiratórias e cardíacas. O diagnóstico da asma deve ser feito pela presença dos sintomas característicos associados à presença de obstrução variável do fluxo aéreo ou de hiper-responsividade das vias respiratórias a mediadores broncoconstritores inalados.

A espirometria é a melhor maneira de se mensurar a obstrução variável, usando uma alça de fluxo de volume e demonstrando um VEF_1 reduzido e uma taxa de VEF_1 por capacidde vital forçada (CVF) que apresenta melhora após a inalação de agonistas β2 (Fig. 4-17). Um ganho no VEF_1 superior a 12%, com uma alteração mínima de 200mL, geralmente é aceito como comprovação de obstrução reversível do fluxo de ar. Alguns médicos podem não ter acesso à espirometria, portanto a variabilidade nas determinações do pico de fluxo de ar expirado (PFE) também pode ser usada tanto para o diagnóstico quanto para o monitoramento da asma. Um ganho superior a 20% (ou > 60 L/min) após a inalação de um agonista β2 ou uma variação diurna na PFE de mais que 20% durante 2 semanas de determinações confirma a presença de obstrução variável do fluxo de ar.

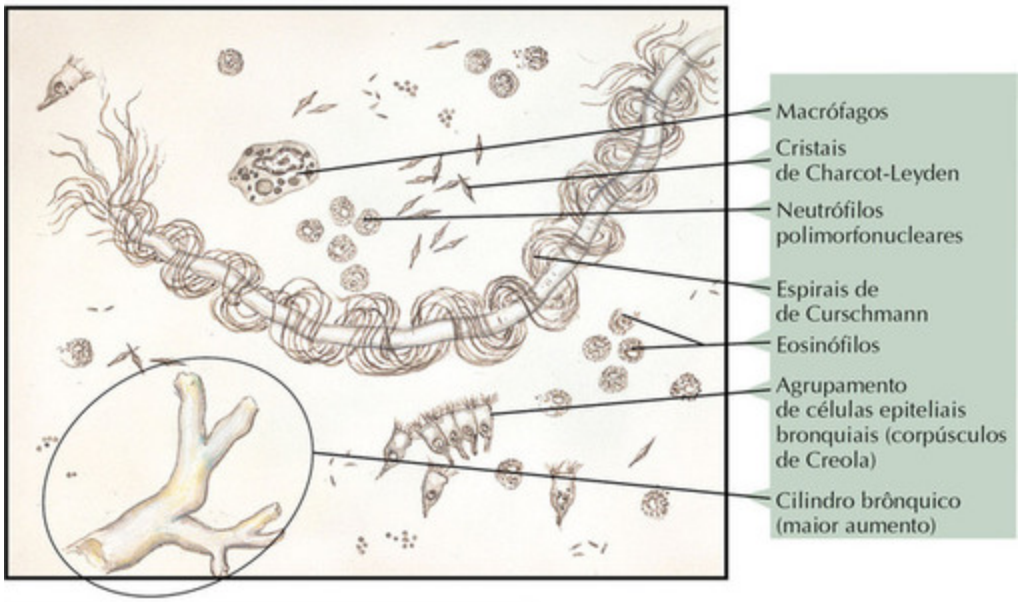
Hiper-responsividade aérea

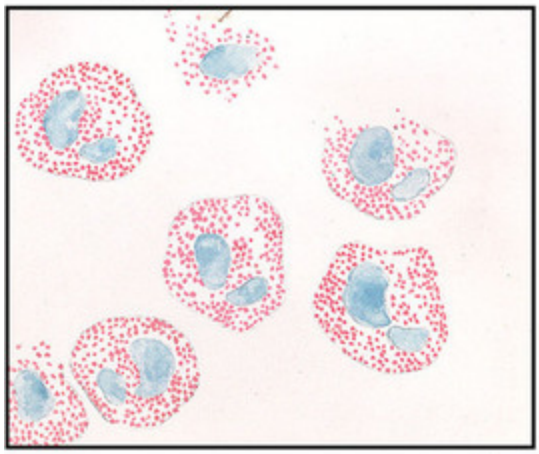
Para pacientes com sintomas compatíveis com asma, mas com função pulmonar normal, as determinações de responsividade das vias respiratórias a desafios aéreos diretos (p. ex., metacolina ou histamina inaladas) ou desafios indiretos (p. ex., manitol inalado ou exercícios) podem ajudar a estabelecer um diagnóstico (Fig. 4-17). As determinações da responsividade das vias respiratórias refletem sua “sensibilidade” a fatores que podem causar sintomas de asma, e os resultados do teste geralmente são expressos como a concentração provocativa (ou dose) de agonista que produz alguma redução no VEF_1. Esses testes são sensíveis a um diagnóstico de asma, mas

apresentam especificidade limitada. Isso significa que um resultado de teste negativo pode ser útil para se excluir um diagnóstico de asma persistente em um paciente que não se encontra em tratamento com glicocorticoides inalados, mas um resultado de teste positivo nem sempre significa que o paciente possui asma. Essa é a razão para a hiper-responsividade das vias respiratórias ter sido descrita em pacientes com rinite alérgica e naqueles que apresentavam limitação do fluxo de ar provocada por outras condições diferentes da asma, como fibrose cística, bronquiectasia e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

Esputo na Asma Brônquica

Esfregaço não corado do esputo asmático; esquema (menor aumento)





Eosinófilos no esfregaço corado



Cristais de Charcot-Leyden, eosinófilos e célula epitelial mostrados em maior aumento

F. Netter M.D.

FIGURA 4-18

Investigações que podem ser consideradas para se estabelecer um diagnóstico

Radiografia

Primariamente, a radiografia serve para excluir outras doenças e para determinar se há pneumonia, atelectasia, pneumotórax, pneumomediastino ou bronquiectasia. Na asma leve, a radiografia torácica não mostra anormalidades. No entanto, com obstrução grave, observa-se uma hiperluminescência característica reversível do pulmão, com aumento dos espaços intercostais, diafragma deprimido e aumento do ar retroesternal. Ao contrário do que ocorre no enfisema pulmonar, no qual a ramificação vascular se torna atenuada e distorcida, o calibre e a distribuição vascular geralmente se apresentam sem alterações na asma.

A compactação do muco é a causa da atelectasia focal, uma complicação da asma. Em crianças, é possível observar até mesmo o colapso total de um lobo. As sombras de atelectasia podem ser transitórias, conforme a compactação do muco se desvia de uma zona pulmonar para outra. Quando o esputo se movimenta, esses padrões se resolvem.

A radiografia também é útil para a avaliação de sinusite coexistente. Se houver suspeita de refluxo gastroesofágico, indica-se a realização de séries gastrointestinais superiores. Pode ser necessário realizar uma cintilografia pulmonar de ventilação e perfusão ou um angiograma por tomografia computadorizada se houver suspeita da presença de êmbolos pulmonares mimetizando a asma.

Esputo

Tanto o esputo produzido espontaneamente quanto aquele induzido podem ser úteis na confirmação do diagnóstico de asma e na decisão dos tratamentos necessários (Fig. 4-18). O esputo produzido espontaneamente pode ser mucoide, purulento ou uma mistura de ambos. É importante mencionar que o esputo purulento nem sempre aponta para uma infecção bacteriana em pacientes asmáticos.

A presença de finos cilindros bronquiolares espirais (espirais de Curschmann) no esputo, medindo até muitos centímetros de comprimento, é fortemente indicativa de asma. Células do epitélio brônquico colunar

ciliado são frequentemente observadas. Os corpúsculos de Creola são agrupamentos dessas células epiteliais brônquicas com cílios móveis e são encontrados em casos de asma grave.

Na asma, eosinófilos e neutrófilos podem estar aumentados no esputo ou pode haver um infiltrado celular predominantemente eosinofílico ou neutrofílico ou, ocasionalmente, paucigranulocítico. A observação de uma eosinofilia no esputo é importante porque indica tratamento inadequado com corticosteroides inalados (CEI) ou baixa adesão ao tratamento. Em geral, as exacerbações agudas da asma são associadas ao aumento celular numérico de eosinófilos ou de neutrófilos no esputo.

Testes Cutâneos de Prick

É importante estabelecer a presença de atopia em indivíduos asmáticos, particularmente se os alérgenos ambientais forem desencadeadores importantes dos sintomas da asma. Preferencialmente, os testes cutâneos são realizados por meio de uma técnica de indução por puntura cutânea, utilizando extratos aquosos de antígenos comuns, como mofo, pólens, fungos, poeira doméstica, penas, alimentos ou pelo de animais (Fig. 4-19). Se houver anticorpos sensíveis ao antígeno cutâneo, há desenvolvimento de uma reação de edema e eritema em 15 a 30 minutos; um teste de controle com o diluente de solução salina deve mostrar pouca ou nenhuma reação.

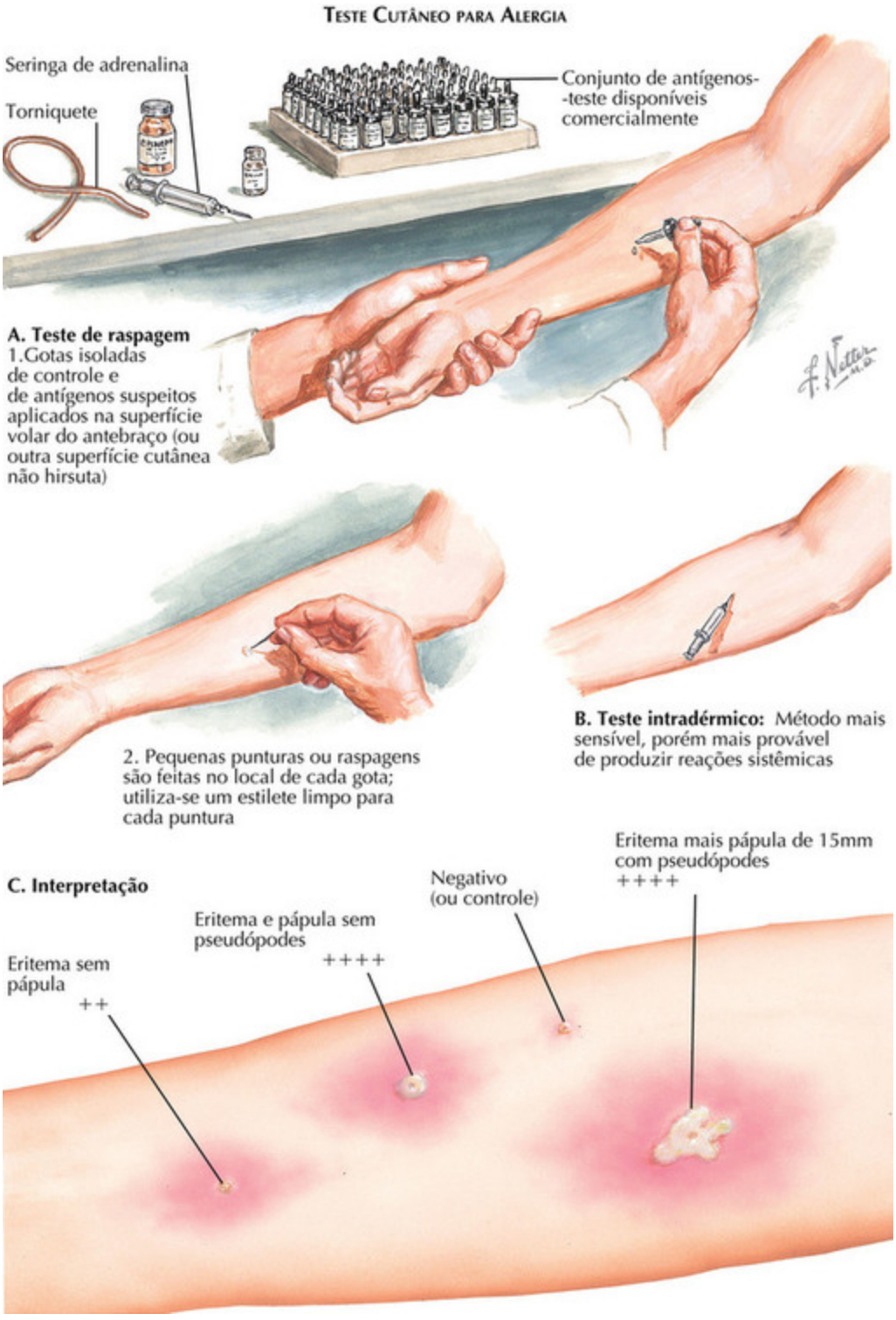


FIGURA 4-19

De maneira ideal, a história clínica e a reatividade dérmica apresentarão resultados correspondentes. No entanto, alguns pacientes têm histórias

positivas, mas resultados negativos em testes cutâneos. Em outros pacientes, os históricos negativos e os resultados positivos em testes cutâneos indicam reatividade imunológica clinicamente significativa.

Testes Sanguíneos

Os testes sanguíneos raramente apresentam valor no diagnóstico da asma, mas os testes radio-alergoadsorventes (RASTs) são usados para identificar a presença de alergia a alérgenos específicos. Além disso, a contagem de eosinófilos no sangue pode estar aumentada em pacientes asmáticos, mas não são sensíveis ou específicos para um diagnóstico.

Óxido Nítrico Exalado

Concentrações elevadas de óxido nítrico exalado (eNO) podem indicar inflamação eosinofílica associada a asma no contexto clínico correto, mas a utilidade clínica desse teste ainda é incerta.

Diagnóstico diferencial

As doenças que devem ser consideradas na avaliação diferencial se encontram descritas na Figura 4-20. Em crianças, as doenças que podem ser erroneamente diagnosticadas como asma também incluem rinossinusite crônica, refluxo gastroesofágico, fibrose cística, displasia broncopulmonar, malformação congênita causando estreitamento das vias respiratórias intratorácicas, aspiração de corpo estranho, síndrome de discinesia ciliar primária, imunodeficiência e doença cardíaca congênita. Em pacientes adultos, os distúrbios pulmonares, além daqueles já apresentados na Figura 4-20, incluem fibrose cística, pneumoconiose e vasculite sistêmica envolvendo os pulmões.

Anormalidades fisiológicas na asma

Espirometria a Função Respiratória na Asma

Na asma, o primeiro distúrbio fisiológico é a obstrução ao fluxo de ar, que é mais marcante na expiração. Essa obstrução é variável em gravidade e em seus pontos envolvidos, e, por definição, é reversível em algum grau.

Diversas combinações de constrição da musculatura lisa, inflamação, edema e hipersecreção de muco produzem esse impedimento do fluxo de ar. Adicionalmente, pequenos volumes pulmonares com colapso do espaço aéreo terminal podem compor a obstrução das vias respiratórias. Nas grandes vias respiratórias, os anéis cartilaginosos rígidos ajudam a manter a patência. Nas vias respiratórias periféricas, no entanto, há pouca oposição à ação da musculatura lisa devido à escassez de cartilagem. Em vez disso, a patência dessas vias respiratórias é influenciada pelo volume pulmonar, porque estão inseridas no, e parcialmente sustentadas pelo, parênquima pulmonar.

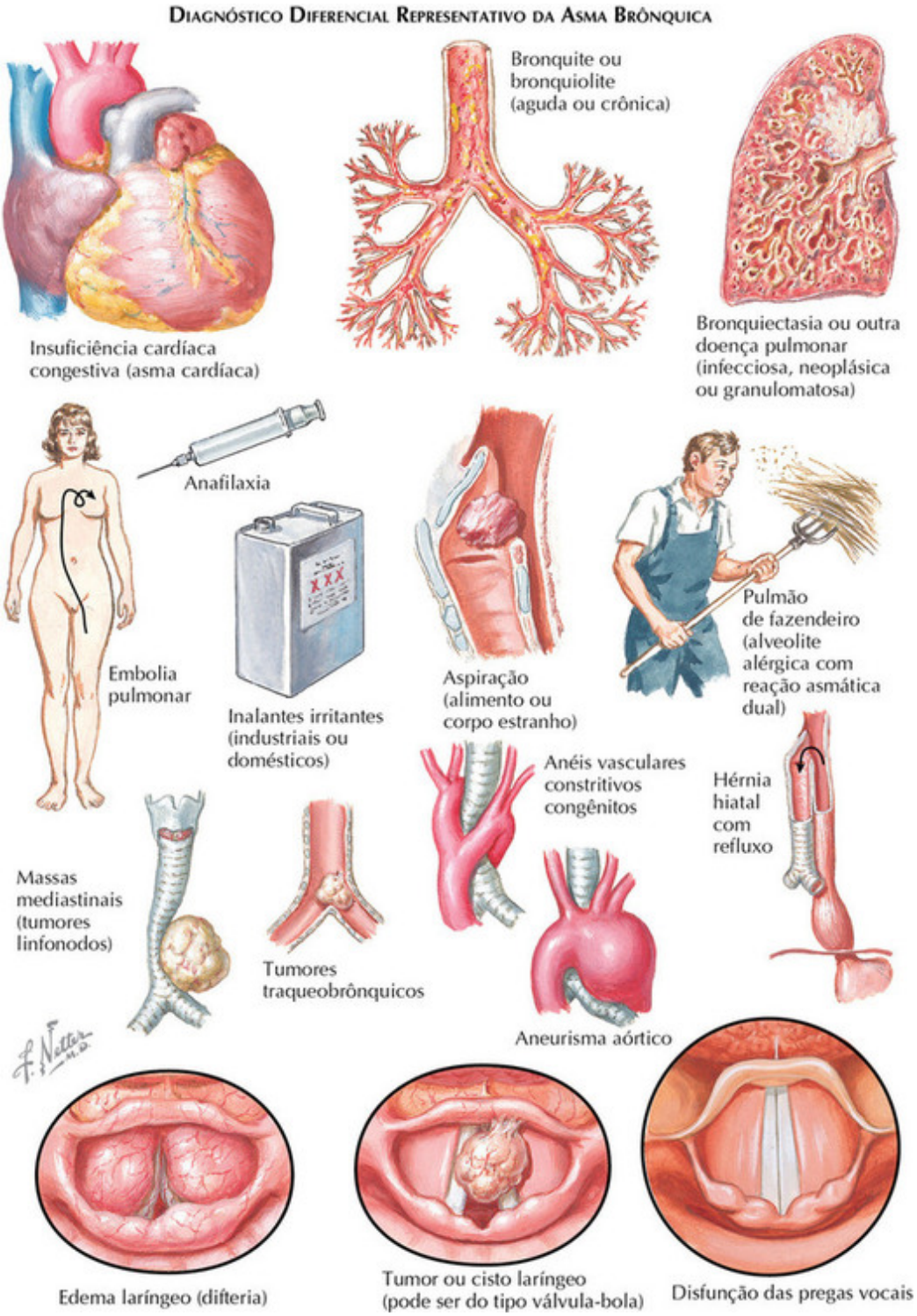


FIGURA 4-20

No início de um ataque asmático, ou em casos leves, a obstrução não é extensa. À medida que a asma progride, a resistência das vias respiratórias

aumenta significativamente. Embora a resistência inspiratória também aumente, a anormalidade é mais pronunciada durante a expiração devido ao estreitamento ou ao fechamento das vias respiratórias, conforme o pulmão esvazia. Neste ponto, o esforço expiratório adicional não produz nenhum aumento na taxa de fluxo expiratório e pode ainda intensificar o colapso das vias respiratórias.

Por causa dessas resistências mecânicas, a musculatura respiratória deve produzir maior grau de expansão torácica. Mais importante, o retraimento elástico dos pulmões é insuficiente para a expiração “passiva”. A musculatura respiratória, portanto, deve desempenhar papel ativo na expiração. Se a obstrução for severa, ocorrerá aprisionamento de ar, com aumento do volume residual (VR) e da capacidade residual funcional (CRF).

A obstrução respiratória é irregular e resulta em distribuição desigual de gases para os alvéolos. Esse e outros estímulos resultam em taquipneia e, consequentemente, em um ciclo respiratório mais encurtado, ainda que a obstrução brônquica necessite de um tempo de respiração mais prolongado para uma ventilação adequada. Essas demandas conflitantes não podem ser reconciliadas enquanto o ataque asmático persiste.

A gravidade da obstrução se reflete nas determinações espirométricas de volume expiratório e do fluxo de ar. VEF_1, CVF e capacidade inspiratória (CI) se encontram todos reduzidos durante um ataque agudo.

As vias respiratórias periféricas apresentam uma área transversal total proporcionalmente maior. Por essa razão, a resistência das vias respiratórias periféricas costuma ser responsável por apenas 20% da resistência total das vias respiratórias. Dessa forma, a obstrução extensiva dessas vias respiratórias menores podem parecer indetectáveis se o médico confiar apenas nos achados clínicos. A redução na CVF e no VEF_1 mostra boa correlação com a redução na PaO_2, embora a retenção de dióxido de carbono não ocorra até que o VEF_1 atinja cerca de 1L ou 25% do nível esperado.

Com a obstrução progressiva, a expiração se torna cada vez mais prolongada. Ocorre aumento em VR e CRF (Fig. 4-39). Essas alterações de volume podem representar uma resposta fisiológica inerente do paciente, porque respirar volumes pulmonares maiores impede o fechamento das vias

respiratórias terminais. O efeito geral desses eventos é a hiperinsuflação alveolar, que tende a aumentar ainda mais o diâmetro das vias respiratórias ao exercer uma força lateral maior nas paredes. Essa hiperinsuflação pode preservar parcialmente a troca gasosa, o que é desvantajoso, uma vez que se requer mais força, resultando em aumento no consumo de O_2. Além disso, essa condição compromete a CI e a capacidade vital (CV). Os sintomas de dispneia e de fadiga também podem surgir em parte desse processo. Finalmente, a eficácia da tosse fica prejudicada, porque a velocidade do fluxo de ar fica seriamente reduzida.

Como resultado da obstrução não homogênea das vias respiratórias na asma, a distribuição do ar inspirado para as unidades respiratórias terminais não é uniforme em todo o pulmão. Os alvéolos que se encontram hiperventilados devido ao fato de serem supridos pelas vias respiratórias obstruídas são intercalados com alvéolos normais ou hiperventilados; a partir de então, a gravidade da asma está diretamente relacionada com a proporção de grupos alveolares mal e bem ventilados. A hipoxemia arterial, que é um defeito primário de troca gasosa na asma, é causada por essa não homogeneidade VA/Qc (Fig. 4-21). Conforme a população de unidades alveolares com uma baixa proporção de VA/Qc aumenta (devido ao avanço da obstrução), o grau de hipoxemia arterial também se intensifica. O distúrbio VA/Qc é agravado se algumas vias respiratórias estiverem completamente obstruídas. O desvio intrapulmonar da direita para a esquerda resulta em hipoxemia arterial.

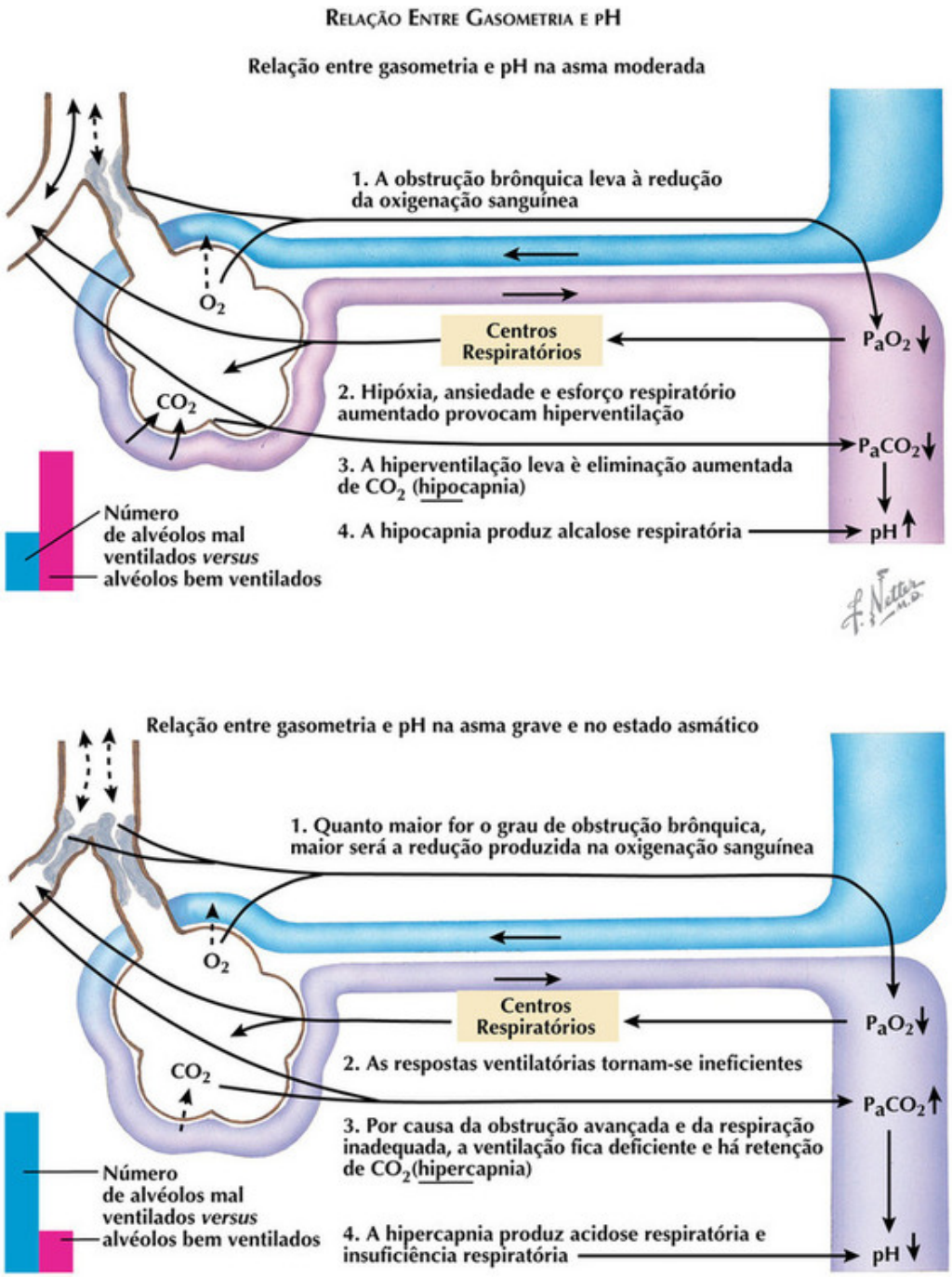


FIGURA 4-21

A eliminação do dióxido de carbono não é prejudicada quando o número de unidades alveolares capilarizadas com razões VA/Qc normais permanece elevado em relação ao número de unidades com razão VA/Qc baixa. À medida que a obstrução progride, o número de alvéolos hipoventilados aumenta. Simultaneamente, ocorre aumento apropriado no esforço, taxa e

profundidade da respiração. Inicialmente, essa resposta minimiza o aumento do espaço morto fisiológico, mas, eventualmente, se torna limitado e a ventilação alveolar finalmente não é suficiente para sustentar as necessidades metabólicas do corpo. Agora, a retenção de dióxido de carbono ocorre junto com a hipoxemia gradativamente maior. Esse é um estado de deficiência ventilatória e, em geral, surge quando o VEF_1 está abaixo de 25% do esperado.

Patogenia da asma

Genética

Fatores genéticos e ambientais interagem de maneira complexa para produzir tanto suscetibilidade à asma quanto sua manifestação. Muitos genes no cromossomo 5q31033 podem ser importantes no desenvolvimento e na progressão da inflamação associada a asma e atopia, incluindo as citocinas interleucina-3 (IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-12, IL-13) e o fator estimulador de colônia de granulócitos-macrófagos (GM-CSF). Além disso, diversos outros genes podem desempenhar papel relevante no desenvolvimento da asma ou em sua patogênese, incluindo o receptor para corticosteroides e o receptor β2-adrenérgico. O cromossomo 5q32 contém o gene para o adrenorreceptor β2, que é altamente polimórfico, e diversas variantes desse gene foram descobertas com capacidade de alterar o funcionamento do receptor e a resposta aos agonistas do tipo β.

Outras regiões cromossômicas associadas ao desenvolvimento de alergia ou de asma incluem o cromossomo 11q, que contém o gene para a cadeia β do receptor de alta afinidade para IgE (FcεRIβ). O cromossomo 12 também contém diversos genes candidatos, incluindo interferon-γ (IFN-γ), fator de célula tronco (SCF), IGF-1 e a forma constitutiva da óxido nítrico sintase (cNOS). O gene ADAM 33 (uma desintegrina e metaloprotease 33) no cromossomo 20p13 foi associado a asma de maneira significativa. As proteínas ADAM são enzimas proteolíticas ancoradas na membrana. A expressão restrita de ADAM 33 às células mesenquimais e sua associação estreita com a hiper-responsividade das vias respiratórias (HVA) sugerem que ela pode estar atuando na musculatura lisa ou em eventos relacionados com o remodelamento das vias respiratórias.

Inflamação Celular

O aspecto mais característico da asma grave, da leve e mesmo da assintomática é a inflamação respiratória persistente. As características mais importantes incluem infiltração das vias respiratórias por células inflamatórias, hipertrofia da musculatura lisa das vias respiratórias e espessamento da lâmina reticular imediatamente abaixo da membrana basal (Fig. 4-22). Um aspecto importante do infiltrado inflamatório das vias respiratórias na asma é sua natureza multicelular, que é principalmente composta de eosinófilos, mas também inclui neutrófilos, linfócitos e outras células em graus variados. Enquanto os neutrófilos, os eosinófilos e os linfócitos são recrutados da circulação, os mastócitos são células residentes nas vias respiratórias. As evidências histológicas da desgranulação de mastócitos e da vacualização de eosinófilos revelam que as células inflamatórias se encontram ativadas. Os mastócitos presentes nas mucosas de pacientes asmáticos não se encontram aumentados, mas exibem sinais de secreção de grânulos. Estudos *post-mortem* mostraram aparente redução do número de mastócitos nos brônquios asmáticos e também no parênquima pulmonar, o que reflete a desgranulação dessas células, e não exatamente uma redução numérica.

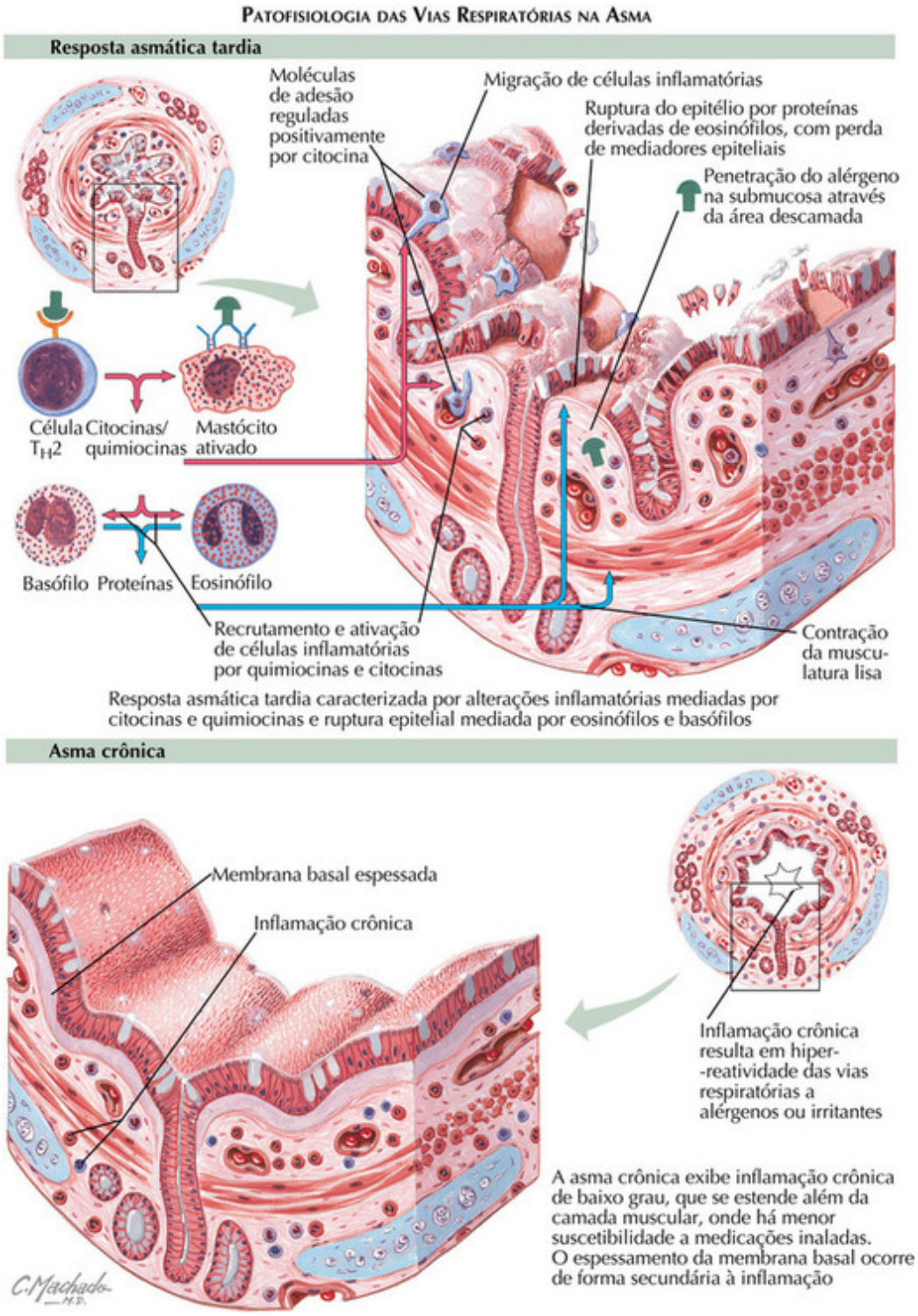


FIGURA 4-22

Os eosinófilos são considerados as células predominantes e mais características na asma, uma vez que são observados tanto nos estudos com

lavado broncoalveolar (BAL) como naqueles que investigam biópsias brônquicas. O epitélio brônquico se encontra infiltrado por eosinófilos, e isso é evidente nas vias respiratórias maiores e menores. No entanto, alguns estudos relatam a virtual ausência de eosinófilos na asma grave ou fatal, sugerindo alguma heterogeneidade nesse processo. Os macrófagos alveolares são as células mais prevalentes nos pulmões humanos, seja em indivíduos normais, seja em pacientes asmáticos, e, quando ativados, secretam uma ampla gama de mediadores. Os linfócitos são essenciais para o desenvolvimento da asma e são encontrados nas vias respiratórias de indivíduos asmáticos de um modo correlacionado com a gravidade da doença. A função e a contribuição dos linfócitos na asma são multifatoriais e estão centradas na habilidade dessas células em secretar citocinas. As células T ativadas são uma fonte de citocinas Th2 (p.ex., IL-4, IL-13), as quais induzem as células B ativadas a produzir IgE e a aumentar a expressão de moléculas de adesão celular, particularmente a molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM-1) e IL-5, que é essencial para o desenvolvimento de eosinófilos e para sua sobrevivência nos tecidos.

Anormalidades imunológicas

A asma alérgica e outras doenças alérgicas, como a rinite alérgica e a anafilaxia, desenvolvem-se como resultado da sensibilização aos alérgenos ambientais e das respostas imunologicamente mediadas subsequentes que ocorrem quando os alérgenos são novamente encontrados. Essas reações alérgicas acontecem em órgãos-alvo específicos, como pulmões, trato gastrointestinal ou pele. Esses processos imunes que levam a reações alérgicas representam o estado enfermo clinicamente conhecido como “atopia”. A sequência imune consiste em uma fase de sensibilização seguida por uma reação ao desafio, resultando na síndrome clínica em questão (Fig. 4-23).

A sensibilização a um alérgeno ocorre quando o alérgeno, de outra forma inócuo, é encontrado pela primeira vez. As células apresentadoras de antígenos profissionais (APCs), tais como monócitos, macrófagos e células dendríticas imaturas, capturam o antígeno e o degradam em peptídios imunogênicos menores. Os fragmentos antigênicos clivados são apresentados às células T auxiliares (Th, do inglês *T helper*) CD4+ virgens

no contexto das moléculas de MHC de classe II. Dependendo de uma multiplicidade de fatores, em especial do microambiente de citocinas, essas células T auxiliares virgens são, posteriormente, polarizadas em linfócitos Th1 ou Th2. Os linfócitos Th1 secretam predominantemente IL-2, INF-γ e fator de necrose tumoral (TNF)-β para induzir uma resposta imune celular. Em contraste, os linfócitos Th2 secretam as citocinas IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 para induzir uma resposta imune humoral, particularmente a mudança de classe nas células B para a produção de imunoglobulina E (IgE) específica para o alérgeno. Na asma alérgica, ocorre desequilíbrio entre os infócitos Th1 e Th2, com desvio na imunidade de um padrão Th1 para um perfil Th2. Dessa forma, frequentemente a asma alérgica é referida como um distúrbio Th2-mediado, com uma resposta imune de tendência Th2 persistente contra os alérgenos inalados (Fig. 4-23).

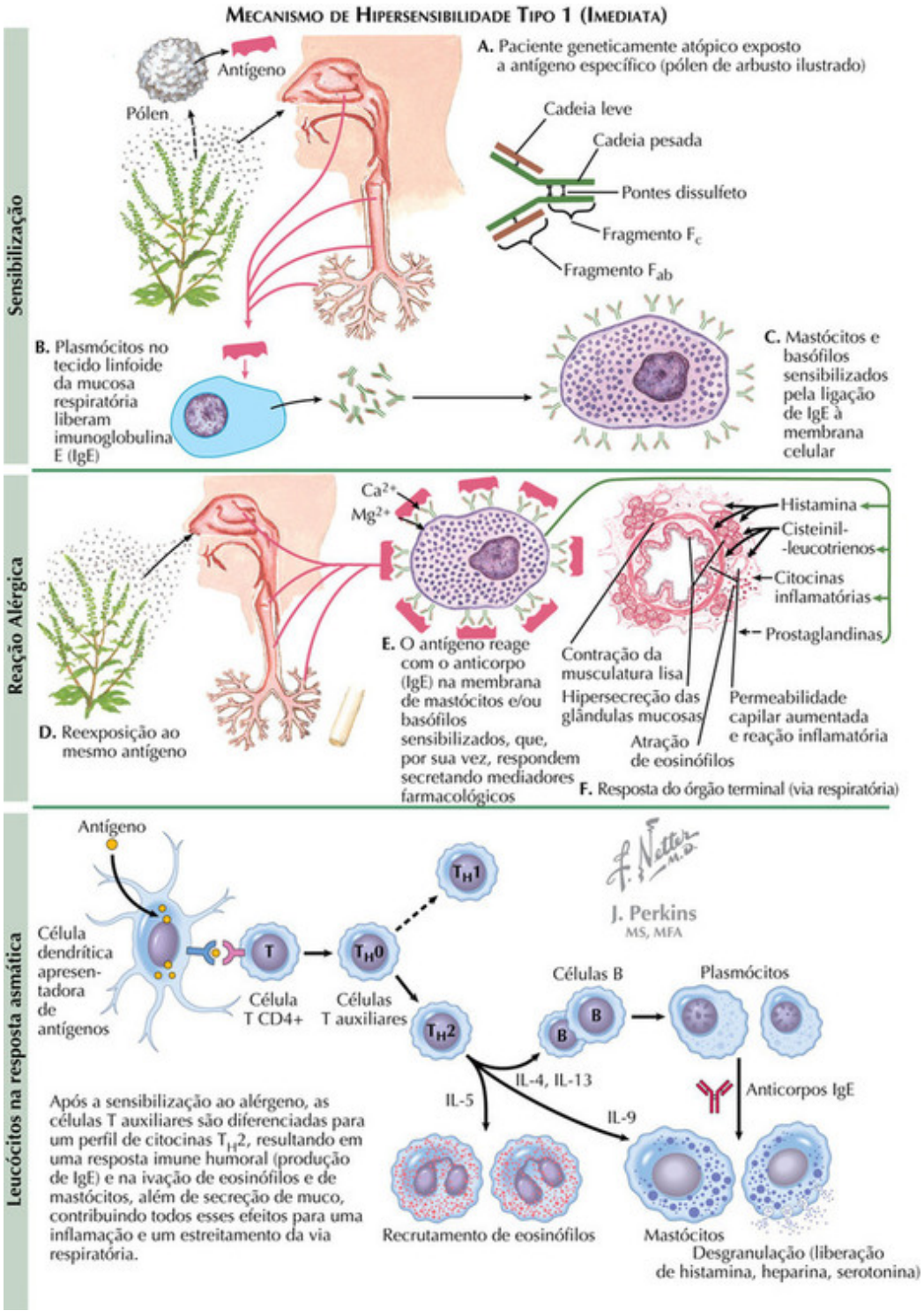


FIGURA 4-23

A IgE é uma γ-l-glicoproteína e é o anticorpo menos abundante no soro, com uma concentração de 150ng/mL em comparação com 10mg/mL de anticorpos IgG em indivíduos normais. No entanto, em indivíduos

“atópicos”, as concentrações de IgE na circulação podem chegar a mais de dez vezes o nível normal. As concentrações de IgE também se encontram aumentadas em pacientes com infestações parasitárias e naqueles com síndrome de hiper-IgE. A concentração sérica aumentada não é, necessariamente, um indicador específico da extensão ou da gravidade da alergia em determinado indivíduo. As moléculas de IgE ligam-se às superfícies dos mastócitos ou de outras células, como os basófilos. Os mastócitos que possuem IgE ligadas à sua superfície se encontram distribuídos na mucosa do trato respiratório superior e inferior e nos tecidos conjuntivos perivasculares do pulmão.

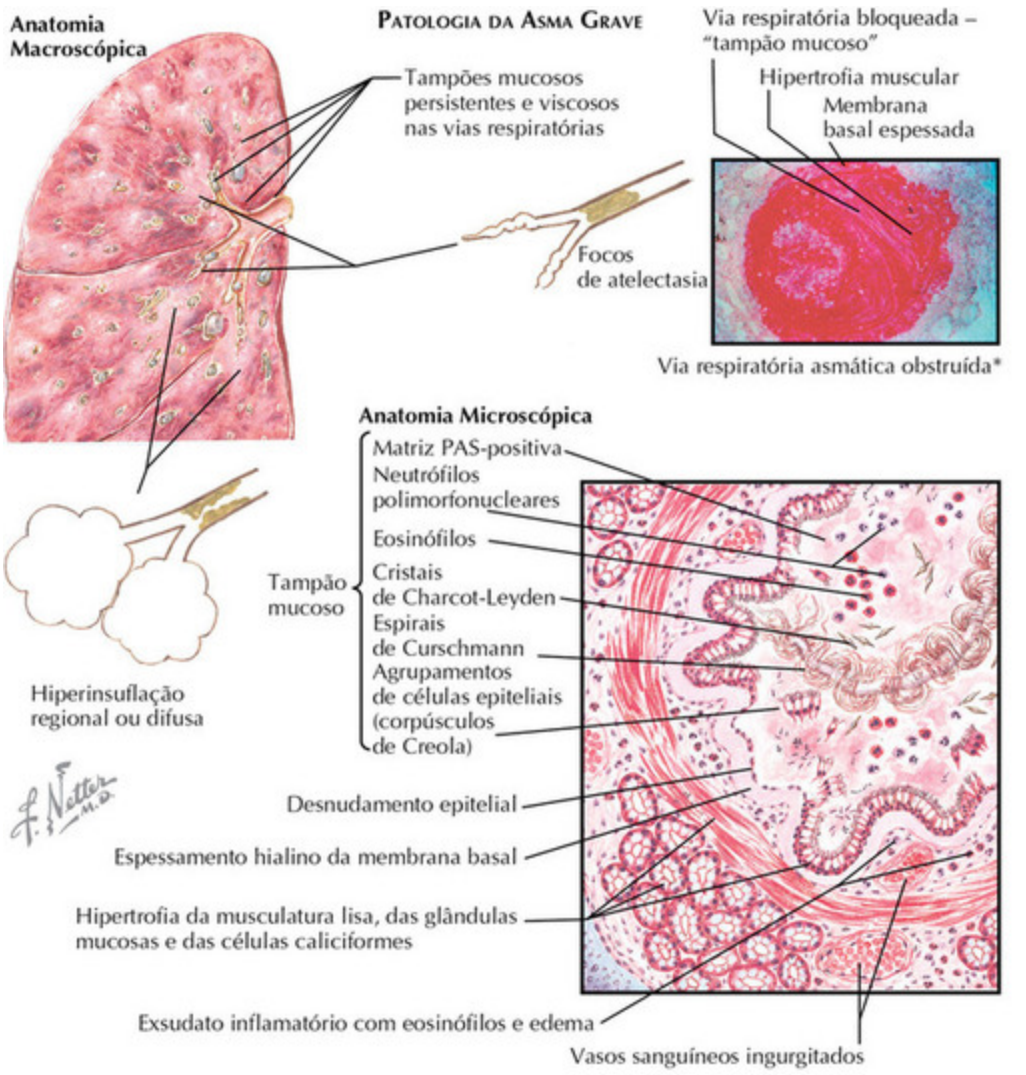
Após a sensibilização a um alérgeno, a reexposição do paciente ao alérgeno pode resultar em uma reação alérgica aguda, também conhecida como uma reação de hipersensibilidade imediata (Fig. 4-23). Os mastócitos sensibilizados com IgE em sua superfície, ao entrarem em contato com o antígeno específico, secretam mediadores preformados e recém-sintetizados, incluindo histamina, cisteínil-leucotrienos, quininas, prostaglandinas, tromboxano e fator ativador de plaquetas. Além disso, os mastócitos são fontes de citocinas pró-inflamatórias. Cada molécula de antígeno precisa ligar-se a, pelo menos, duas moléculas de anticorpo, formando uma ponte entre as IgE ligadas à superfície da célula. A produção dos sintomas de asma ocorre devido à subsequente contração da musculatura lisa das vias respiratórias, vasoconstrição e hipersecreção de muco, junto com uma resposta inflamatória de permeabilidade capilar aumentada, seguida por infiltração celular com os eosinófilos e neutrófilos.

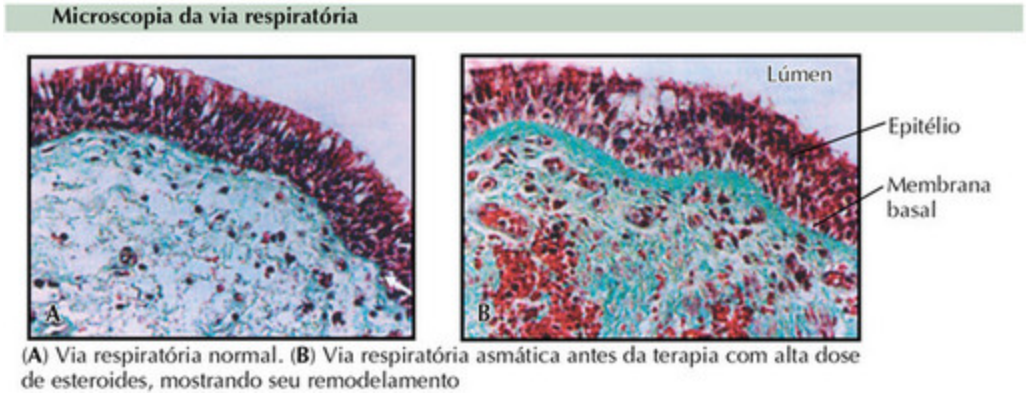
Alterações patológicas na asma

O conhecimento inicial da patologia da asma provém de estudos *post-mortem* de pacientes com asma fatal ou das vias respiratórias de pacientes asmáticos que morreram de outras causas ou, ainda, que foram submetidos a ressecções pulmonares. Todos mostraram alterações patológicas similares, embora de gravidade variável, e proporcionaram diretrizes fundamentais de acordo com as causas e consequências das reações inflamatórias nas vias respiratórias (Fig. 4-24).

Os característicos tampões mucosos nas vias respiratórias asmáticas podem causar obstrução dessas vias, levando a um descompasso entre

ventilação e perfusão e contribuindo para a hipoxemia. Os tampões mucosos são compostos de muco, proteínas séricas, células inflamatórias e debris celulares, que incluem células epiteliais descamadas e macrófagos, frequentemente dispostos em um padrão em espiral (espirais de Curschmann). A produção excessiva de muco na asma fatal é atribuída a hipertrofia e hiperplasia das glândulas submucosas. O muco também contém grande quantidade de ácidos nucleicos, glicoproteínas e albumina, o que o torna mais viscoso. Essa reologia mucosa alterada, juntamente com a perda do epitélio ciliar, prejudica a função de remoção mucociliar.





(**A**) Via respiratória normal. (**B**) Via respiratória asmática antes da terapia com alta dose de esteroides, mostrando seu remodelamento

FIGURA 4-24

A espessura da parede das vias respiratórias na asma se encontra aumentada e está relacionada com o nível de gravidade da doença. Em

comparação com indivíduos não asmáticos, a espessura da parede das vias respiratórias está aumentada de 50% a 300% em pacientes com asma fatal e de 10% a 100% na asma não fatal. A maior espessura resulta de um aumento proveniente da maioria dos compartimentos de tecidos, incluindo musculatura lisa, epitélio, submucosa, adventícia e glândulas mucosas. O edema inflamatório envolve a via respiratória inteira, em especial a camada submucosa, com acentuada hipertrofia e hiperplasia das glândulas submucosas e hiperplasia das células caliciformes. A hiperplasia e a hipertrofia das células caliciformes acompanham a perda de células epiteliais. Há hiperplasia da camada muscular e vasodilatação microvascular nas camadas adventícias das vias respiratórias. Além disso, estudos morfométricos demonstraram que a lâmina própria brônquica de indivíduos asmáticos apresentava maior número de vasos que ocupavam uma porcentagem maior de área em relação aos indivíduos não asmáticos e, em algumas circunstâncias, isso estava correlacionado com a gravidade da doença.

Manejo de longo prazo da asma

As diretrizes para o tratamento de asma têm sido notoriamente consistentes na identificação de metas e objetivos a serem traçados para o tratamento dessa doença. São elas: (1) minimizar ou eliminar os sintomas da asma, (2) atingir a melhor função pulmonar possível, (3) prevenir a exacerbação da asma, (4) realizar as diretrizes já descritas com o menor número possível de medicamentos, (5) minimizar os efeitos colaterais de curto e de longo prazo e (6) educar o paciente acerca da doença e das metas do manejo terapêutico. Outro objetivo importante deve ser a prevenção do declínio da função pulmonar e o desenvolvimento de obstrução permanente do fluxo de ar, o que ocorre em alguns pacientes asmáticos. Além dessas metas e objetivos, cada um desses documentos descreveu o que se entende pelo termo *controle da asma*. Isso inclui os objetivos já mencionados, mas também a minimização da necessidade de medicações de resgate, como agonistas β2 inalados, para uso eventual e não diário; minimizar a variabilidade das taxas de fluxo, que é característica da asma; e executar as atividades normais da vida diária. Obter esse nível de controle da asma deve ser um objetivo desde a primeira visita do paciente ao médico-assistente. O tratamento

farmacológico de pacientes com asma só deve ser considerado no contexto do esclarecimento sobre a asma e da prevenção dos indutores da doença (Fig. 4-25).

Asma Persistente Leve

Baixas doses de corticosteroides inalados (ICS) frequentemente podem proporcionar controle ideal da asma e reduzir os riscos de exacerbação grave dessa doença em crianças e em adultos com asma persistente leve, devendo, portanto, ser o tratamento de escolha. ICS são os medicamentos anti-inflamatórios mais eficazes para o tratamento da asma. Os mecanismos de ação dos medicamentos para a asma se encontram retratados na Figura 4-26. Não há evidências convincentes de que o uso regular da terapia combinada com ICS e agonistas β2 inalatórios de longa ação (LABA) forneça qualquer benefício adicional. Antagonistas dos receptores de leucotrienos (LTRAs) são outra opção de tratamento nessa população, mas são menos eficazes que os ICS em baixa dosagem. Há consideráveis diferenças inter e intraindividuais em relação à resposta a qualquer terapia. Isso também é válido para a resposta ao tratamento com ICS e LTRAs, tanto em adultos quanto em crianças. Ainda que, na média, os ICS sejam mais capazes que LTRAs na melhora de quase todos os desfechos da asma, alguns pacientes podem apresentar melhor resposta a LTRAs. Atualmente, não é possível identificar com precisão esses respondedores tomando por base suas características clínicas, fisiológicas ou a farmacogenômica.



FIGURA 4-25

Outra questão que precisa ser considerada quando da tomada de decisão de se iniciar o tratamento com ICS em pacientes com asma leve é o

potencial para desencadear efeitos colaterais. Os ICS não são metabolizados nos pulmões, e cada molécula de ICS administrada para dentro dos pulmões é absorvida pela circulação sistêmica. Todos os estudos realizados em pacientes com asma persistente leve utilizaram baixas doses de ICS (doses máximas, 400gμ/d). Há uma grande quantidade de dados disponíveis demonstrando a segurança dessas doses baixas, ainda que empregadas no longo prazo, em adultos. No entanto, foi demonstrada uma significativa redução na velocidade de crescimento com doses baixas de ICS em crianças. É improvável que exerça qualquer efeito sobre a altura final dessas crianças porque o estudo que acompanhou crianças tratadas com o ICS em relação à altura final não mostrou qualquer efeito prejudicial, mesmo com o emprego diário de doses moderadas de ICS.

Asma Persistente Moderada

Esses pacientes apresentam uma asma que não é bem controlada com doses baixas de ICS. As diretrizes para o tratamento da asma recomendam que a terapia combinada com ICS e LABA seja a opção preferida de tratamento nesses pacientes. Isso porque a utilização do tratamento de combinação de ICS e LABA para asma persistente moderada também demonstrou melhorar todos os indicadores de controle da asma em comparação com o ICS sozinho. É importante notar que a terapia combinada com ICS e LABA apresenta evidência de maior benefício na asma persistente moderada principalmente em adultos com a doença. Outra abordagem de tratamento recém-descrita para o tratamento de pacientes com asma moderada é a utilização de um inalador contendo a combinação do ICS budesonida e do LABA formoterol, tanto como terapia de manutenção quanto como terapia de alívio, que tem demonstrado reduzir o risco de exacerbações graves de asma em comparação com os outras abordagens terapêuticas estudadas, utilizando uma redução associada no emprego de corticosteroides por via oral.

Diversos estudos têm comparado o benefício clínico quando se adicionam LTRAs aos ICS em pacientes com asma persistente moderada, adultos e crianças. A adição de LTRAs aos ICS pode melhorar modestamente o controle da asma quando comparada ao uso de ICS isoladamente, mas essa estratégia não pode ser recomendada como um

substituto para o aumento da dose do ICS. Além disso, os LTRAs têm-se mostrado menos eficazes do que os LABAs quando são combinados a ICS. O emprego de baixas doses de teofilina também foi avaliado como uma terapia adicional para ICS. A magnitude do benefício obtido é menor do que com LABA. Outra opção potencial para o tratamento de pacientes com asma moderada é o omalizumab, um anticorpo monoclonal humanizado recombinante contra a IgE. Esse anticorpo anti-IgE forma complexos com a IgE livre, bloqueando, assim, a interação entre a IgE e as células efetoras, reduzindo as concentrações séricas de IgE livre. Em pacientes sob tratamento com doses moderadas a altas de ICS, o omalizumab reduz as exacerbações asmáticas e permite uma pequena, embora estatisticamente significativa, redução das doses do ICS, quando comparado ao placebo. No entanto, esse tratamento não foi comparado às terapias de aditivos comprovados, como os LABAs, que são mais baratos. Dessa forma, atualmente essa terapia é recomendada pelas diretrizes internacionais a pacientes com asma moderada a grave.

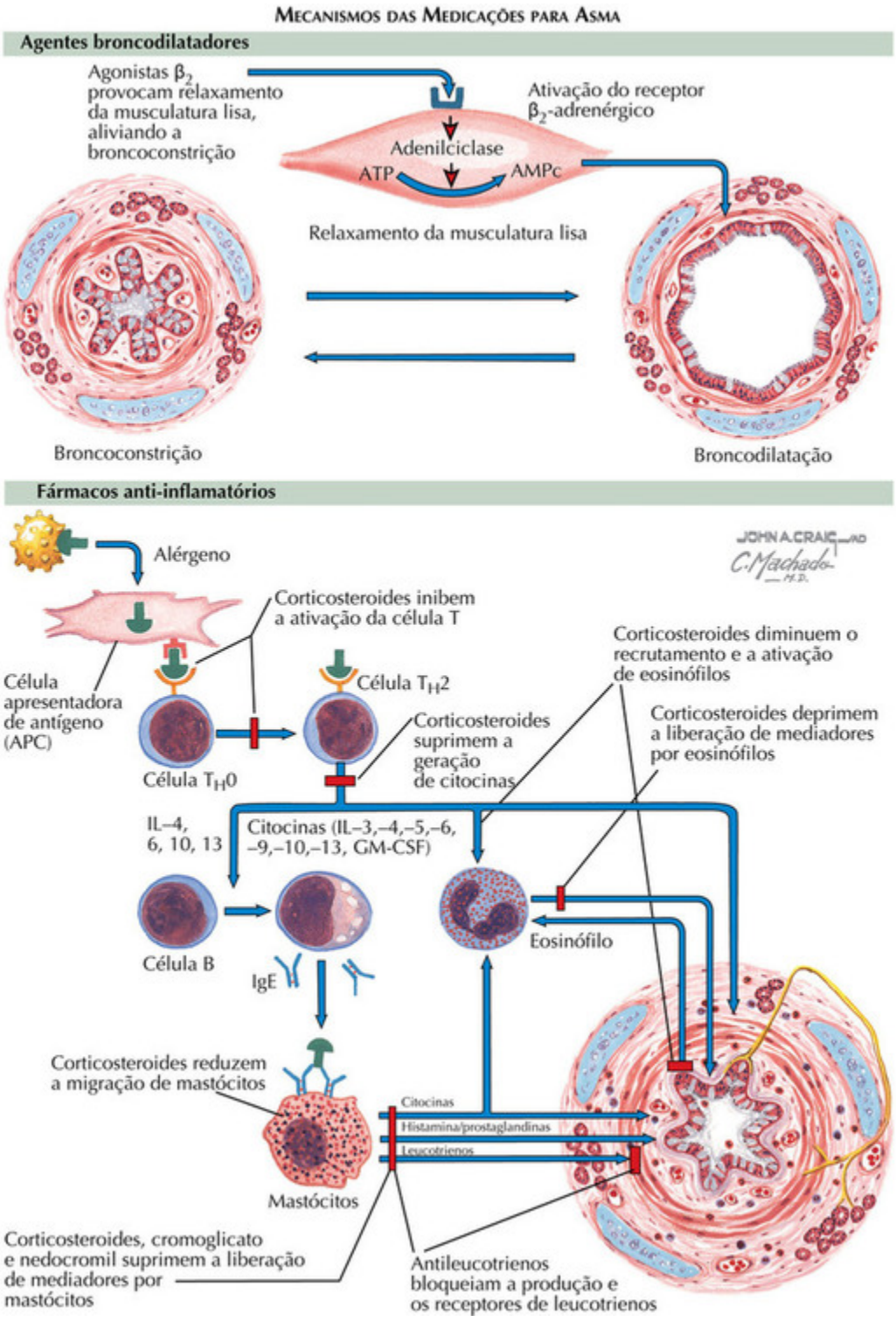


FIGURA 4-26

Asma Persistente Grave

Os pacientes com asma grave são aqueles que não respondem adequadamente nem mesmo a altas doses de ICS e LABAs. Essa população consome desproporcionalmente os recursos de saúde relacionados com a asma. Fisiologicamente, com frequência esses pacientes apresentam aprisionamento de ar, tendência a colapso das vias aéreas e elevado grau de HRA. Mais frequentemente, os pacientes com asma grave de difícil tratamento são adultos com comorbidades significativas, incluindo rinossinusite grave, refluxo gastroesofágico, obesidade e transtornos de ansiedade. Muitas vezes, essa população precisa receber corticosteroides orais além dos ICS, em um esforço para se alcançar o controle da asma.

Tratamento das exacerbações da asma grave

Os episódios de asma aguda grave (exacerbações da asma) são representados pelo aumento progressivo no encurtamento da respiração, tosse, chiado, aperto no peito ou alguma combinação desses sintomas, e são caracterizados por obstrução do fluxo respiratório que pode ser quantificada através da medição de PFE ou FEV_1. Essas mensurações são indicadores mais confiáveis do que o grau dos sintomas para se determinar a gravidade da limitação do fluxo respiratório. As exacerbações graves são potencialmente fatais, e seu tratamento requer intensa supervisão. Os pacientes com exacerbações graves devem ser encorajados a visitar seus médicos imediatamente ou a se encaminhar ao hospital mais próximo que forneça acesso emergencial para pacientes com asma aguda. É essencial monitorar cuidadosa e objetivamente a resposta à terapêutica.

As terapias primárias para exacerbações graves de asma incluem a administração repetitiva de β2-agonistas de ação rápida inalados, 2-4 inalações a cada 20 minutos na primeira hora (Fig. 4-27). Após a primeira hora, a dose de β2-agonistas necessários depende da gravidade da exacerbação e da resposta aos β2-agonistas previamente administrados por inalação. Uma combinação de β2-agonistas inalados com um anticolinérgico (brometo de ipratrópio) pode produzir uma broncodilatação melhor do que a obtida com apenas um ou outro fármaco. O oxigênio deve ser administrado por cânula nasal ou máscara, e deve ser titulado de acordo

com a oximetria de pulso, a fim de manter a saturação satisfatória de oxigênio em 90% ou mais (≥ 95% em crianças).

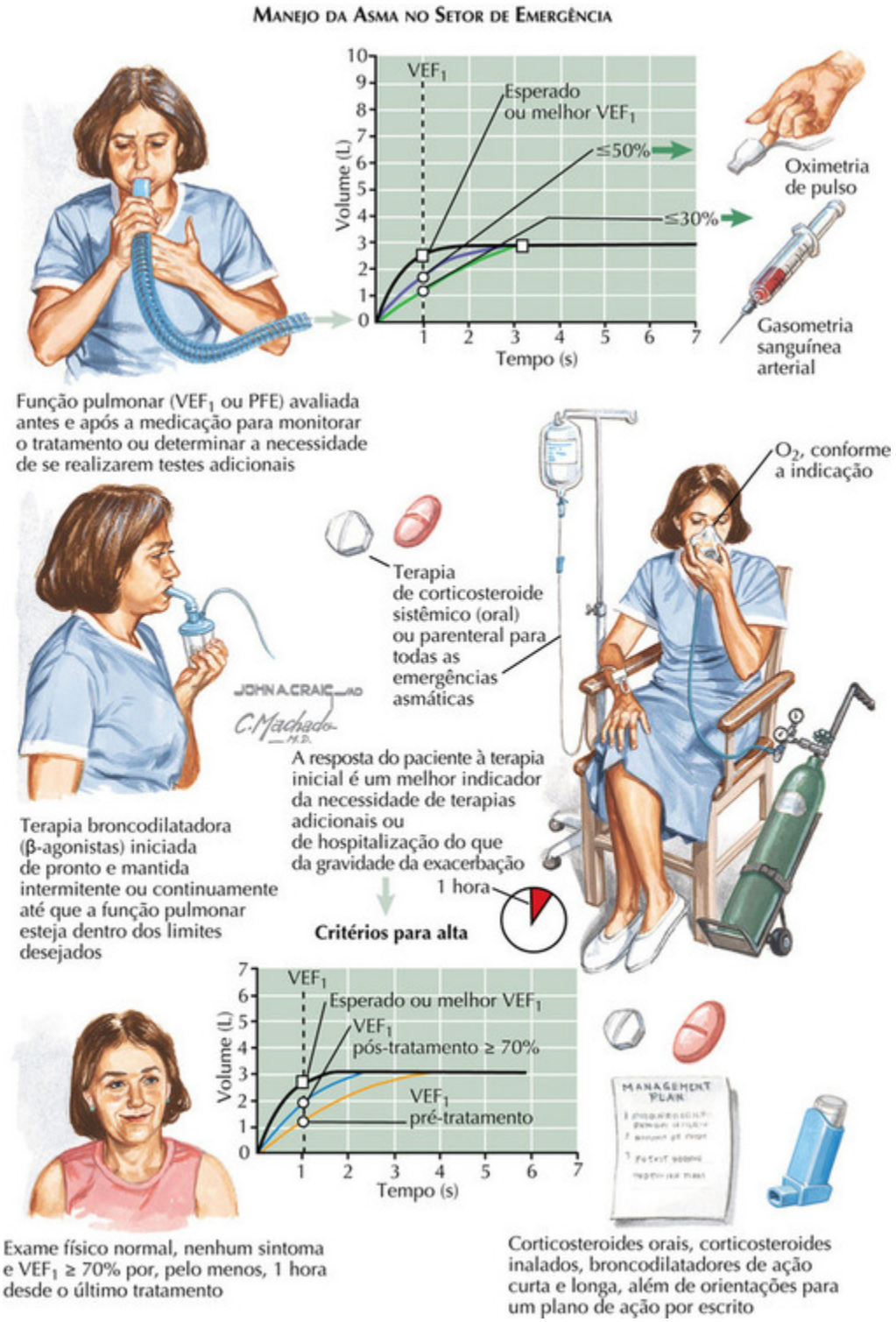


FIGURA 4-27

Os glicocorticosteroides sistêmicos aceleram a resolução das exacerbações e devem ser utilizados em todas as exacerbações, exceto nas

mais leves, especialmente se a terapia com β2-agonistas de ação rápida inalados falhar na obtenção de uma melhora duradoura. Em geral, os glicocorticosteroides orais são tão eficazes quanto os que são administrados por via intravenosa e são preferidos porque essa via de administração é menos invasiva. Os objetivos do tratamento consistem em aliviar a obstrução do fluxo respiratório e a hipoxemia tão rapidamente quanto possível, bem como planejar a prevenção de futuras recidivas. A sedação deve ser estritamente evitada durante as exacerbações da asma devido ao efeito depressivo respiratório de fármacos ansiolíticos e hipnóticos.

Pacientes com alto risco de morte relacionada com a asma devem ser encorajados a procurar atendimento urgente no início do curso de suas exacerbações. Entre esses pacientes, estão incluídos aqueles com história prévia de asma quase fatal, com necessidade de intubação e ventilação mecânica; aqueles que tiveram uma hospitalização ou um atendimento de cuidados de emergência em domicílio devido à asma no ano anterior; aqueles que estão atualmente usando – ou recentemente interromperam o uso de – glicocorticosteroides orais; aqueles que estão dependentes demais de β2-agonistas de ação rápida inalados; aqueles que apresentam uma história de doença psiquiátrica ou problemas psicossociais; e aqueles com um histórico de descumprimento de um plano de medicação para a asma.

A resposta ao tratamento pode levar algum tempo e os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados por meio de aferições clínicas e de medidas objetivas. O tratamento com dose aumentada deve continuar até que as determinações de função pulmonar retornem a seu melhor nível anterior ou que se atinja um platô na resposta aos β2-agonistas inalados, momento em que a decisão de internar ou liberar o paciente pode ser tomada com base nesses valores. Os pacientes que podem ser liberados de forma segura terão respondido nas primeiras 2 horas, tempo em que as decisões relacionadas com a disposição do paciente pode ser realizada. Os pacientes com VEF_1 ou pico de fluxo expiratório (PFE) pré-tratamento abaixo de 25% do esperado ou aqueles com VEF_1 ou PFE pós-tratamento abaixo dos 40% previstos normalmente requerem hospitalização. Pacientes com função pulmonar pós-tratamento de 40% a 60% do previsto podem, frequentemente, ser liberados do contexto emergencial, desde que o

acompanhamento adequado esteja disponível na comunidade e seu comprometimento com o tratamento seja garantido.

Para os pacientes que receberam alta do departamento de emergência, devem-se prescrever glicocorticosteroides orais por um mínimo de 7 dias para adultos e um curso mais curto (3-5 dias) para crianças, junto com a continuação do tratamento broncodilatador. O broncodilatador pode ser usado conforme a necessidade, com base tanto na melhora sintomática como nas medidas de análise objetivas. Os pacientes devem iniciar ou continuar o emprego de glicocorticosteroides inalados. Devem-se revisar a técnica de inalação do paciente e o uso de um medidor de fluxo de pico para monitorar a terapia em casa. Os fatores que precipitaram a exacerbação devem ser identificados, bem como a implementação de estratégias para sua prevenção futura. A resposta do paciente à exacerbação deve ser avaliada e, então, um plano de ação para a asma deve ser revisto, além do fornecimento de orientações por escrito.

Doença pulmonar obstrutiva crônica

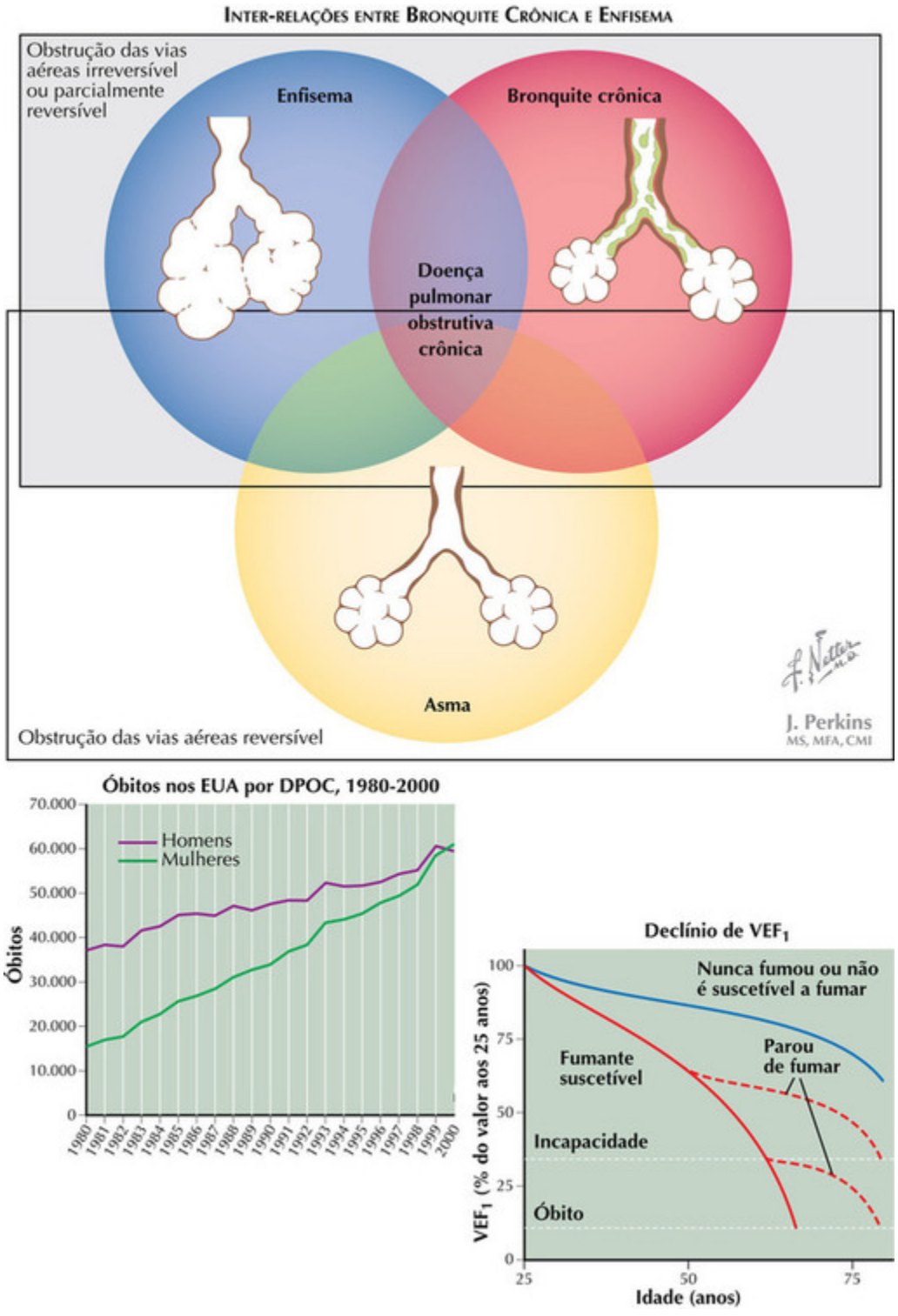


FIGURA 4-28

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma doença crônica definida pela obstrução progressiva do fluxo de ar, que não é

completamente reversível. DPOC é causada pela inflamação crônica das vias aéreas e do parênquima pulmonar que se desenvolve em resposta a insultos ambientais, incluindo fumaça de cigarro, e manifestações clínicas com sintomas de tosse, dispneia durante esforços e sibilação (pieira). Pacientes com DPOC normalmente vivem determinado número de anos com incapacidade progressiva e exacerbações múltiplas agudas. Portanto, o médico provavelmente se envolverá por muitos anos em avaliações, tratamento e educação de um paciente com DPOC.

Subtipos

A DPOC é uma desordem caracterizada pelo esvaziamento lento do pulmão durante uma expiração forçada (Fig. 4-39). Na prática, isso é medido como a razão do volume da expiração forçada em um segundo (VEF_1) com a capacidade vital forçada (CVF), e uma definição arbitrária da obstrução do fluxo de ar é geralmente obtida como a razão entre VEF_1/CVF menor que 0,70. Como a taxa de esvaziamento do pulmão diminui conforme a idade, muitos idosos demonstram uma obstrução do fluxo de ar mesmo na ausência de um diagnóstico clínico de DPOC. Em geral, o diagnóstico de DPOC descreve indivíduos que têm obstrução do fluxo de ar crônica associada à fumaça de cigarro ou a outros insultos ambientais, embora o envelhecimento do pulmão tenha características similares àquelas do DPOC.

A DPOC envolve vários subtipos clínicos, incluindo bronquite crônica, enfisema e algumas formas de asma prolongada. A *bronquite crônica* é caracterizada por tosse e produção de escarro por pelo menos 3 meses do ano por mais de 2 anos consecutivos, na ausência de outros tipos de doenças endobrônquicas, como, a bronquiectasia. Na prática, no entanto, a maioria dos pacientes com bronquite crônica tem tosses constantes que são consideradas “tosse de fumante”. *Enfisema* é definido como o alargamento dos espaços aéreos distais em consequência da destruição do septo alveolar. A perda resultante da elasticidade do pulmão (ou seja, distensibilidade aumentada) causa diminuição do fluxo de ar máximo, hiperventilação e ar preso, que são marcas fisiopatológicas da DPOC. *Asma* é definida pela obstrução do fluxo de ar completamente reversível e pela hiper-

responsividade das vias aéreas. A asma crônica persistente pode levar a uma obstrução irreversível do fluxo de ar e a um grupo de pacientes com asma por conta da fumaça e obstrução do fluxo de ar não encaixa na definição de DPOC. Como os pacientes apresentam mais de um subtipo e como a abordagem dos tratamentos é similar, médicos e epidemiologistas normalmente não distinguem as várias subcategorias da DPOC. No futuro, no entanto, à medida que os métodos de imagem e moleculares passarem a permitir melhor distinção dos subgrupos da DPOC, é possível que existam tratamentos sob medida e um prognóstico definido para cada paciente.

Pacientes com DPOC normalmente procuram ajuda médica quando a doença já é severa. Tipicamente, os pacientes já estiveram expostos a várias décadas de danos causados pela fumaça do cigarro antes de a dispneia limitar sua capacidade funcional. Os pacientes podem ser tratados por infecções recorrentes no trato respiratório inferior antes de um diagnóstico de DPOC ser considerado. Apresentações clínicas variam na severidade da doença pulmonar subjacente, na taxa de progressão da doença e na frequência das exacerbações.

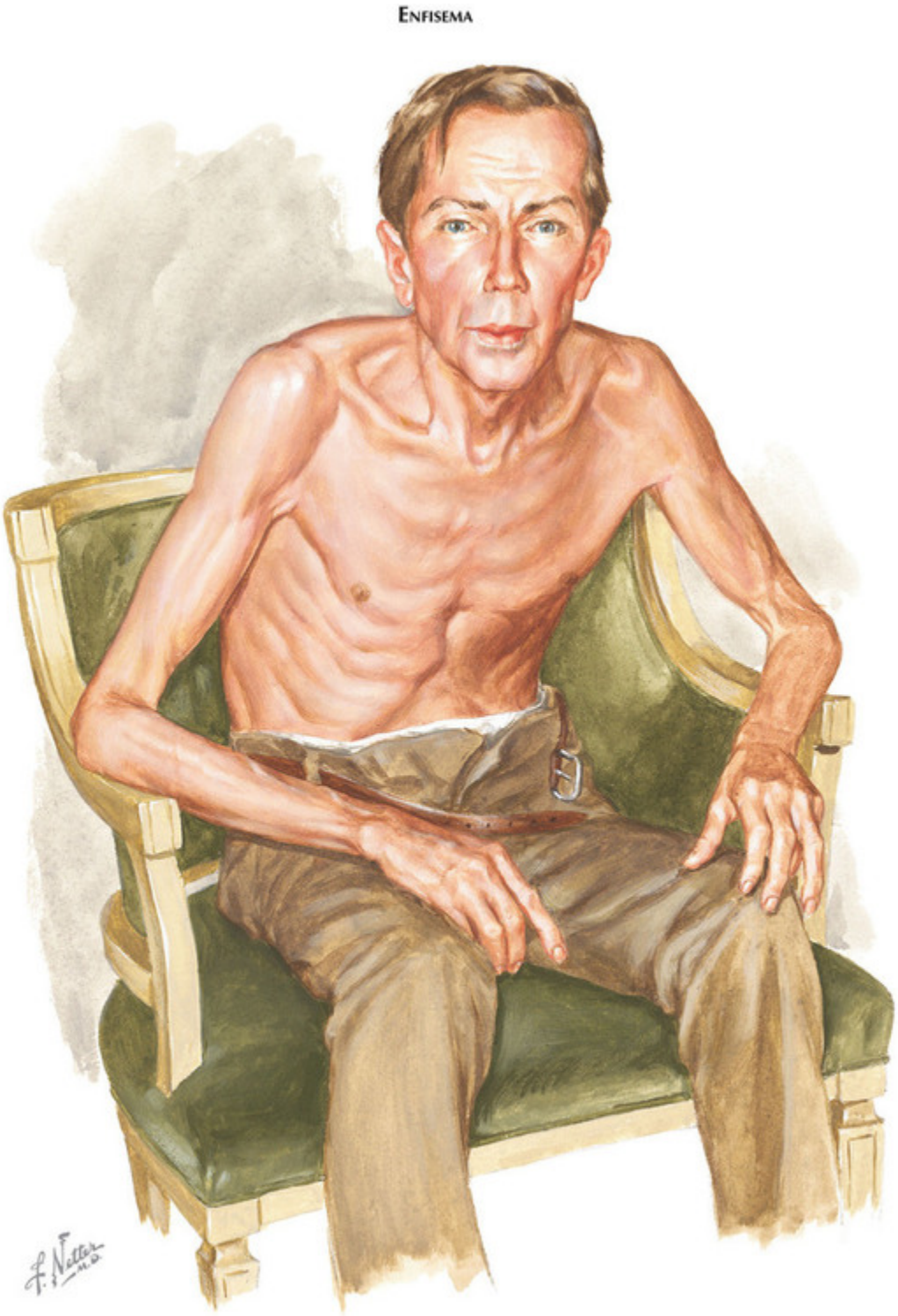


FIGURA 4-29

Epidemiologia

A DPOC é a quarta maior causa de morte nos Estados Unidos, e a mortalidade relacionada com a DPOC é prevista para aumentar conforme a fumaça de cigarro aumenta nos países desenvolvidos. A DPOC também está entre as maiores causas de incapacidade médica crônica e custos de saúde nos Estados Unidos. Morbidez e mortalidade atribuídas à DPOC continuam a aumentar, em contraste com outras doenças crônicas. A DPOC é um grande fardo para os custos de saúde, incluindo os custos diretos de saúde e os custos indiretos, relacionados com faltas no trabalho e suporte de cuidadores. Historicamente, a DPOC foi descrita como uma doença que afetava predominantemente homens brancos. No entanto, a prevalência da DPOC entre mulheres e minorias sociais aumentou nas últimas décadas, enquanto a taxa de aumento em homens brancos estabilizou. Nos Estados Unidos, a morbidez e a mortalidade por DPOC nas mulheres agora excedem as dos homens, o que é amplamente atribuído ao aumento da prevalência da fumaça de cigarro entre mulheres. O aumento mais rápido da mortalidade por DPOC está entre idosas. Em países desenvolvidos, a queima de combustível de biomassa dentro de casa tem sido um fator de risco importante para DPOC entre mulheres. Já que o uso do tabaco está mais difundido entre os países desenvolvidos, a prevalência da DPOC aumentou tanto entre homens quanto entre mulheres (Fig. 4-28).

Fatores de risco

A DPOC é causada por uma combinação de exposição ambiental e suscetibilidade genética. Deficiência na α_1-antitripsina é o fator de risco genético com melhor documentação para DPOC e demonstra a interação entre predisposição genética e exposição ambiental, que resulta em manifestações clínicas de DPOC. Outras associações genéticas têm sido sugeridas, mas também não estão fundamentadas. Exposições à inalação são os maiores fatores de risco ambientais para DPOC, e a fumaça do cigarro é, de longe, o fator de risco mais comum no mundo. Outras exposições à inalação incluem poluição atmosférica externa e poluição do ar interna através de aquecedores e cozimentos, especialmente com combustíveis de biomassa em países desenvolvidos. Exposições ocupacionais e infecções brônquicas recorrentes também envolvem fatores

patogênicos. O status socioeconômico e a má alimentação são outros fatores que podem predispor indivíduos a desenvolver DPOC, e indivíduos com função pulmonar máxima reduzida no começo da vida estão mais propensos a desenvolver DPOC mais tarde.

História natural

A DPOC é uma desordem heterogênea com a característica unificadora da obstrução do fluxo de ar não completamente reversível, demonstrada pelo esvaziamento lento dos pulmões durante uma expiração forçada. A história natural do declínio em VEF_1 nos pacientes com DPOC foi descrita por Fletcher e Peto (Fig. 4-28). Esses investigadores relataram que a maioria dos fumantes apresenta uma taxa relativamente normal de queda no VEF_1 conforme a idade, mas um subconjunto de fumantes é principalmente suscetível à fumaça do cigarro, como demonstra a taxa de declínio acelerado de VEF_1. Estudos mais recentes confirmam que adultos normais não fumantes perdem VEF_1 em uma taxa de 30mL ao ano, resultado da perda de elasticidade pulmonar por conta da idade. Estudos de pacientes com DPOC mostram uma queda média anual do VEF_1 de 45 para 69mL por ano. Fumantes que interrompem o hábito podem reverter para o estado normal de declínio (Fig. 4-28). Pessoas que desenvolvem DPOC podem começar a juventude com níveis baixos de função pulmonar e apresentar taxas de declínio aumentadas. A queda na função pulmonar é assintomática por um período de anos, e os pacientes ajustam suas atividades para limitar os exercícios vigorosos. Na meia-idade, o começo de uma infecção respiratória intercorrente, ascensão da altitude ou a progressão da doença além do limiar crítico podem levar à diminuição das atividades rotineiras diárias ou até mesmo a uma falência respiratória aguda. Esses eventos levam os pacientes com DPOC a procurar ajuda médica. Portanto, o início da DPOC pode parecer rápido, embora seja o resultado acumulativo de décadas de progressão.



FIGURA 4-30

Aspectos clínicos

A DPOC é uma doença heterogênea que se apresenta com um espectro de manifestações clínicas. Embora o estágio final da DPOC tenha sido

classicamente descrito com as características típicas de enfisema ou bronquite crônica, a maioria dos pacientes apresenta sintomas de ambos (Figs. 4-28 a 4-31). Embora DPOC represente um espectro de apresentações clínicas, a presença da limitação do fluxo de ar é uma característica unificadora, e a espirometria serve como uma ferramenta diagnóstica e uma forma de avaliar a severidade da doença (Figs. 4-39 e 4-42). Tipicamente, os pacientes apresentam algum nível de dispneia e também podem apresentar tosse e sibilação (pieira). A DPOC é progressiva, e os sintomas e características clínicas pioram com o tempo, apesar dos tratamentos disponíveis.

Predominância de enfisema

A representação clássica de um paciente com predominância de enfisema é um paciente com astenia e com um longo histórico de dispneia de esforço e tosse que produz apenas pequenas quantidades de escarro mucoso (Fig. 4-29). A perda de peso é comum, e o curso clínico é caracterizado por dispneia acentuada e progressiva.

No exame físico, o paciente parece aflito e usa os músculos acessórios da respiração, que servem para levantar o esterno em uma direção anterossuperior a cada respiração. Os músculos esternocleidomastóideos são bem desenvolvidos, mas os membros mostram evidências de atrofia muscular. O paciente tem taquipneia, com expiração relativamente prolongada através de lábios franzidos, ou a expiração começa com um ruído. Os pacientes que têm expiração com ruído ativa podem apresentar musculatura abdominal bem desenvolvida.

A hiperinflação do peito leva à abertura do ângulo costal da caixa torácica inferior e à elevação das clavículas laterais. O diafragma achatado leva a caixa torácica lateral a se mover para dentro em cada respiração. Enquanto está sentado, o paciente normalmente se inclina para frente, estendendo os braços para ficar na posição chamada de “tripé”. Os pacientes que se agarram às suas coxas podem desenvolver hiperqueratose das coxas superiores. As veias do pescoço podem ser distendidas durante a expiração, mas, ainda assim, colapsam com a inspiração. Os espaços intercostais inferiores e a fúrcula esternal retraem a cada inspiração. A nota de percussão é hiperfonética, e o som da respiração na auscultação é

reduzido, com fadiga, crepitações altas no começo da inspiração e respiração asmática na expiração. O impulso cardíaco, se visível, é visto nas regiões subxifóideas, e o embotamento cardíaco é ausente ou severamente restrito. O impulso cardíaco é sentido melhor na região subxifóidea. Se a hipertensão pulmonar estiver presente, um ruído da insuficiência da tricúspide pode ser ouvido na região subxifóidea.

No minuto em que a ventilação é mantida, o Po_2 arterial normalmente é acima de 60mmHg, e o Pco_2 volta ao normal. Testes de função pulmonar demonstram aumento na capacidade total do pulmão (CTP) e no volume residual (VR), com uma capacidade vital diminuída. O DLco (capacidade difusora para monóxido de carbono) diminui, refletindo a destruição do septo alveolar, o que causa redução da área da superfície capilar. Quando o DLco cai para menos de 50% do previsto, muitos pacientes com enfisema têm dessaturação do oxigênio arterial com exercício.

MISTO DE BRONQUITE CRÔNICA COM ENFISEMA



O paciente típico com DPOC tem características clínicas, fisiológicas e radiográficas tanto de bronquite crônica quanto de enfisema. Pode apresentar tosse crônica e produção de escarro, além de precisar de músculos acessórios e franzir os lábios para ajudá-lo a respirar. Teste da função pulmonar pode revelar vários graus de limitação de fluxo de ar, hiperinflação e redução da capacidade difusora, e os gases do sangue arterial podem mostrar declínios variáveis em Po_2 e aumentos na Pco_2. Imagens radiográficas normalmente mostram componentes de espessamento da parede das vias aéreas, muco excessivo e enfisema.

FIGURA 4-31

Predominância de bronquite crônica

Tipicamente, pacientes com predominância de bronquite crônica têm histórico de tosse e produção de catarro por muitos anos, ao lado de um histórico de fumo (Fig. 4-30). Inicialmente, a tosse pode estar presente somente nos meses de inverno, e o paciente pode procurar atenção médica apenas durante os seus ataques mais severos de bronquite purulenta. Ao longo dos anos, a tosse permanece, e episódios de doença aumentam em frequência, duração e severidade. Após o paciente começar a apresentar dispneia de esforço, normalmente busca auxílio médico e descobre ter um grau severo de obstrução. Frequentemente, esses pacientes reportam ronco noturno e hipersonolência diurna, demonstrando síndrome de apneia do sono, o que pode contribuir para as manifestações clínicas.

Pacientes com predominância de bronquite crônica normalmente estão acima do peso e são cianóticos. Aparentemente, não há angústia ao descansar; a taxa respiratória é normal ou apenas levemente maior. O uso de músculos acessórios não é aparente. A nota de percussão do peito é normalmente ressonante e, na auscultação, é possível ouvir barulhos grosseiros e roncos, que mudam de local e intensidade depois de uma respiração profunda e de uma tosse produtiva. Pieira pode estar presente durante a respiração no descanso ou pode tornar-se mais explícita na expiração forçada.

A ventilação por minuto é normal ou apenas levemente maior. O fracasso em aumentar a ventilação por minuto em relação à incompatibilidade da ventilação-perfusão leva à hipoxemia. Por conta da quimiossensibilidade comprometida, esses pacientes não compensam adequadamente e não permitem hipercapnia para desenvolver níveis de $Paco_2$ acima de 45mmHg. A baixa Pao_2 produz a dessaturação da hemoglobina, o que causa vasoconstrição pulmonar hipóxica e, por fim, hipertensão pulmonar irreversível. A dessaturação pode levar a uma cianose visível, e a vasoconstrição pulmonar hipóxica leva à falência do lado direito do coração (Fig. 4-32). Por causa da resposta inflamatória crônica sistêmica que ocorre na DPOC, esses pacientes normalmente não têm uma resposta eritrocitária normal para a hipoxemia, então a hemoglobina sérica pode ser normal, elevada ou até mesmo reduzida.

Frequentemente, a CPT é normal, e o VC é moderadamente elevado. A capacidade vital (CV) é levemente reduzida. Taxas de fluxo expiratório

máximo são invariavelmente baixas. As propriedades do recuo elástico do pulmão são normais ou levemente debilitadas; o DLco ou é normal ou minimamente reduzido.

Patologia

Doença das Grandes Vias Aéreas (Fig. 4-33)

A bronquite crônica está associada a hiperplasia e hipertrofia das glândulas secretoras de muco encontradas na submucosa das grandes vias aéreas cartilaginosas. A massa das glândulas submucosas é aproximadamente 40 vezes maior que as células caliciformes intraepiteliais, porque essas glândulas produzem a maioria do muco das vias aéreas. O grau de hiperplasia é quantitativamente avaliado pela razão da espessura da glândula submucosa com a espessura total da parede brônquica da cartilagem do lúmen da via aérea. A razão é conhecida como *Índice de Reid*. Embora o Índice de Reid seja normalmente baixo nos brônquios de pacientes que não têm sintomas de DPOC durante a vida, e alto naqueles com bronquite crônica, há sobreposição suficiente dos valores dos índices de Reid para sugerir que uma mudança gradual nas glândulas mucosas pode acontecer. Portanto, a distinção perspicaz da definição clínica da bronquite crônica não pode correlacioná-la apenas com as mudanças patológicas nas grandes vias aéreas. Embora pacientes com hipersecreção crônica de muco com tosse e catarro estejam mais propensos a infecções respiratórias e exacerbações de DPOC, a presença de tosse e catarro não é, por si, indicativa de um prognóstico pobre na ausência de obstrução do fluxo de ar. A magnitude da obstrução do fluxo de ar é mais bem correlacionada com o envolvimento patológico das pequenas vias aéreas.

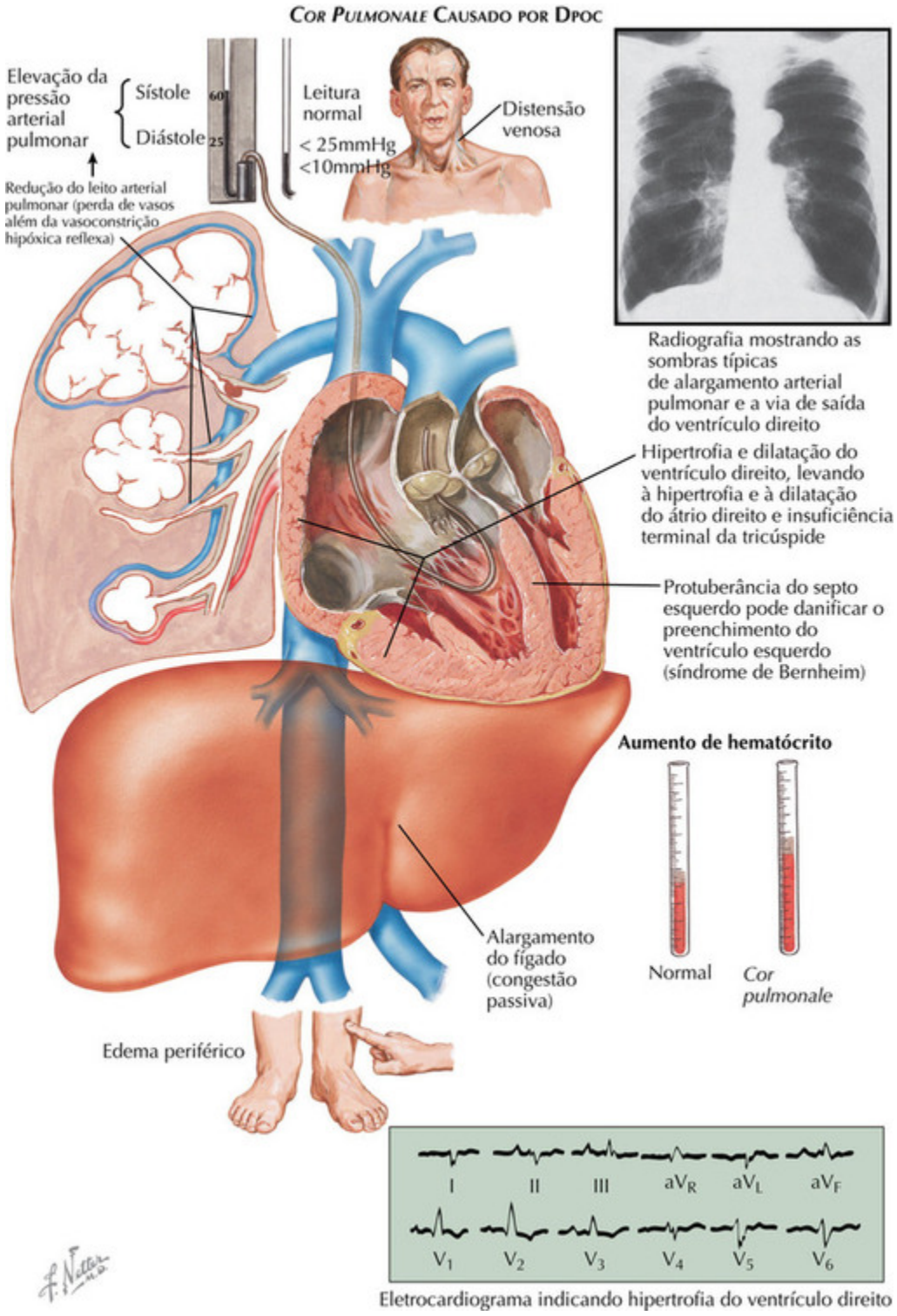


FIGURA 4-32

Doença das Pequenas Vias Aéreas (Fig. 4-33)

A DPOC também está associada a alterações nas pequenas vias aéreas, aquelas com menos de 2mm e entre a quarta e a décima segunda geração da ramificação das vias aéreas nos pulmões. As alterações nas pequenas vias aéreas podem ocorrer independentemente das mudanças nas grandes vias aéreas. Mudanças nas pequenas vias aéreas ocorrem dentro de um espectro e podem variar de secreções intraluminais brandas para mais infiltradas na célula, com neutrófilos polimorfonucleares, macrófagos, células CD4 e outros subtipos de linfócitos. A presença de folículos de linfócitos nas pequenas vias aéreas demonstra imunidade aumentada na superfície mucosa. Além de inflamação celular, espessamento da parede das vias aéreas, incluindo mudanças no epitélio, lâmina própria, adventícia, corresponde à progressão da doença. As mudanças difusas nas pequenas vias aéreas contribuem mais para a obstrução e a má distribuição do ar inspirado do que as anormalidades das grandes vias. A obstrução das pequenas vias aéreas com tampão mucoso está associada ao aumento da mortalidade.

Enfisema

Os vários tipos de enfisema são classificados de acordo com os padrões da destruição de septo e alargamento do espaço do ar dentro das unidades respiratórias terminais, ou ácinos (Figs. 4-34 a 4-36). O ácino normal é providenciado pelo *bronquíolo terminal*. O bronquíolo terminal passa por três ordens de ramificação – primeiro em *bronquíolos respiratórios* com paredes alveolares, em *dutos alveolares* e, finalmente, em *sacos alveolares*.

Se a dilatação e a destruição septal estão limitadas à porção central do ácino na região do bronquíolo terminal e dos bronquíolos respiratórios, a desordem é chamada *centroacinar* ou *enfisema centrilobular* (Fig. 4-35). Por causa da obstrução do septo, há livre comunicação entre todas as ordens dos bronquíolos respiratórios. Os sacos alveolares na periferia do ácino perdem volume, enquanto a porção central aumenta. Embora o enfisema centroacinar seja frequentemente considerado um processo de doença difuso, há uma variação considerável na severidade de um ácino para outro dentro do mesmo segmento ou lóbulo. No geral, porém, mais ácinos são afetados na parte superior do pulmão do que na parte inferior. Enfisema

centroacinar extensivo é mais frequentemente encontrado naqueles pacientes com histórico de fumo pesado e bronquite crônica.

Em contraste com o enfisema centroacinar, o *enfisema panlobular* ou *panacinar* afeta o ácino mais uniformemente, com menos variação entre um segmento individual ou lóbulo (Fig. 4-36). Há uma tendência para as partes mais inferiores serem mais severamente afetadas. O enfisema panacinar é uma lesão característica da deficiência na α1-tripsina, embora fumantes com deficiência na α1-tripsina possam ter enfisema centroacinar também. O enfisema panacinar em um grau ameno é comum depois da quinta década de vida e pode estender-se em pacientes idosos não fumantes que têm enfisema “senil” relacionado com a idade. Em doenças obstrutivas severas das vias aéreas relacionadas com o fumo, tanto o enfisema centroacinar quanto o panacinar são comumente encontrados junto com mudanças da bronquite crônica nas vias aéreas.

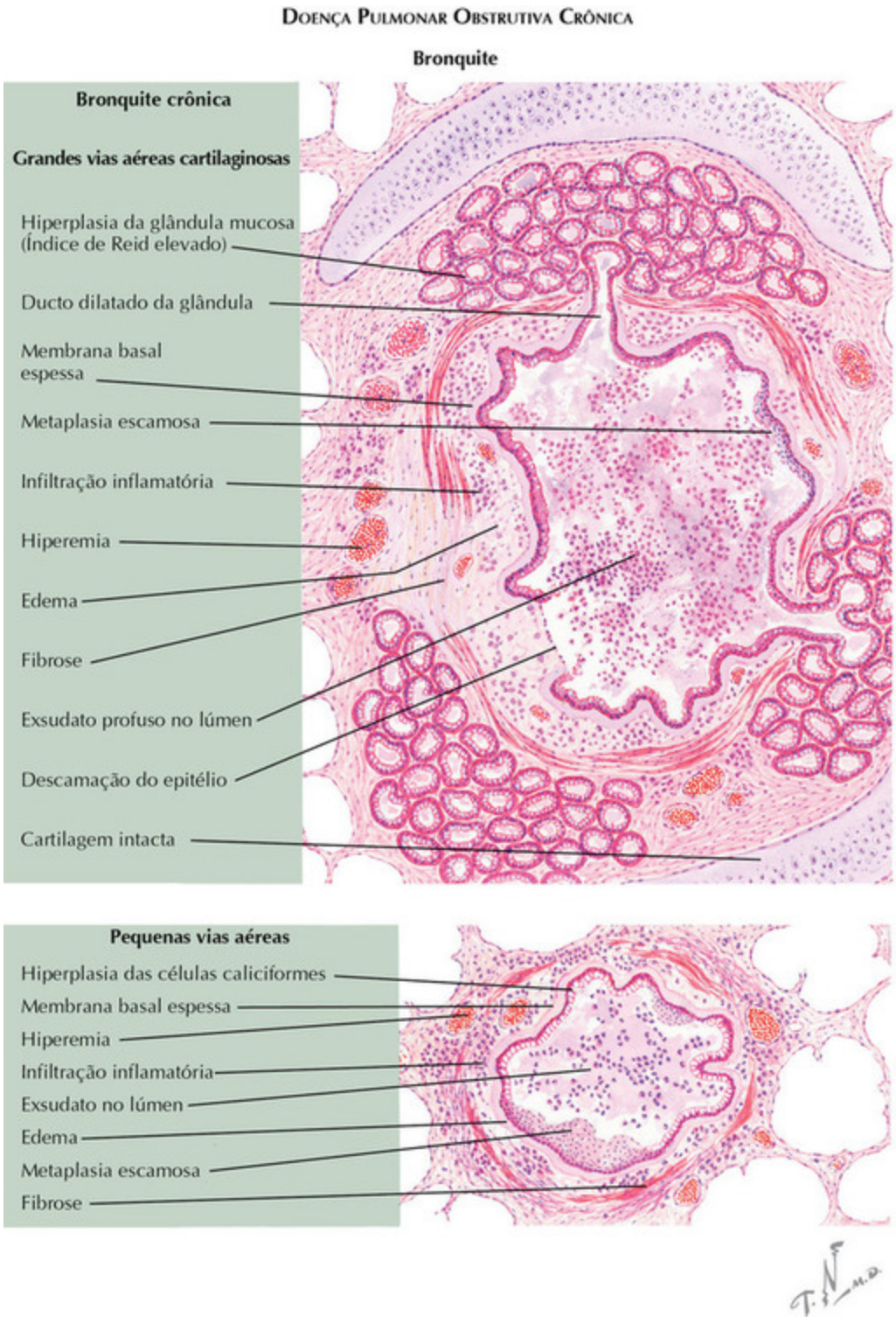


FIGURA 4-33

Quando a destruição da parede alveolar é restrita à periferia do ácino, frequentemnte nas regiões abaixo da víscera pleural, a desordem é

designada *enfisema parasseptal*. Essa forma leva ao desenvolvimento de bolhas subpleurais que podem resultar em episódios de pneumotórax espontâneo em outrora jovens adultos saudáveis.

Biopatologia

A DPOC é caracterizada por inflamação crônica nas vias aéreas periféricas e no parênquima do pulmão (Figs. 4-37 e 4-38). As células predominantes são macrófagos, linfócitos CD8+ e neutrófilos. Os mediadores inflamatórios leucotrienos B4, fator-α de necrose tumoral (TNF-α) e a interleucina-8 (IL-8) aumentam no escarro de pacientes com DPOC e podem desempenhar um importante papel. Um desequilíbrio entre proteases e antiproteases também pode ser importante na patogenia da DPOC (Fig. 4-38). Macrófagos e neutrófilos soltam muitas proteases diferentes para quebrar o tecido conjuntivo, como a elastina, no parênquima do pulmão. As proteases podem induzir a destruição direta do tecido pulmonar, assim como desencadear uma cascata de eventos intracelulares que levam à apoptose. Além disso, as proteases são promotores potentes da metaplasia e da secreção de células mucosas, contribuindo para a bronquite crônica. A elastase neutrofílica, a proteinase 3 e a catepsina produzem enfisema em animais de laboratório. A elastase neutrofílica é inibida pela α_1-antitripsina, e a deficiência dessa enzima é o contribuinte predominante no enfisema daqueles pacientes com defeitos genéticos severos. As metaloproteinases da matriz (MMPs) de macrófagos e neutrófilos também podem desempenhar papel-chave na indução do enfisema. No estado normal, enzimas proteolíticas são neutralizadas por antiproteases como a α_1-antitripsina e o inibidor de protease por leucócitos (SLIPI). Ao induzir a inflamação, a fumaça aumenta a liberação de proteases nos espaços aéreos terminais dos pacientes em que a DPOC se desenvolve. Além disso, a fumaça também pode inativar antiproteases via inibição da MMP da α_1-antitripsina, que, por si só, é nibidor de uma protease que neutraliza as ações das MMPs. Ao reduzir a inibição da α_1-antitripsina dessa protease, conhecida como tecido inibidor de metaloproteinase (TIMP), as ações das MMPs são elevadas. Fumar também leva ao aumento de espécies reativas de oxigênio (ERO), que podem promover a transcrição do gene inflamatório ao quebrar o

inibidor do fator de transcrição do fator nuclear kappa-B (NFκB), conhecido como IN-KB. A ERO também pode inativar a histona deacetilase (HDAC), levando ao aumento da acetilação do DNA e transcrição do gene. Além disso, as células CD8+ podem promover a produção de macrófagos de MMPs através das citocinas induzidas por interferon, como a proteína induzível de 10kD (IP-10), células T alfa quimioatraentes induzidas por interferon (I-TAC) e monocina induzida por interferon gama (MIG). Portanto, uma concentração insuficiente de antiproteases pode resultar em dano no parênquima.

O estresse oxidativo também pode contribuir para um dano característico de DPOC pela oxidação das proteínas, membranas celulares e ácidos nucleicos, desencadeando uma resposta ao estresse celular que, por fim, leva à apoptose. A inflamação na DPOC não é só localizada nos pulmões; ela também está presente de forma sistêmica. Pacientes com DPOC têm concentrações elevadas de proteína C-reativa e interleucina-6, mesmo nas épocas de sintomas estáveis. Perda de peso e atrofia muscular na DPOC estão associadas a aumento nos níveis de circulação da TNF-α e receptores solúveis de TNF-α. O caminho comum final das citocinas inflamatórias, desequilíbrio entre protease e antiprotease, e estresse oxidativo, é a destruição do epitélio alveolar e das células endoteliais capilares por uma sequência programada de morte celular, ou apoptose. Como o pulmão precisa da substituição de sua engenharia celular de forma regular, qualquer processo que leve a desequilíbrio da destruição celular e crescimento celular pode finalmente levar ao enfisema. Portanto, insuficiência dos fatores de crescimento também é postulado como contribuinte para o desenvolvimento do enfisema.

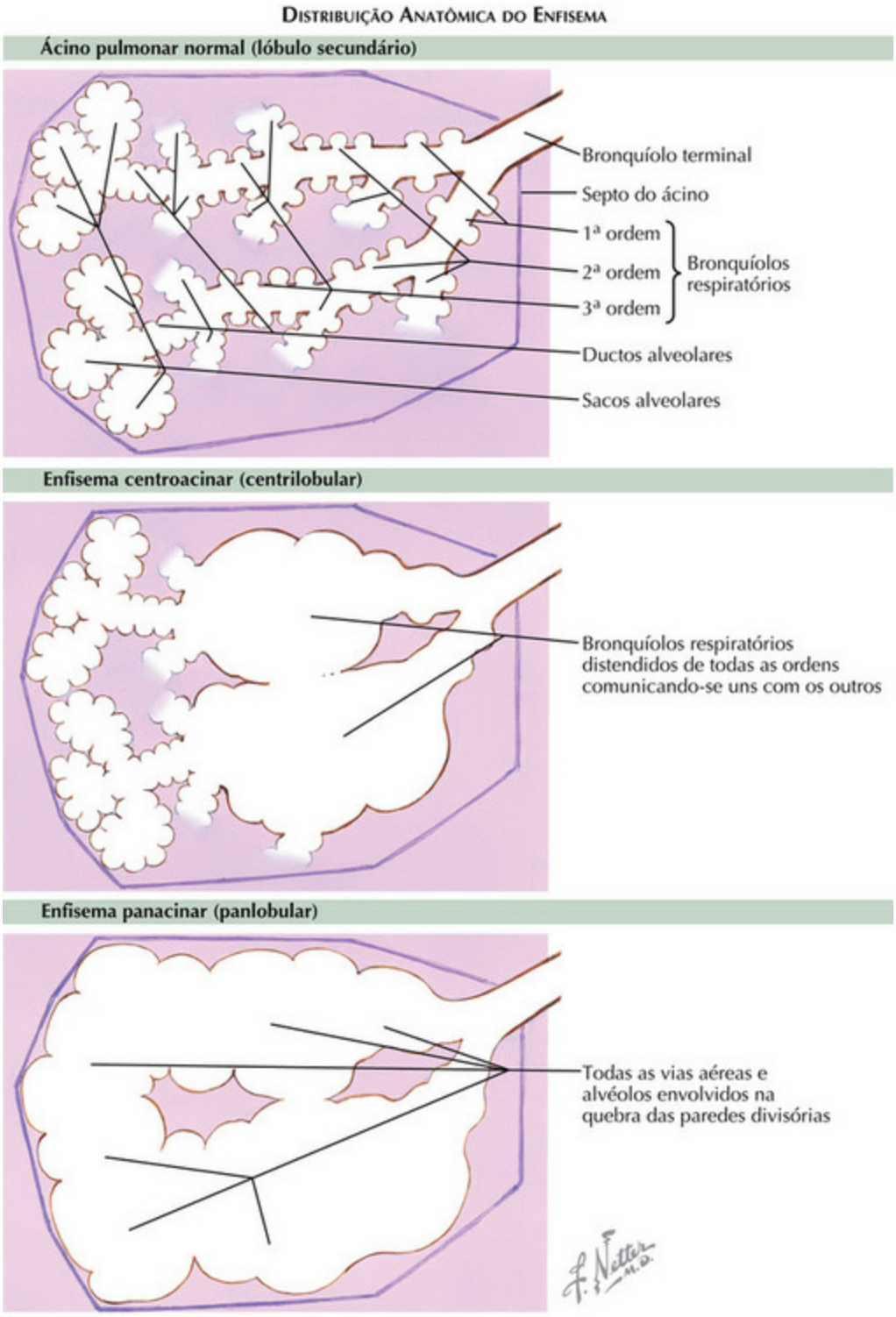


FIGURA 4-34

A presença das células CD8 e dos folículos linfoides associados às vias aéreas no parênquima do pulmão em fumantes com DPOC levantou a

possibilidade de que processos imunológicos como autoimunidade ou resposta para infecção viral crônica também podem contribuir para a patogênese da DPOC.

α_1-antitripsina

Os níveis séricos de α_1-antitripsina são deficientes ou ausentes em alguns pacientes com começo de enfisema associado a genótipos particulares (Fig. 4-38). A maioria das pessoas na população normal tem níveis de α_1-antitripsina sérica em excesso de 250mg/100mL, junto com dois genes M, designados como MM tipo IP (inibidores de protease). Vários genes são associados a alterações no nível sérico da α_1-antitripsina, porém os mais comuns associados a enfisema são os genes Z e S. Indivíduos que são heterozigotos ZZ ou SS têm níveis séricos da α_1-antitripsina de menos de 50mg/100mL e desenvolvem enfisema panacinar severo quando ainda são jovens, particularmente se fumam ou estão expostos a poeiras ocupacionais. Os heterozigotos MZ e MS têm níveis séricos intermediários de α_1-antitripsina. Embora os fumantes com genótipos MZ ou MS possam apresentar um declínio na VEF_1 se fumarem, o risco de desenvolver DPOC não aumenta mais que o dos outros fumantes.

A deficiência de α_1-antitripsina é causada por uma única substituição de aminoácido. A mutação Z é causada por uma mutação de glutamato por lisina na posição 342, e a mutação S é causada por uma mutação de glutamato por valina na posição 264. Essas mutações levam à deformação da proteína, o que faz com que não saiam do fígado, onde são produzidas. A proteína deformada pode ser destruída em processos proteossômicos ou, se ela se polimerizar, pode ser armazenada no retículo endoplasmático e não ser liberada na circulação. Armazenamento excessivo no fígado pode levar a uma doença hepática inflamatória e a cirrose, particularmente em crianças afetadas.

A forma precisa na qual a deficiência de antitripsina produz o enfisema é incerta. Além de inibir a tripsina, a α_1-antitripsina inibe efetivamente a elastase e a colagenase, assim como várias outras enzimas. A α_1-antitripsina é um reagente na fase aguda, e os níveis séricos aumentam em associação

com várias reações inflamatórias e com a administração do estrogênio em todos, exceto dos homozigotos. Foi proposto, com algumas evidências experimentais que serviram de apoio, que a integridade estrutural da elastina e do colágeno pulmonar depende da antiprotease, que protege o pulmão das proteases lançadas pelos leucócitos. As proteases lançadas por leucócitos lisados nos alvéolos podem ser desinibidos e, consequentemente, livres para danificar as próprias paredes alveolares. Teorias alternativas sugerem que a atividade da protease sem oposição pode levar a uma resposta inflamatória imunomediada contínua ou à aceleração da morte celular natural programada.

Fisiopatologia

Se é a bronquite ou o enfisema que predomina, no período em que um paciente com DPOC começa a mostrar sintomas, a limitação do fluxo de ar é prontamente demonstrável como um defeito ventilatório obstrutivo. Os índices de obstrução mais fáceis de medir são tirados de uma manobra de CV em uma expiração forçada, classicamente medida com um espirômetro junto com um quimógrafo. Embora os espirômetros que medem volume sejam instrumentos estáveis, fortes e lineares, a maioria dos sistemas de espirômetros modernos usa aparelhos que medem o fluxo (pneumotacômetro) conectados a um microprocessador que integra o fluxo com o tempo, a fim de produzir um registro baseado no tempo do volume da expiração forçada (Fig. 4-39). A VEF_1 é baixa tanto como porcentagem do valor previsto para determinado sexo, idade e peso, quanto como porcentagem da própria CVF do paciente. Dependendo do propósito do teste de funcionamento pulmonar, um defeito ventilatório obstrutivo é definido tanto como uma razão menor de 70% ou menor que o 95° percentil para a categoria demográfica para VEF_1/CVF.

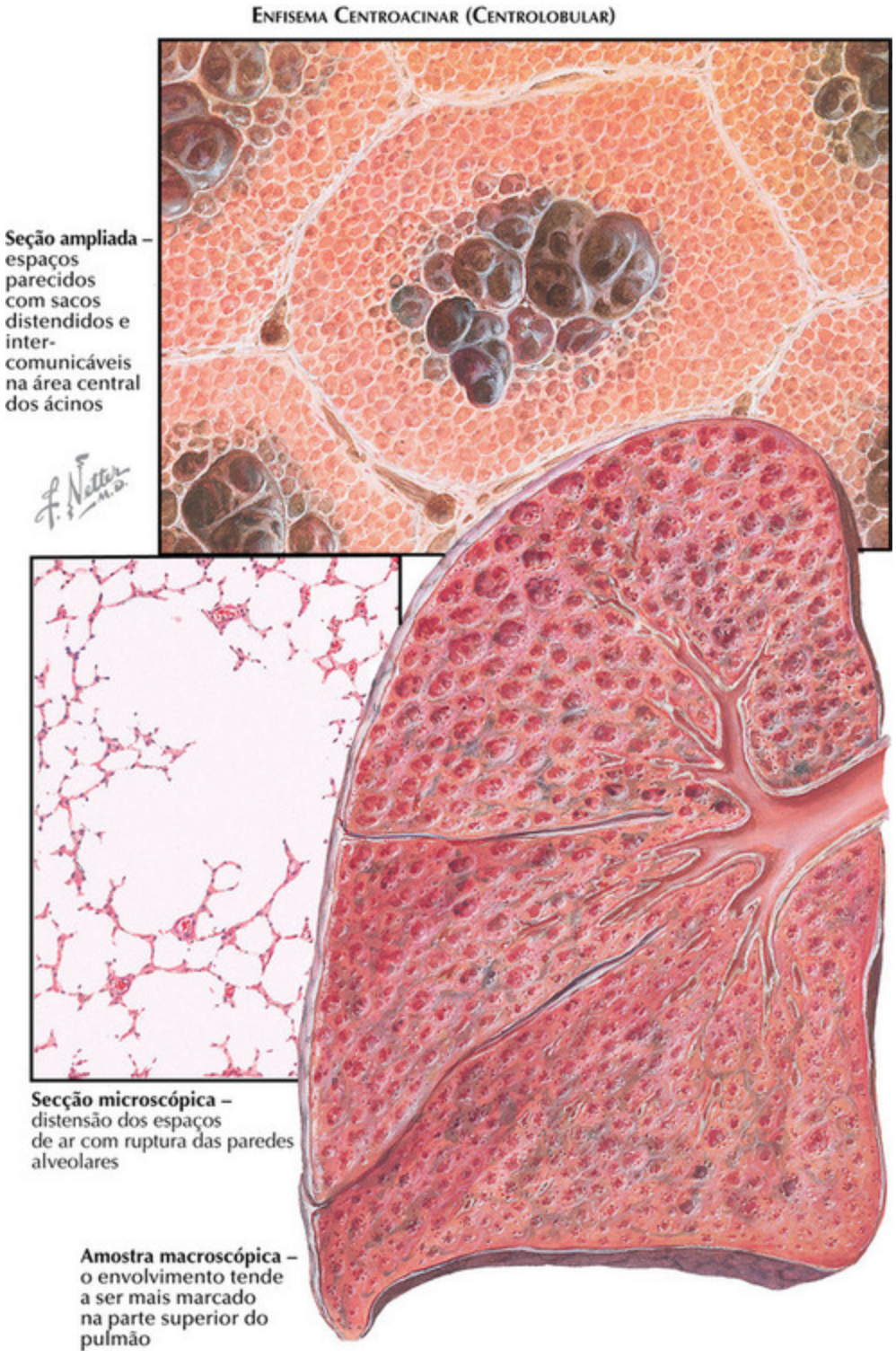


FIGURA 4-35

Com a DPOC, volumes pulmonares estáticos são anormais. A Figura 4-39 retrata os volumes normais do pulmão e aqueles encontrados na DPOC.

A capacidade residual funcional (CRF) é o volume pulmonar no fim de cada expiração tranquila e, em sujeitos normais, é o volume no qual o recuo para dentro do pulmão é igual e oposto ao do recuo para fora da parede torácica *relaxada*. Uma CRF elevada em indivíduos com DPOC resulta da perda das propriedades estática e elástica do recuo do pulmão, assim como o início da inspiração antes de o volume de equilíbrio estático ser alcançado (chamada de “hiperinflação dinâmica”). A CPT é determinada pelas pressões exercidas pelo diafragma e músculos da parede torácica em relação às propriedades estática e elástica do recuo tanto da parede torácica quanto do pulmão. Quando a CPT é elevada na DPOC, um grau significante de enfisema está presente, embora a CPT também possa estar elevada durante episódios agudos de asma. O VR é logo elevado no curso clínico da DPOC, e é um sinal sensível da limitação do fluxo de ar. Logo no curso da doença, o aumento do VR pode ser causado pelo fechamento das vias aéreas, porém, mais tarde na doença, bolhas de enfisema também podem contribuir para a elevação do VR. Por conta de a CPT não aumentar tanto quanto o VR, a CV (ou seja, CPT – VR) diminui com o avanço da DPOC.

A medição dos volumes do pulmão estático na DPOC está sujeita a algumas questões técnicas (Fig. 2-3). Métodos de gás usando diluição de hélio ou nitrogênio podem subestimar o verdadeiro volume dos pulmões por causa da mistura incompleta dos gases ou da lavagem nas regiões com ventilação comprometida. Volumes pulmonares pletismográficos que dependem da lei de Boyle, dependente da compressibilidade do gás residente nos pulmões, são mais precisos, mas estão sujeitos à superestimação do verdadeiro volume pulmonar se a frequência for muito rápida para permitir equilibro entre as pressões da boca e do alvéolo. Como a diferença entre a medida do gás residente e pletismográfico é causada por regiões do pulmão com pouca ou nenhuma ventilação, a diferença entre os dois métodos tem sido chamada de “gás preso”, e é usada como um indicador da severidade da DPOC (Seção 2).

Além das anormalidades obstrutivas facilmente demonstráveis durante a expiração forçada, existem alterações significativas nas relações entre pressão e fluxo durante a respiração normal na DPOC. Isso contrasta com a expiração em sujeitos normais, que podem aumentar o fluxo expiratório durante o volume corrente (VC) (Fig. 4-39). Por conta do esvaziamento lento dos pulmões na DPOC, a respiração seguinte começa antes de o

sistema respiratório poder retornar à CRF estática. Isso significa que o indivíduo respira em volumes pulmonares maiores para manter o fluxo respiratório adequado, uma condição referida como *hiperinflação dinâmica* (Fig. 4-39). Embora respirar com volumes pulmonares maiores apresente a vantagem de aumentar o fluxo de ar por conta do aumento do recuo elástico do pulmão, isso exige um aumento no trabalho da respiração e uma queda correspondente em sua eficiência. O aumento na taxa respiratória acentua a hiperinflação dinâmica e pode agravar a sensação de dispneia. A respiração com os lábios franzidos leva os pacientes a diminuir a taxa respiratória e pode aliviar a dispneia ao atenuar a hiperinflação dinâmica.

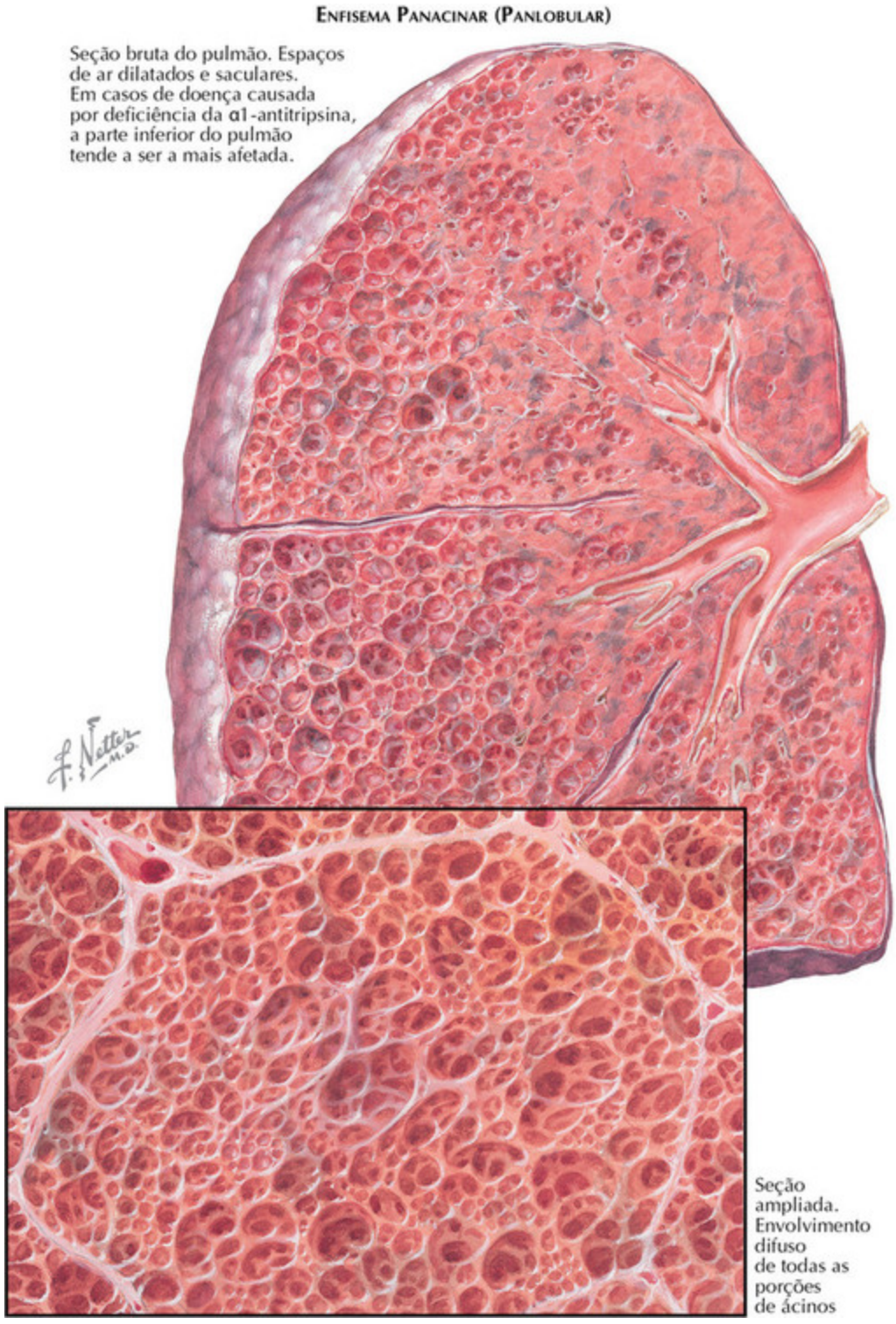


FIGURA 4-36

A característica fisiológica do enfisema é a redução do recuo elástico do pulmão causada pela destruição dos elementos do septo alveolar. Isso leva a

curva de volume-pressão do pulmão a se deslocar para cima e à esquerda, resultando em pressão do recuo estático diminuída em um volume pulmonar específico e em um aumento na complacência pulmonar (Figs. 4-39 e 4-40).

A área de superfície da membrana alveolocapilar é reduzida como consequência do enfisema. Isso resulta em menor transferência dos gases limitados em difusão como o monóxido de carbono entre a membrana alveolocapilar. Isso é medido na função pulmonar como DLco. A DLco se correlaciona grosseiramente com a magnitude da redução no recuo elástico máximo do pulmão, assim como a extensão anatômica do enfisema avaliada através da tomografia computadorizada (TC). Na bronquite crônica, a DLco pode ser preservada e, na asma, a DLco tende a se elevar.

Com a progressão da DPOC, vem a limitação progressiva dos exercícios. Isso é causado pelo aumento do trabalho na respiração, já que a ventilação aumenta com os exercícios. Com uma taxa respiratória aumentada, os pacientes desenvolvem hiperinflação dinâmica, uma condição em que o volume expiratório final do pulmão não volta para o volume expiratório final estático da CRF (Fig. 4-40). A hiperinflação que acontece causa aumento no trabalho respiratório e exacerba a dispneia. Um indicativo de hiperinflação dinâmica é a capacidade inspiratória (CI), que diminui progressivamente com o aumento da ventilação. Medidas que reduzam a hiperinflação dinâmica, aumentando a CI, podem melhorar a capacidade para exercícios. Essas medidas incluem alterações nos padrões de respiração, suplementação de oxigênio, inalação de hélio e uso de broncodilatadores inaláveis, especialmente os de longa duração, além de cirurgia de redução do volume pulmonar.

Aspecto radiográfico

Bronquite Crônica

Nas radiografias de tórax, o espessamento das paredes brônquicas é frequentemente observado como sombras paralelas ou estrias referidas como “trilhos de trem” ou “sombras em anel” das vias aéreas visualizadas na seção transversal. Um aumento generalizado das referências anatômicas na base pulmonar também é frequentemente observado e referido como

“pulmões sujos”. Em pacientes que foram expostos a poeiras ocupacionais, essas marcas podem estar acentuadas, mas não necessariamente indicam a presença de pneumoconiose.

A TC pode mostrar o espessamento das paredes das vias respiratórias ou impactação mucoide em pacientes com DPOC, mesmo na ausência de enfisema. A magnitude dessas alterações, entretanto, não tem, necessariamente, relação com a severidade da obstrução das vias aéreas ou com a extensão do enfisema, e permanece observada se houver implicações prognósticas ou terapêuticas desses achados.

Enfisema

Na avaliação das radiografias, uma série de achados pode representar enfisema. Estes incluem atenuação da vasculatura periférica pulmonar, radiolucência irregular dos campos pulmonares, achatamento ou inversão do diafragma, como observado nas projeções posteroanterior e lateral, e aumento do espaço retroesternal na projeção lateral. Os dois últimos achados têm melhor correlação com a severidade do enfisema, conforme avaliação em exames subsequentes *post mortem*.

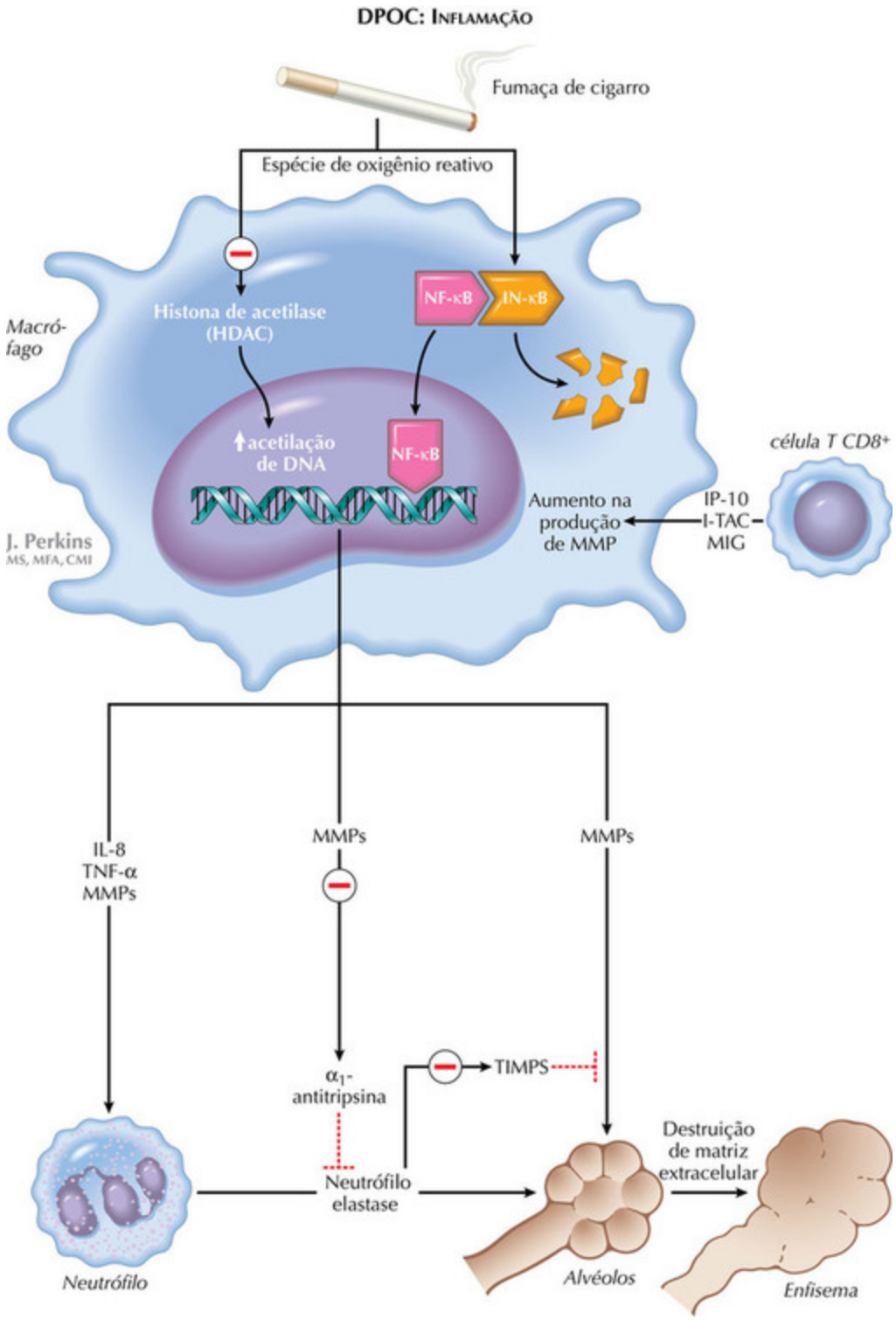


FIGURA 4-37

Atualmente, a TC de alta resolução do tórax é onsiderada o melhor indicador da extensão e distribuição do enfisema (Fig. 4-41). Avaliação

visual qualitativa pode verificar a presença de bolhas de paredes finas e regiões de reduzida vascularização. Avaliações quantitativas utilizam o grau de atenuação do raio X para estimar a relação tecido-ar como medida do aumento do espaço aéreo. Regiões dos pulmões na TC de cortes finos que se aproximam da radiodensidade do ar (-1.000 unidades Hounsfield [UH]) são consideradas enfisema. Por exemplo, o índice de enfisema é calculado como a porcentagem de voxels da imagem das regiões pulmonares que apresentam uma densidade < -950HU. Outros métodos baseiam-se na distribuição estatística das densidades pulmonares, quantificando a severidade do enfisema pela densidade pulmonar nos 15% mais baixos dos voxels.

Monitoramento

Educação do Paciente

A educação dos pacientes sobre a natureza crônica de sua doença e a adoção de medidas preventivas representam um processo importante que não será completo em uma visita. O profissional da saúde deve focar nos tópicos mais pertinentes para cada paciente de acordo com o estágio da doença. Os tópicos que devem ser abordados incluem a natureza e o prognóstico da DPOC, o uso apropriado de inaladores, a adesão à medicação, o papel do exercício e da reabilitação pulmonar, a nutrição e o uso de oxigênio suplementar. O fornecimento adicional de material impresso é benéfico. Especial aconselhamento é necessário aos pacientes com deficiência de α-1 antitripsina e aos membros de sua família, a fim de determinar se o teste genético é necessário ou desejado. Para aqueles com doença avançada, discussões sobre planos para o final da vida e diretrizes relacionadas com o suporte são frequentemente bem aceitas pelos pacientes, facilitando a comunicação com suas famílias.

Medidas preventivas

Cessação do Tabagismo

A cessação do tabagismo é a única e mais efetiva intervenção para reduzir o progresso da DPOC, e deve ser uma meta enfatizada pelos

médicos que atendem pacientes com DPOC. O histórico sobre o tabagismo deve ser obtido em cada encontro com o paciente. Para pacientes fumantes, uma mensagem direta, clara e pessoal sobre a cessação do tabagismo deve ser dada pelo médico. Assistência com adjuvantes farmacológicos e indicação para grupos de aconselhamento intensivo para fumantes devem ser oferecidos. Uma combinação entre o aconselhamento e a farmacoterapia, incluindo terapia de reposição de nicotina, vareniclina e bupropiona, tem-se mostrado o meio mais efetivo de alcançar o fim do tabagismo. Diretrizes recomendam extensos programas de controle do fumo, com mensagens consistentes, claras e repetidas em cada encontro médico.

O *Lung Health Study* (Estudo da Saúde do Pulmão) demonstrou o impacto da cessação do tabagismo em um ensaio de referência realizado com mais de 5.800 indivíduos fumantes que pararam com o hábito e vice-versa. Quando os pacientes foram acompanhados por 11 anos, aqueles que pararam com sucesso tiveram um pequeno aumento inicial no VEF_1, seguido de um lento declínio na taxa normal do VEF_1. Indivíduos que voltaram a fumar mostraram um declínio mais rápido do VEF_1 em relação àqueles que se mantiveram em abstenção. Após 14,5 anos, indivíduos aleatoriamente escolhidos para cessar por 10 semanas apresentaram uma taxa de mortalidade reduzida, em comparação com aqueles que foram escolhidos para manter os cuidados de costume.

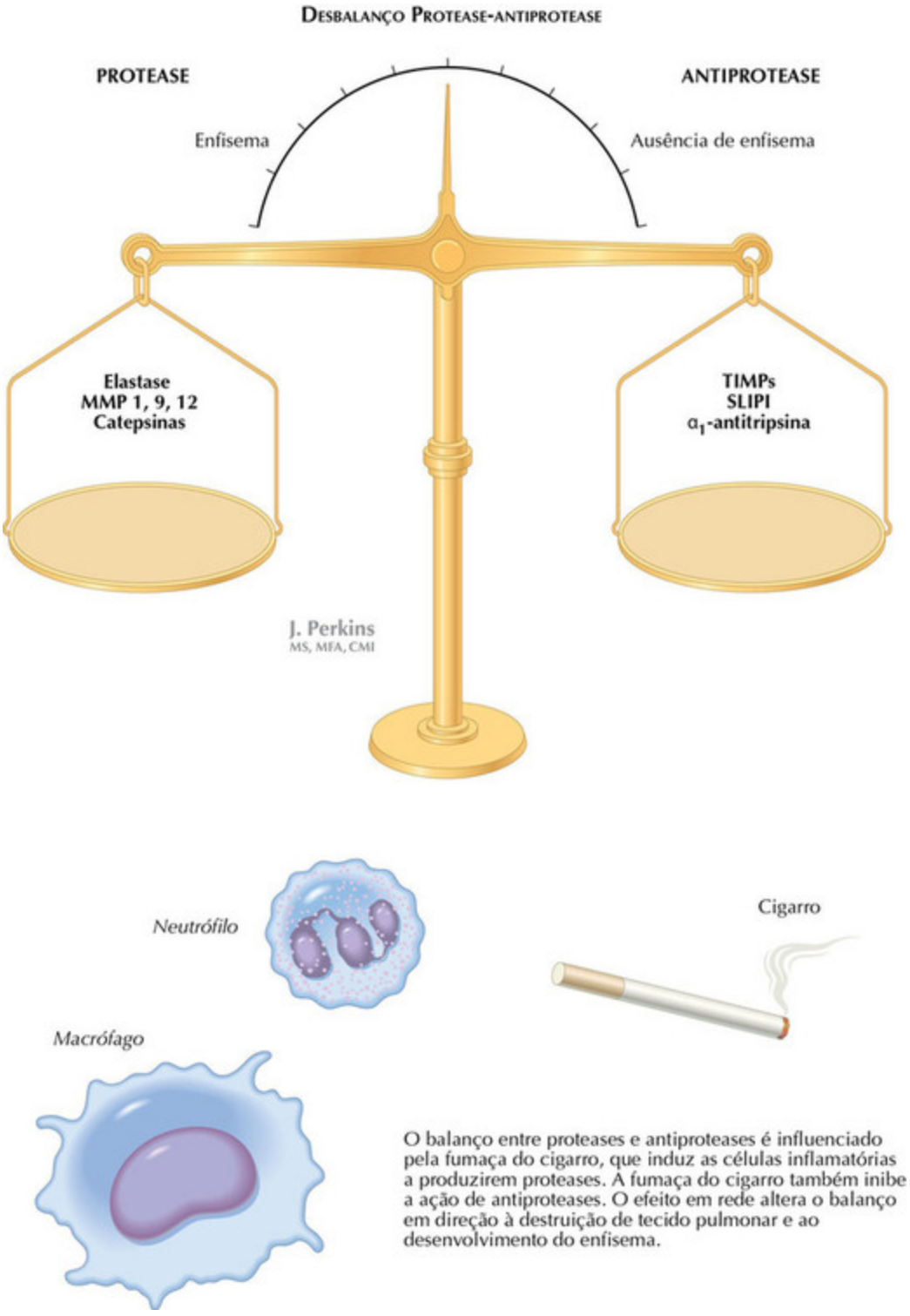


FIGURA 4-38

Indivíduos que param de fumar em estágio mais precoce da doença apresentam melhores resultados em relação aos que continuam a fumar do

que os que param de fumar posteriormente. Quando a doença é avançada, a resposta inflamatória persiste, e a taxa de declínio da função pulmonar tende a progredir. Por haver muitos anos de declínio assintomático na função pulmonar, é possível diagnosticar a DPOC com espirometria expiratória forçada antes de a doença mostrar-se aparente e implementar programas agressivos de intervenção do fumo. Não há um consenso sobre a necessidade de triagem para DPOC de todos os fumantes, mas há evidência de que a apresentação do VEF_1 de uma pessoa, em termos de "idade pulmonar", possa auxiliar na cessação do tabagismo.

Redução de Exposições Ambientais Prejudiciais

A redução do tabagismo passivo e de outros poluentes ambientais é importante na prevenção da progressão da DPOC. A redução da exposição a poluentes internos e externos requer uma combinação de políticas públicas para definir e sustentar os padrões de qualidade do ar, bem como os passos a serem dados em nível individual para minimizar a exposição a elevadas concentrações de poluentes em ambientes internos e externos. Exposições ocupacionais devem ser verificadas com atenção para gases e poeiras, e vigorosas medidas devem ser adotadas para eliminar as exposições prejudiciais. Equipamento de proteção respiratória deve ser utilizado por pacientes com DPOC expostos a altas concentrações de poeira. Embora não haja um nível de VEF_1 que proíba absolutamente o uso de equipamento de proteção respiratória, alguns pacientes com DPOC precisarão mudar seu ambiente de trabalho se não puderem tolerar os equipamentos de proteção.

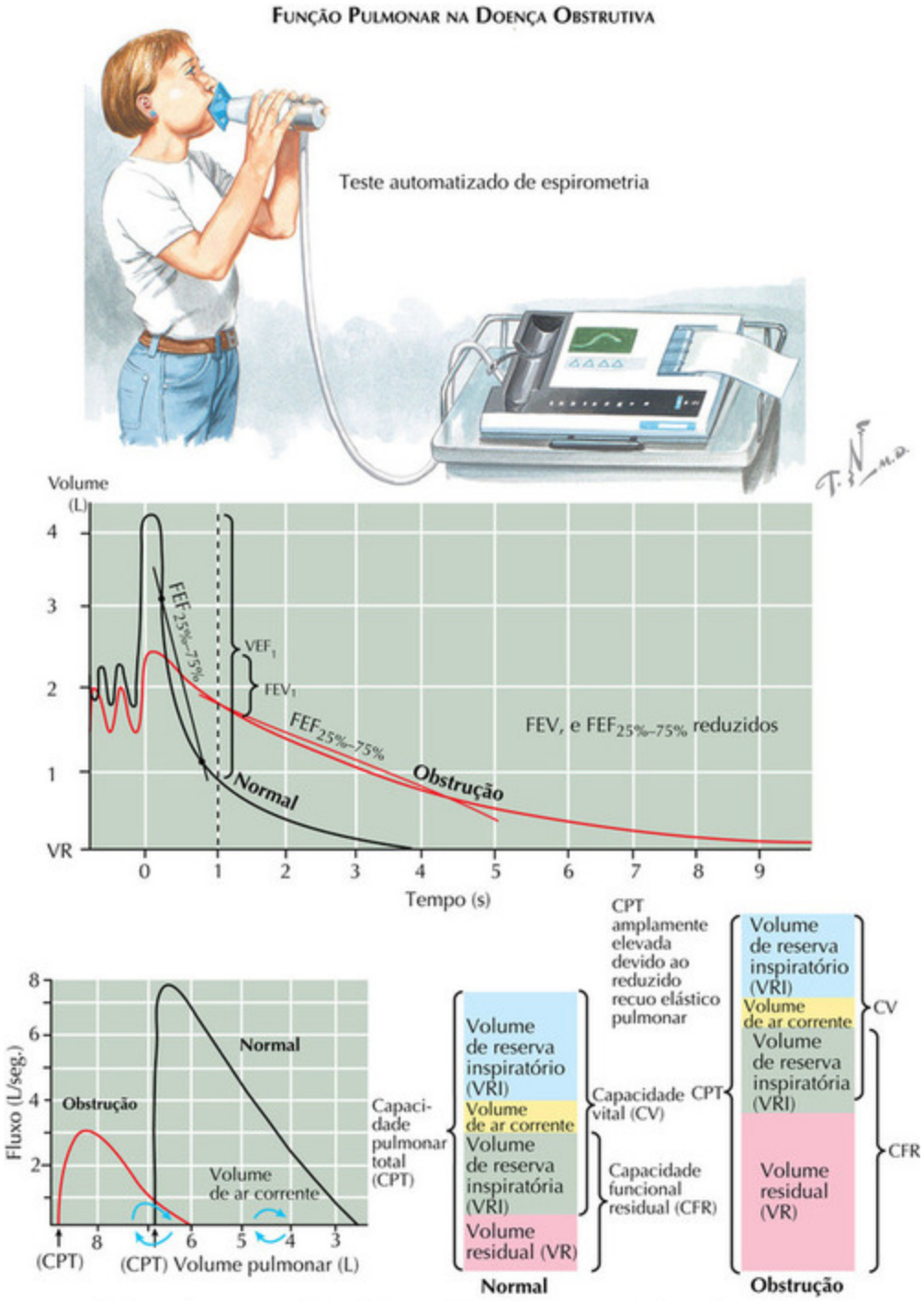
Minimização de Riscos de Infecções

Embora não seja possível eliminar por completo a exposição aos diversos agentes infecciosos, os pacientes devem manter-se afastados de grandes concentrações de pessoas e de indivíduos que apresentam clara infecção respiratória, especialmente na época da *influenza*. A lavagem, ou a sanitarização, das mãos deve ser enfatizada. Os pacientes devem ser educados sobre os sinais precoces das crises e tratados prontamente. Alguns pacientes podem preferir manter uma receita ou um suprimento de antibióticos ou esteroides em casa. Recomenda-se a vacinação contra

pneumococos, embora a evidência particular de sua eficácia na DPOC seja pequena. A imunização anual contra a gripe pode prevenir ou atenuar essa infecção potencialmente fatal.

Exercício e Reabilitação

Exercício regular, prudente e personalizado é recomendado a todos os indivíduos com DPOC, a fim de evitar o descondicionamento muscular que frequentemente acompanha a doença. Os indivíduos devem ser encorajados a realizar pelo menos 20 a 30 minutos de exercício aeróbio de baixa intensidade constante, como a caminhada, pelo menos três vezes por semana. Isso, em geral, é praticável, mesmo em pacientes mais severamente acometidos. É importante instruí-los de que devem exercitar-se até o nível de dispneia tolerável para o período total de exercício. Suplemento de oxigênio é necessário em pacientes que empalidecem durante o exercício e pode beneficiar alguns pacientes sem demonstração de palidez em termos de capacidade de exercício e efeito do treinamento.



Curvas de fluxo-volume expiratório máximo. A CPT pode estar aumentada na obstrução, mas com reduzida taxa de fluxo. Na obstrução severa, o volume de ar corrente pode coincidir com a curva MEFV

FIGURA 4-39

Programas de reabilitação estão estabelecidos como um componente efetivo do monitoramento da DPOC, e devem ser oferecidos a pacientes

que apresentam substancial limitação nas atividades diárias (Fig. 5-11). As metas de reabilitação pulmonar são a melhora na qualidade de vida, a redução dos sintomas e o aumento de participação física e emocional nas atividades diárias. Para alcançar essas metas, programas de reabilitação pulmonar utilizam uma abordagem multidisciplinar, incluindo suporte ao treinamento (exercício), nutrição, educação e psicológico. Programas de cessação do tabagismo são frequentemente ligados a programas de reabilitação pulmonar. O treino consiste tipicamente de exercício ergométrico na bicicleta ou esteira. Em geral, inclui-se o treinamento com peso das extremidades superiores. Aconselhamento prático da conservação de energia durante as atividades diárias pode ser feito de forma individual ou em grupos. O uso apropriado de inalação, a suplementação de oxigênio e as boas práticas nutricionais são as metas dos programas de educação.

Tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica estável

As metas do tratamento da DPOC consistem em prevenir a progressão e as complicações da doença, aliviar os sintomas, melhorar a capacidade de exercício e a qualidade de vida, tratar as crises e aumentar a sobrevivência. Além da intervenção do tabagismo e do tratamento da hipoxemia com oxigênio suplementar, há terapia farmacológica disponível para o tratamento de pacientes com DPOC. Veja a seção de farmacologia (Figs. 5-1 e 5-10) para uma descrição mais detalhada das diversas drogas apresentadas em seguida.

As atuais metas da terapia farmacológica consistem não apenas em melhorar a função pulmonar, mas também em elevar a qualidade de vida e a capacidade de exercício, além de prevenir crises. A abordagem recomendada no tratamento com drogas para a DPOC é a adição sequencial de agentes utilizando o mínimo necessário e o esquema de dosagens mais conveniente, a começar pelos agentes de maior benefício, maior tolerância e menor custo (Fig. 4-42).

Os broncodilatadores inalatórios, incluindo agentes beta-agonistas e anticolinérgicos, são a base para o tratamento de pacientes com DPOC. São administrados de forma regular para manter a broncodilatação e conforme

necessário, para se obter alívio dos sintomas. As classes de beta-agonistas e anticolinérgicos estão disponíveis em forma de curta e longa duração (4 a 6 horas e 12 a 24 horas, respectivamente). Evidências sugerem que agentes de longa duração são mais eficazes, mas a escolha da medicação deve ser feita de acordo com o custo e a preferência do paciente. A combinação de diferentes classes de broncodilatadores é frequentemente mais eficaz em relação ao aumento na dose de uma única droga, e a combinação pode simplificar o regime de tratamento. Indivíduos com crises frequentes ou DPOC mais severa podem beneficiar-se de uma combinação de corticosteroides e broncodilatadores inalatórios de longa duração. A teofilina oral de longa ação pode ser utilizada como terapia auxiliar. O uso crônico de corticosteroides sistêmicos deve ser reservado aos indivíduos que têm crises muito frequentes ou que apresentam risco de morte e que não podem tolerar a descontinuação. A terapia de reposição com α1-antitripsina deve ser considerada em indivíduos com deficiência severa. Estudos observacionais sugerem que indivíduos com grau moderado de deficiência (VEF_1 35 – 65% preditiva) parecem obter maior benefício em termos de preservação da função pulmonar e melhora na sobrevivência.

A educação dos pacientes sobre a farmacoterapia é importante para assegurar o uso adequado dos medicamentos, assim como para fortalecer a adesão a seu uso. Agentes inalatórios são administrados em inaladores em doses por metro ou em pó seco, ou como na solução de nebulização. A seleção do esquema de administração é realizada pelo custo e a conveniência do aparelho, pois todos são igualmente eficazes quando usados de forma adequada. Para alguns pacientes, há dificuldade em aprender a utilizar as medicações inalatórias. A adesão a seu uso, particularmente quando não promove o imediato alívio dos sintomas, é baixa. Tipicamente, cerca de metade dos pacientes não toma a medicação na dose ou quantidade prescrita. Razões para isso incluem falta de entendimento do papel da medicação, falha na medicação em promover benefício significativo, complexidade do programa de tratamento e custo correspondente. Muitos pacientes não desejam confessar a baixa adesão a seus médicos, por isso é importante que o médico verifique essa informação de modo a não interferir em sua relação com os pacientes. Se a não adesão é um problema, o médico responsável pode tomar atitudes para melhorá-la,

como, por exemplo, a simplificação do programa de tratamento, educação sobre seus benefícios e ligação do medicamento ao uso de hábitos estabelecidos como refeições ou escovação dental, ou prescrevendo drogas com menor custo.

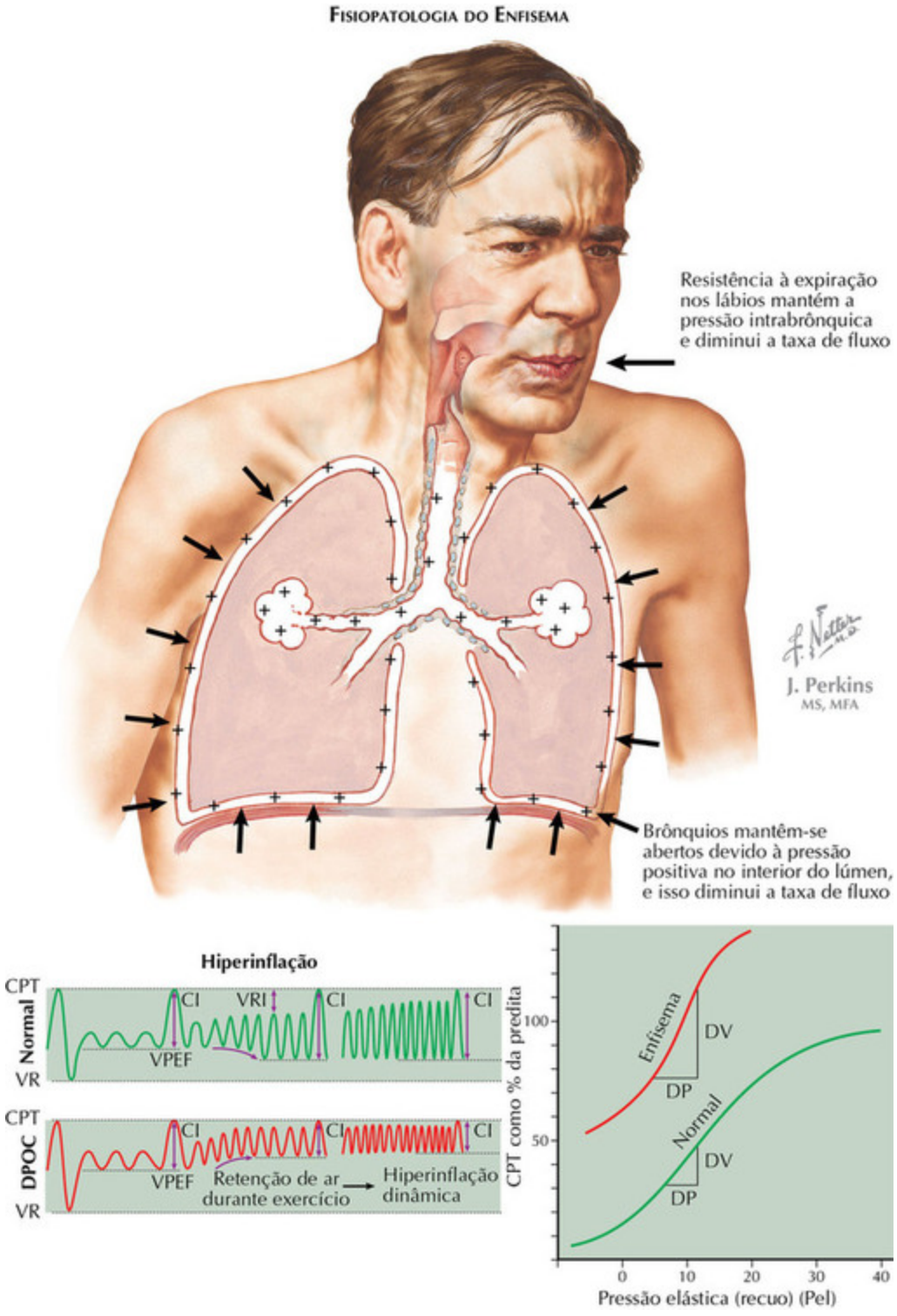


FIGURA 4-40

Tratamento das crises

As crises de DPOC são caracterizadas por piora na dispneia, tosse e aumento na produção de muco. Há diversas definições formais da crise de DPOC, mas uma definição útil é aquela que se caracteriza pela piora na dispneia, tosse e produção de muco que excede a variabilidade diária e que persiste por mais de 1 ou 2 dias. Na média, pacientes com DPOC apresentam duas a três crises por ano, mas há ampla variação, e a frequência das crises é apenas fracamente correlacionada com a severidade da obstrução das vias aéreas. O melhor preditor de crises futuras é o histórico de crises frequentes, as quais são mais comuns em pacientes com tosse e produção de muco crônicas. Eventos desencadeadores incluem infecções respiratórias ou não; exposição a substâncias irritantes do trato respiratório e poluição do ar; condições comórbidas como insuficiência cardíaca, embolismo pulmonar, isquemia miocárdica ou pneumotórax.

Para os pacientes tratados em casa, o aumento na frequência e intensidade dos broncodilatadores inalatórios de curta ação por diversos dias é eficaz em crises leves. Um nebulizador pode ser necessário para os pacientes que têm dificuldade em utilizar medicamentos inalatórios ou com severa dispneia. O aumento na dispneia, acompanhado pela alteração na quantidade ou coloração do muco, é geralmente uma indicação de infecção bacteriana, para a qual a antibioticoterapia deve ser prontamente iniciada. Um curso de corticosteroides, equivalente a 30 a 60mg de prednisona por 7 a 14 dias, reduzirá a duração dos sintomas em pacientes com crise tratados em casa.

Para os pacientes admitidos em hospital, a intensificação de tratamento com broncodilatador inalatório, corticosteroides sistêmicos e antibióticos deve ser administrada. Suplemento controlado de oxigênio deve ser providenciado no menor nível necessário, a fim de reverter a hipoxemia e minimizar a indução de hipercapnia. A escolha da via (oral ou intravenosa) da antibioticoterapia e dos corticosteroides é determinada pela severidade da doença e a habilidade do paciente em tolerar a medicação oral.

O tratamento em unidade de terapia intensiva deve ser providenciado em pacientes com crise severa e risco de morte e aqueles que requerem atenção mais constante. Para os pacientes com insuficiência respiratória, a máscara ventilatória não invasiva tem-se mostrado uma eficaz estratégia para evitar a intubação endotraqueal, diminuir a duração da doença e melhorar os resultados. Quando a máscara ventilatória não é capaz de sustentar a

ventilação, ou se o paciente estiver em estado muito severo para utilizar a máscara, a intubação endotraqueal e a ventilação mecânica são necessárias para tratar a insuficiência. O ventilador mecânico deve ser ajustado para promover uma prolongada duração da expiração, a fim de minimizar a hiperinflação dinâmica (“pressão expiratória final intrínseca positiva”), que pode levar a dispneia, incoordenação ventilatória e barotrauma. Deve-se tomar cuidado para não hiperventilar o paciente e causar alcalemia, que pode, finalmente, impedir sua liberação da ventilação. A sobrevivência após um episódio de insuficiência respiratória aguda por DPOC é de cerca de 50% após 2 anos de alta, com cerca de 50% dos pacientes readmitidos no hospital no prazo de 6 meses.

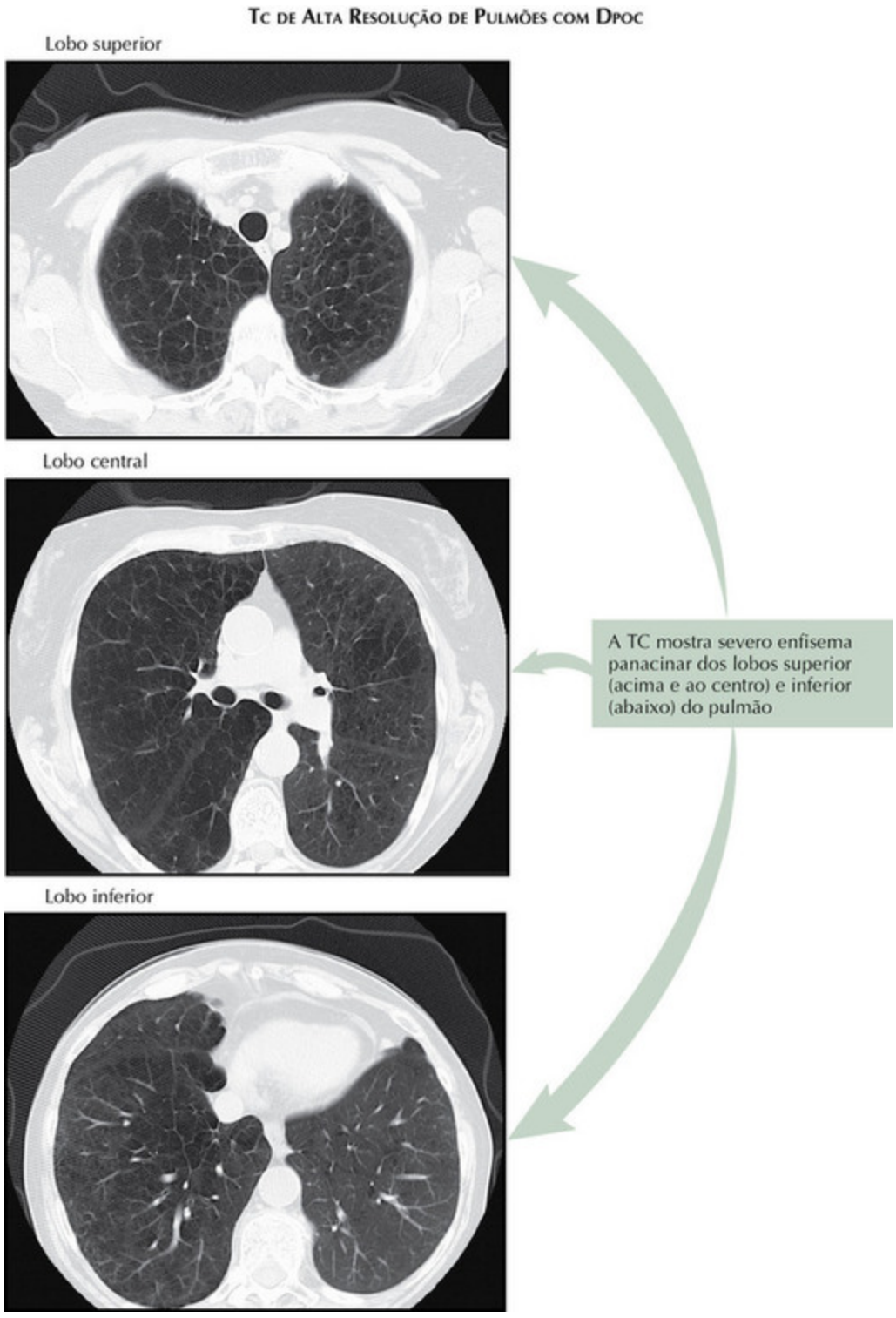


FIGURA 4-41

Tratamento das complicações

Pacientes com DPOC avançada são propensos a desenvolver complicações secundárias à doença. As metas do tratamento consistem em restaurar o status funcional tão rápido quanto possível e aliviar a agonia e o desconforto.

Pneumotórax

A piora aguda da dispneia pode resultar de pneumotórax, complicação que os pacientes com enfisema bolhoso são propensos a apresentar. O tratamento envolve o uso de altas concentrações de oxigênio e drenagem com cateter ou tubo no tórax conectado a uma válvula ou a um sistema de drenagem a vácuo. Pacientes com pneumotórax recorrente, com risco de morte ou bilateral, são candidatos a pleurodese para prevenir a recorrência.

Cor Pulmonale

O leito vascular pulmonar normalmente apresenta uma impressionante reserva que acomoda grandes aumentos no débito cardíaco com mínima elevação da pressão arterial pulmonar (Fig. 4-32). Na DPOC, há uma diminuição na área transversal total do leito vascular pulmonar causada por alterações anatômicas nas artérias; constrição da musculatura lisa em resposta à hipóxia alveolar; e, no grau em que o enfisema está presente, ocorre perda de capilares pulmonares. Entretanto, as pressões que devem ser geradas pelo ventrículo direito são elevadas, resultando em sua dilatação e hipertrofia. Com frequência, ocorre insuficiência ventricular direita franca, em associação com infecções endobrônquicas, o que leva à piora na hipoxemia e na hipercapnia. Esses episódios são mais frequentes em pacientes em que a bronquite é dominante.

Os pacientes com *cor pulmonale* apresentam cianose e veias do pescoço dilatadas, que não se colabam com a inspiração, ingurgitamento hepático com um fígado tenro e aumentado e edema das extremidades. O coração pode ou não aparecer aumentado na radiografia PA de tórax, mas os vasos pulmonares são proeminentes. O exame físico pode revelar uma elevação palpável do ventrículo direito e um galope diastólico precoce audível, acentuado pela inspiração. Na ocasião, há dilatação do anel tricúspide, com insuficiência tricúspide secundária, que desaparece com o tratamento eficaz. O eletrocardiograma pode mostrar alterações de hipertrofia

ventricular direita. Os achados ecocardiográficos podem ser inconsistentes, especialmente pela dificuldade na obtenção de imagens de boa qualidade do ventrículo direito devido à subjacente hiperinflação dos pulmões. Dessa forma, em pacientes com suspeita de hipertensão pulmonar, uma cateterização do coração direito é o exame mais indicado para a obtenção do diagnóstico.

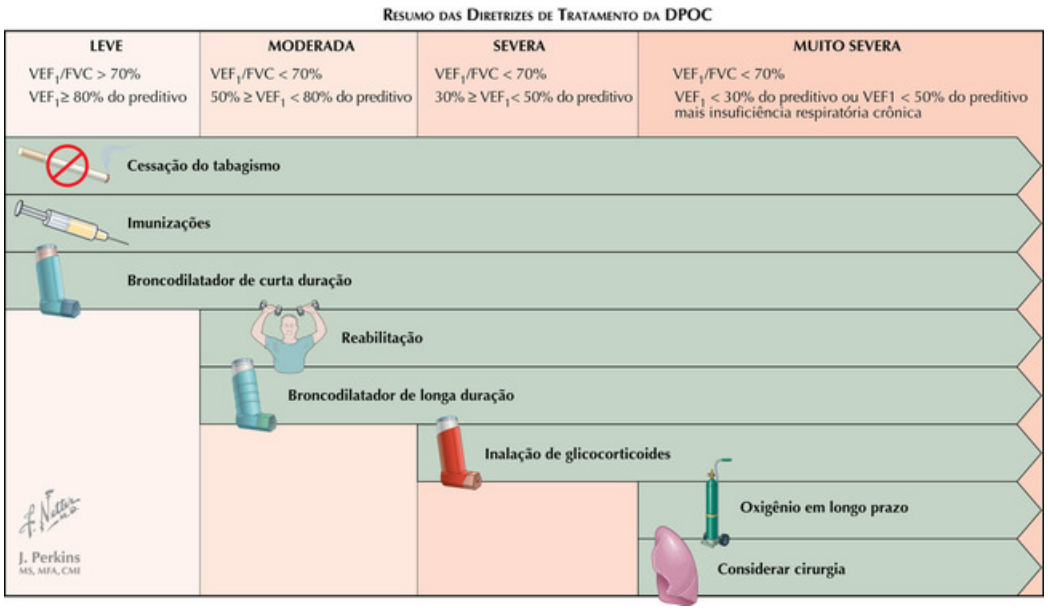


FIGURA 4-42

O tratamento da hipoxemia é a base para a prevenção e o tratamento do *cor pulmonale*. Suplemento de oxigênio deve ser prescrito para manter sua adequada saturação, independentemente do desenvolvimento de hipercapnia (Figs. 5-12 e 5-14). A presença de apneia do sono é comum entre pacientes com DPOC e hipertensão pulmonar. Dessa forma, a avaliação com o estudo do sono é frequentemente útil para determinar a necessidade de oxigênio noturno ou pressão positiva contínua das vias aéreas (Figs. 4-165 e 4-166). Em pacientes ocasionais que apresentam hipertensão severa com mínima DPOC, o tromboembolismo pulmonar deve ser descartado. Raramente, vasodilatadores pulmonares podem ser utilizados quando a magnitude da hipertensão pulmonar parece desproporcional à severidade da DPOC e à hipoxemia.

Tratamento cirúrgico

Cirurgia da Redução do Volume Pulmonar (Fig. 5-32)

A cirurgia de redução do volume pulmonar (CRVP) é um procedimento cirúrgico que envolve ressecção de 20% a 30% do pulmão bilateralmente, em geral dos ápices (Seção sobre CRVP). Embora alguns pacientes mostrem substancial melhora fisiológica e sintomática após a CRVP, muitos não a mostram. O grupo de pacientes que mais se beneficia da CRVP é aquele que apresenta enfisema predominante em regiões superiores dos pulmões e que tem baixa capacidade de exercício, apesar da reabilitação pulmonar. Estes pacientes apresentam melhora na sobrevivência após a CRVP e mostram melhora no estado funcional e na qualidade de vida. Contrariamente, pacientes sem predominância de lobos superiores (ou seja, enfisema de lobo inferior ou enfisema homogêneo) e que apresentam capacidade de exercício adequada após a reabilitação mostram resultados piores após CRVP.

Raramente, a ressecção cirúrgica de uma única grande bolha é indicada para o tratamento da DPOC. Em geral, grandes bolhas isoladas são o resultado da expansão de um cisto congênito. A indicação geralmente aceita para a ressecção de uma única grande bolha é que esta ocupe mais de um terço do hemitórax e cause compressão do pulmão normal. Alguns profissionais acreditam que uma DLco preservada é um indicador dos pacientes que obterão provável melhora após a bulectomia.

Transplante de Pulmão (Fig. 5-33)

Nos pacientes mais jovens com doença avançada, o transplante de pulmão deve ser um tratamento considerado (Fig. 5-33). Os critérios para a indicação do transplante de pulmão em pacientes com DPOC é um VEF_1 abaixo de 25% do predito, severa hipercapnia ou severa hipertensão pulmonar em pacientes com menos de 60 ou 65 anos. A recomendação adicional é que os pacientes devem ser indicados para o transplante quando sua expectativa de vida for inferior a 2 anos, porque essa é a média de tempo de espera na lista de receptores de transplante. Nos anos recentes, o tempo de espera prolongou-se para perto de 4 anos, o que pode influenciar os médicos a fazerem a indicação mais precocemente. Outras condições

comórbidas, como estado nutricional ruim, obesidade, infecção crônica por micobactéria ou osteoporose severa, assim como suporte psicológico fraco, são consideradas contraindicações relativas. Tabagismo, doença maligna recente, insuficiência de órgãos importantes (particularmente renal ou infecção crônica por hepatite B ou C) são considerados contraindicações absolutas. O transplante pulmonar pode ser unilateral ou bilateral, dependendo da disponibilidade dos órgãos do doador e da preferência do cirurgião. Geralmente, os pacientes mais jovens e aqueles com bronquiectasia em acompanhamento são considerados candidatos mais adequados ao transplante pulmonar bilateral.

No passado, a DPOC foi a indicação mais comum para o transplante pulmonar, colaborando em aproximadamente 40% dos transplantes pulmonares bilaterais e em cerca de 50% dos unilaterais. Isso é explicado pela alta prevalência de DPOC, assim como pela melhora na taxa de sobrevivência em pacientes com DPOC em relação àqueles com outras indicações para o transplante aguardando doadores de órgãos. Entretanto, os critérios atuais para a priorização dos receptores de transplante com base no diagnóstico, e não no tempo de espera, irão, provavelmente, diminuir a probabilidade de pacientes com DPOC receberem transplante. A sobrevivência dos pacientes com DPOC após transplante pulmonar é discretamente melhor em relação a grupos com outros diagnósticos nos primeiros anos. A sobrevivência após 30 dias é de 93%; após 3 anos, de 61%; e, após 5 anos, de 45%.

OceanofPDF.com

Bronquiectasia

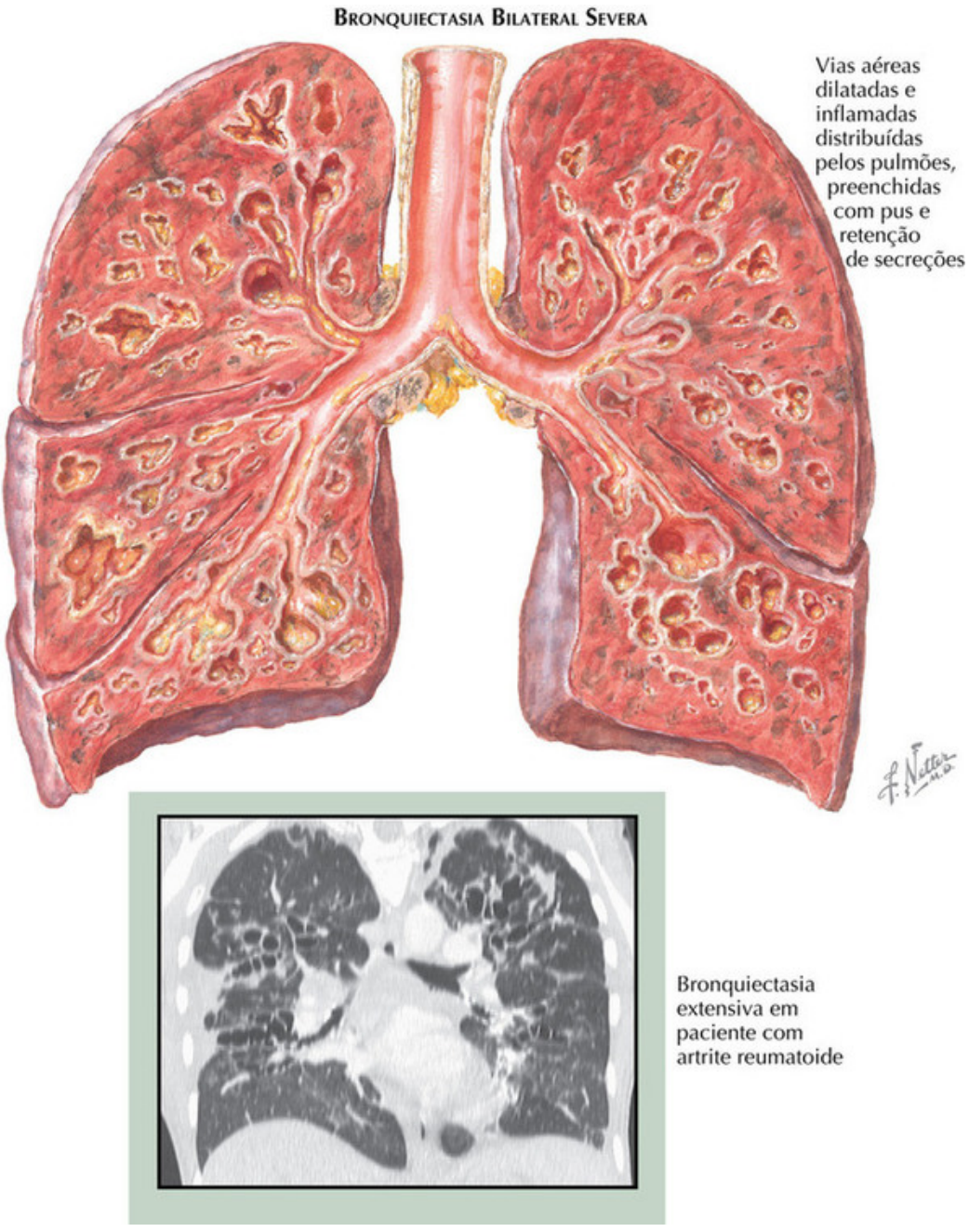


FIGURA 4-43

A bronquiectasia é um dano estrutural das vias aéreas de condução que leva a tosse crônica, produção de esputo, infecções recorrentes exacerbadas

e perda da função pulmonar. A bronquiectasia foi descrita pela primeira vez em 1819, por Laennec, como uma dilatação anormal dos brônquios e bronquíolos causada por um ciclo vicioso de infecção das vias aéreas e inflamação. Essa definição ainda se mostra verdadeira nos dias de hoje. A bronquiectasia está sendo diagnosticada com mais frequência tanto no mundo desenvolvido como nos países em desenvolvimento, devido à melhora nas técnicas de diagnóstico (tomografia computadorizada de alta resolução) e à maior consciência da doença.

Causas

As causas da bronquiectasia devem ser buscadas nos aspectos sistêmicos subjacentes ou em uma anormalidade anatômica, pós-infecciosa ou idiopática. As causas mais comuns variam de acordo com a idade (crianças *versus* adultos) e com o país.

Doença Sistêmica

A causa hereditária mais comum de bronquiectasia é a fibrose cística (FC). A FC é revisada nas Figuras 4-45 a 4-47; o restante dessa revisão foca na bronquiectasia não FC. A discinesia ciliar primária (DCP), ou síndrome dos cílios imóveis, é outra causa bem conhecida de bronquiectasia. Trata-se de uma desordem autossômica recessiva, geneticamente heterogênea, caracterizada por uma doença otossinopulmonar causada por uma anormalidade estrutural e funcional dos cílios. Pacientes com DCP apresentam rinite crônica, otite média recorrente e sinusite, distrição respiratória neonatal, tosse crônica e *situs inversus* (em aproximadamente 50%). A mensuração do óxido nítrico nasal é uma valiosa ferramenta de triagem, em que baixas concentrações são encontradas quase uniformemente em pacientes com DCP. A maioria dos pacientes com DCP (aproximadamente 90%) apresenta defeitos ultraestruturais dos cílios envolvendo os braços de dineína externos (ODA) e os braços de dineína internos (IDA), ou ambos. O diagnóstico genético está se tornando cada vez mais possível. Mutações nos DHAI1 e DNAH5 (proteínas codificadoras de ODA) são encontradas em aproximadamente 40% dos pacientes com DCP que apresentam defeitos em ODA.

A doença envolvendo α_1- antitripsina é amplamente reconhecida como uma causa de bronquiectasia. Embora o enfisema ainda seja a característica pulmonar mais comum, 27% dos pacientes de uma série apresentam bronquiectasia clinicamente importante.

Deficiências imunológicas podem contribuir para a bronquiectasia, incluindo deficiências de subclasses de IgG, hipogamaglobulimenia ou, mais raramente, doença granulomatosa crônica ou outras causas de adesão neutrofílica anormal, *burst* respiratório e quimiotaxia. HIV/AIDS também é um fator de risco para bronquiectasia.

Doenças autoimunes ou imunomediadas como aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA), doenças vasculares do colágeno (particularmente a síndrome de Sjögren e a artrite reumatode) e doenças inflamatórias intestinais podem estar associadas à bronquiectasia.

Alterações Anatômicas

Pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica podem apresentar bronquiectasia associada, afetando até 50% daqueles que têm uma doença importante mas estável em um grupo. Outras doenças pulmonares anatômicas associadas à bronquiectasia difusa incluem a traqueobronquiomegalia (doença de Mounier-Kuhn), deficiência congênita de cartilagem (síndrome de Williams-Campbell) e síndrome da unha amarela. Lesões das vias aéreas obstrutivas, como tumores endobrônquicos, doença granulomatosa ou corpos estranhos podem levar a uma bronquiectasia focal distal à obstrução. Outros processos como ulmão hiperlucente unilateral (síndrome de Swyer-James) e sequestro pulmonar também podem levar a uma bronquiectasia focal.

Bronquiectasia Pós-infecciosa

A prevalência de bronquiectasia pós-infecciosa despencou no mundo desenvolvido com a introdução da terapia antibiótica para infecções do trato respiratório inferior e com a imunização rotineira na infância. Porém, esta ainda permanece a causa mais comum no mundo em desenvolvimento. Embora qualquer infecção do trato respiratório inferior possa, potencialmente, levar a uma bronquiectasia, as infecções que colocam os indivíduos em maior risco incluem, coqueluche, sarampo e tuberculose,

assim como *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenzae.*

Micobactérias não tuberculosas (MNT), particularmente o complexo *Mycobacterium avium* (CMB), estão associadas e podem ser a causa da bronquiectasia nodular. O CMB pode apresentar-se com bronquiectasia, particularmente da língula e do lobo médio direito, em indivíduos imunocompetentes sem doença pulmonar preexistente. O paciente típico são as mulheres brancas, magras e idosas. Uma declaração conjunta sobre MNT da *American Thoracic Society* e da *Infectious Disease Society of America* enfatiza o papel das MNT na bronquiectasia.

Diagnóstico

O diagnóstico de bronquiectasia deve ser considerado em indivíduos que apresentam tosse crônica e produção de esputo. Outros sintomas podem incluir dispneia, hemoptise e sintomas sistêmicos como fadiga e/ou indisposição. Nos adultos, a bronquectasia é mais comum nas mulheres do que nos homens. A bronquiectasia idiopática ocorre com mais frequência em mulheres de meia-idade não fumantes por toda a vida. A tomografia computadorizada de alta resolução é o padrão ouro no diagnóstico de bronquiectasia. A radiografia simples apresenta ensibilidade insuficiente. O grau da doença pela tomografia computadorizada em alta resolução foi correlacionado com alterações funcionais e resultados clínicos.

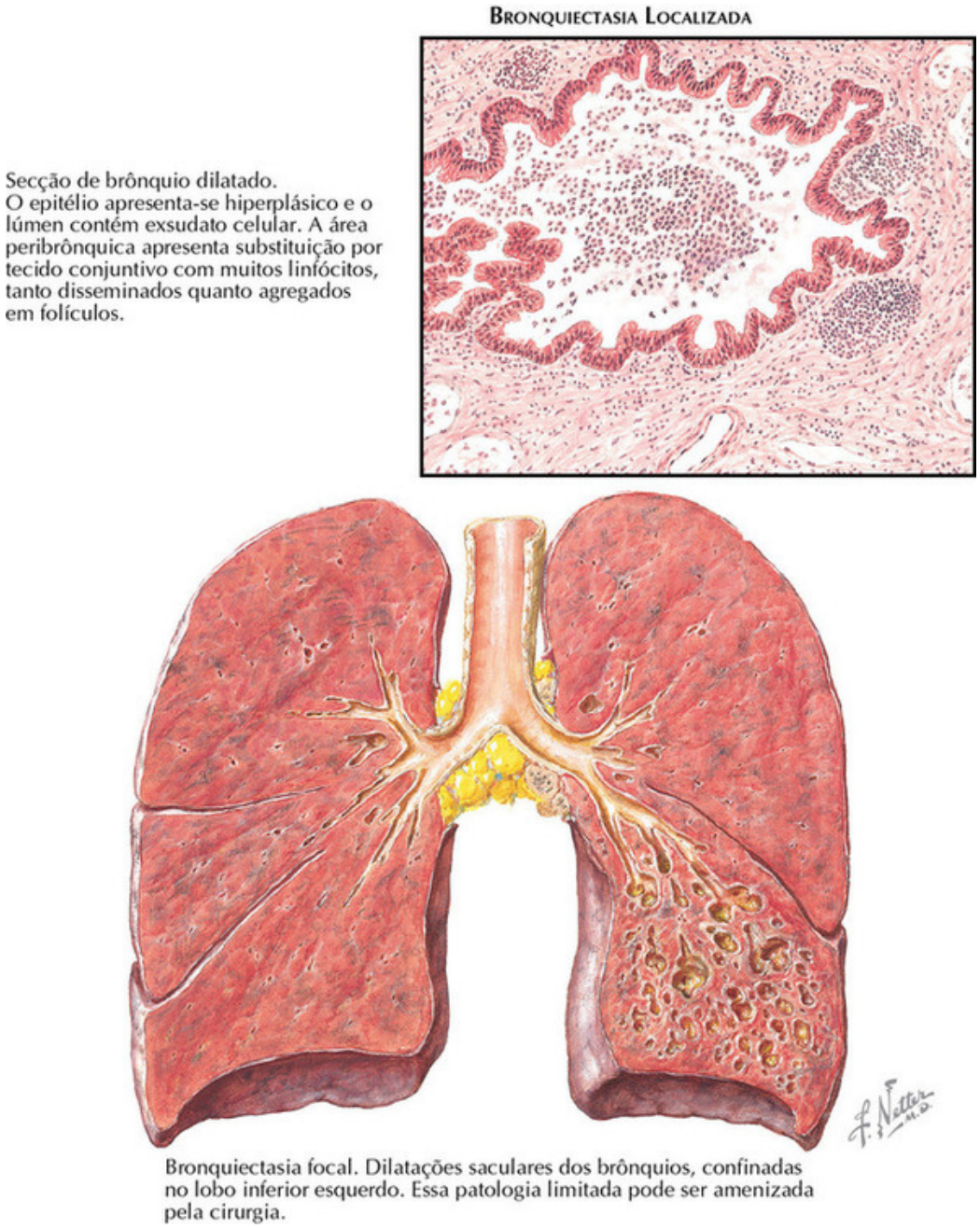


FIGURA 4-44

Uma causa subjacente de bronquiectasia é mais frequentemente identificada em crianças que em adultos. Em dois estudos realizados com 136 crianças no Reino Unido, a causa da bronquiectasia foi identificada como uma imunodeficiência em 34%, aspiração em 18%, DCP em 16% e idiopática em 25%. Em dois estudos realizados com adultos no Reino

Unido, bronquiectasia idiopática foi diagnosticada em 25% a 47% dos indivíduos.

Exames a serem considerados em pacientes com bronquiectasia diagnosticada por tomografia computadorizada de alta resolução podem incluir a dosagem de cloro no suor e uma análise genética para avaliação de fibrose cística, óxido nítrico nasal, raspado nasal para DCP, avaliação de imunodeficiência (análise quantitativa de imunoglobulinas com as subclasses de IgG, resposta de anticorpos à vacinas com tétano, H. *influenzae*), esofagograma com bário para refluxo gastroesofágico, níveis de α_1-antitrpsina, cultura de esputo e teste bacilo ácido rápido (AFB). Na bronquiectasia focal, deve-se considerar uma avaliação para lesões em vias aéreas.

Curso clínico

A história clínica de bronquiectasia não FC é altamente variável, dependendo da causa subjacente e da conduta. Alguns indivíduos apresentam sintomas diários, exacerbações frequentes e perda progressiva da função pulmonar, enquanto outros apresentam sintomas diários mínimos e relativa preservação da função pulmonar. Fatores associados a uma piora mais rápida da função pulmonar incluem colonização com *Pseudomonas aeroginosa*, exacerbações mais frequentes e evidências de inflamação sistêmica.

Monitoramento

Há poucos estudos controlados randomizados de terapias de indivíduos com bronquiectasia, parcialmente devido à heterogenicidade da doença. Apesar de a base da terapia ser similar na bronquiectasia FC e não FC, os tratamentos devem ser testados especialmente em cada população. Por exemplo, como, em geral, a função pulmonar e a mortalidade são menos impactadas pela bronquiectasia não FC, a terapia pode ser mais direcionada na diminuição de taxas de exacerbações, em vez de se tentar diminuir a progressão da perda da função pulmonar. Embora o rhDNase seja a principal terapia na FC, já se demonstrou que tem um perfil de segurança adverso em adultos com bronquiectasia.

Desobstrução das Vias Aéreas

Apesar de as técnicas de desobstrução serem um dos principais tratamentos em pacientes com bronquiectasia não FC, não há estudos de longo prazo nessa população. Há também interesse em agentes inalatórios hiperosmolares como solução salina a 7% e manitol para reidratar a superfície das vias aéreas. Técnicas de desobstrução mecânica, como fisioterapia torácica e válvulas de “flutter” (oscilação oral de alta frequência – OOAF), são úteis, embora menos comprovadas na bronquiectasia não FC como um importante método de desobstrução das vias aéreas.

Antibioticoterapia

O tratamento de exacerbações deve ser realizado com antibióticos sensíveis à cultura de esputo mais recente. Os organismos mais comumente isolados de pacientes com bronquiectasia incluem bastonetes não entéricos Gram-negativos, *S. aureus* e micobactéria não tuberculosa. Aproximadamente um terço dos adultos com bronquiectasia são cronicamente colonizados com *P. aeruginosa.* Em pacientes com colonização crônica por *P. aeroginosa*, incluem-se agentes antibióticos intravenosos e ciprofloxacina oral. Um estudo recente mostrou discreto benefício microbiológico, mas nenhum benefício clínico, com a inclusão de tobramicina inalatória em relação à ciprofloxacina oral no tratamento das exacerbações agudas causadas em infecções por *P. aeruginosa.*

O papel da antibioticoterapia de manutenção ou profilática é incerto. Muitos estudos-piloto realizados com agentes, incluindo tobramicina inalatória, colistina inalatória e antibióticos inalatórios alternados, sugeriram uma potencial estabilização microbiológica e clínica, mas são necessários estudos de longo prazo com maior atenção ao surgimento de organismos resistentes.

Terapia Anti-inflamatória

Corticosteroides inalatórios podem reduzir a inflamação das vias aéreas e melhorar os resultados clínicos em adultos com bronquiectasia, mas sua segurança de longo prazo é incerta. Em estudos-piloto, macrolídeos orais (eritromicina e azitromicina) podem melhorar a função pulmonar e reduzir as exacerbações, mas é necessário realizar estudos em maior escala. Deve-

se ter cuidado em evitar um tratamento impróprio de micobactéria não tuberculosa não reconhecida e, assim, provocar o surgimento de organismos resistentes.

Cirurgia

A cirurgia pode ser indicada na ressecção de áreas com bronquiectasia focal que levam a uma infecção não controlada e hemoptise.

Fibrose cística

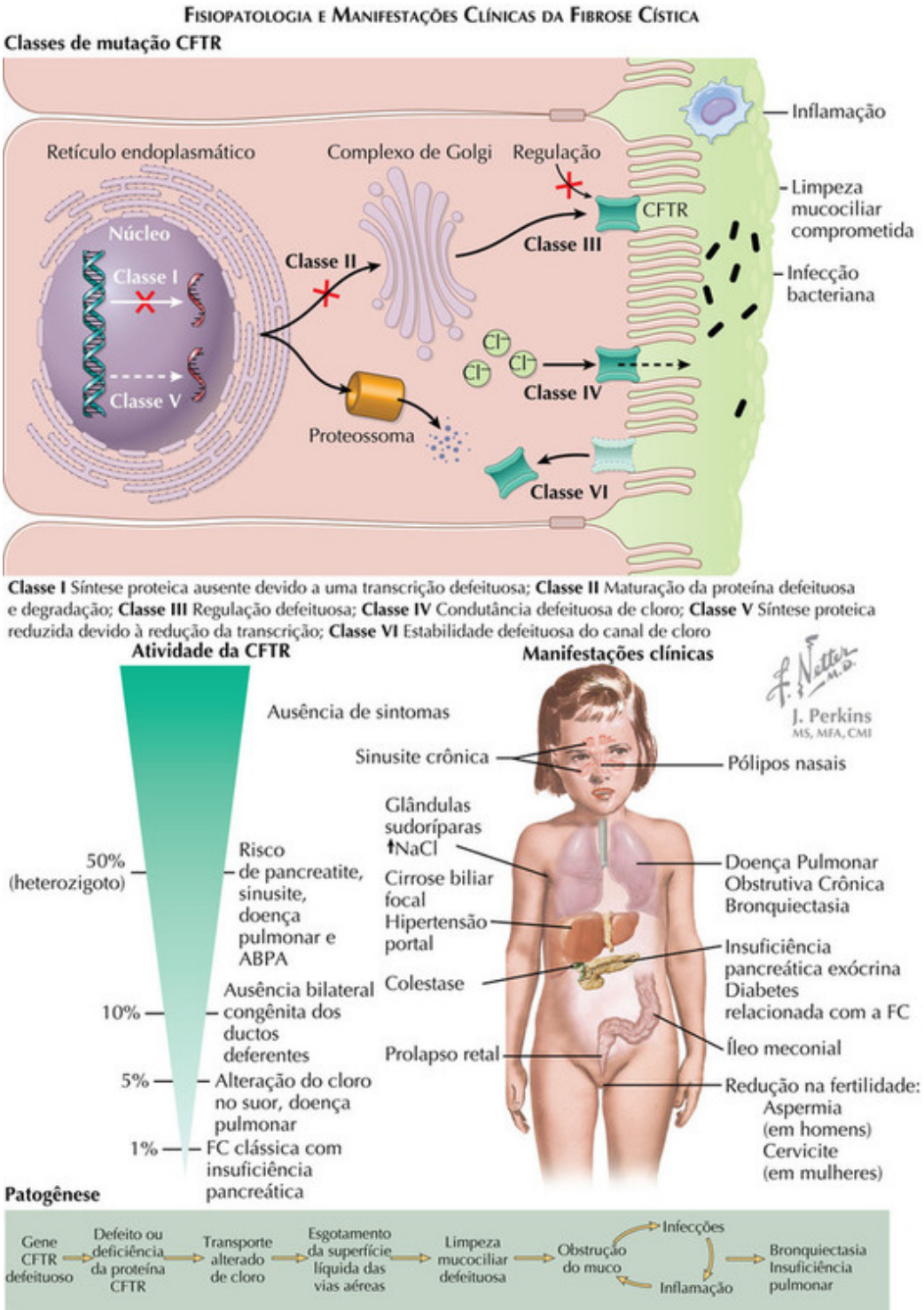


FIGURA 4-45

A fibrose cística (FC) é a doença autossômica recessiva mais comum que encurta vidas principalmente entre pessoas brancas, mas atinge todas as etnias. Existem, aproximadamente, 30 mil indivíduos nos Estados Unidos

diagnosticados com FC. O progresso na compreensão do defeito genético subjacente e da fisiopatologia, bem como do impacto desse conhecimento no cuidado da FC, foi rápido nos últimos 20 anos, resultando em melhora notável na qualidade de vida e sobrevivência. Esses ganhos transformaram a FC de uma doença infantil respiratória e gastrointestinal para uma desordem multissistêmica complexa, que se estende pela maturidade.

Genética

A FC é causada por mutações no regulador de condutância transmembrana de FC (CFTR), um gene de 230-kb no cromossomo 7 que codifica um canal de cloro expresso em células epiteliais no ducto sudoríparo, vias aéreas, intestino, árvore biliar, ducto pancreático e ducto deferente. Mais de 1.000 mutações no CFTR foram descritas, embora poucas tenham sido claramente identificadas como causadoras da doença. Essas mutações podem ser agrupadas em seis classes com base em suas funções (Fig. 4-45). O nível funcional da CFTR é importante para determinar as manifestações da FC, e o espectro amplo de doença relacionada com o mau funcionamento da CFTR está, cada vez mais, sendo reconhecido (Fig. 4-45). Tentativas em prever a severidade da doença pulmonar, a maior causa de morbidade e mortalidade na FC, a partir do genótipo do CFTR, não obtiveram êxito. É provável que fatores ambientais e modificadores de genes desempenhem importante papel na determinação do fenótipo dos pacientes com FC.

Diagnóstico

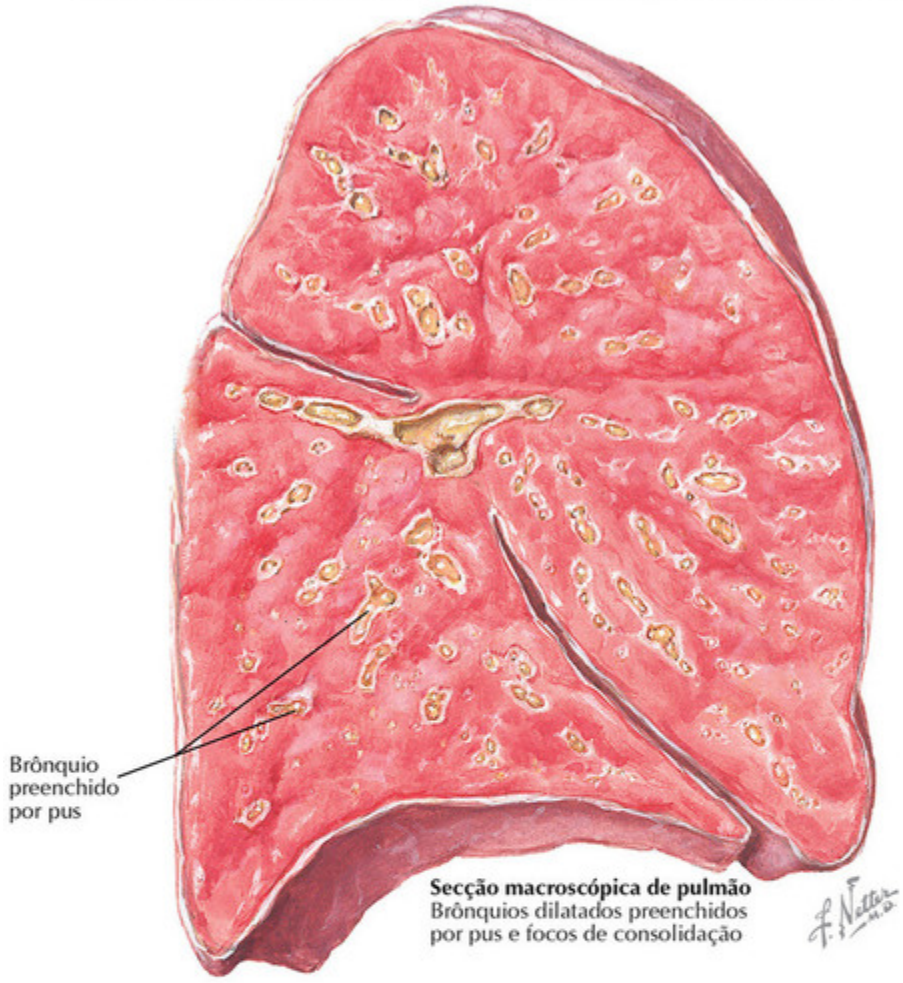
Guias atualizados para o diagnóstico da FC foram recentemente atualizados. Embora os sintomas sugestivos da FC incluam pouco ganho de peso, esteatorreia, prolapso retal, tosse crônica e sinusite recorrente, a FC é cada vez mais diagnosticada via pré-natal ou na triagem de recém-nascidos. Antes de a triagem de recém-nascidos ser difundida para a FC, as suspeitas da FC vinham apenas do surgimento de sintomas ou histórico familiar da doença. Mas, por volta de 2010, a triagem de recém-nascidos já era universal nos Estados Unidos, e a maioria dos indivíduos entra no algoritmo de diagnóstico por causa de um resultado de positivo na triagem. O primeiro teste para se estabelecer o diagnóstico de FC ainda é o teste do

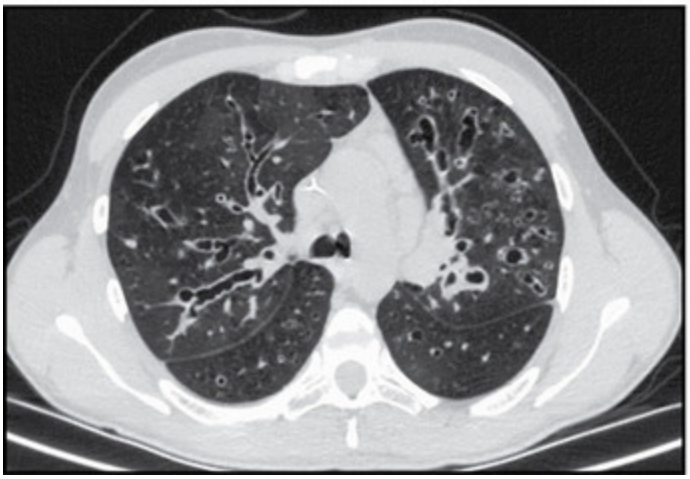
suor, que é realizado pelo método de iontoforese por pilocarpina. A identificação de duas mutações causadoras da FC também pode estabelecer o diagnóstico.

Manifestações clínicas

As manifestações da FC podem incluir sinusite crônica, pólipo nasal recorrente, doença pulmonar obstrutiva progressiva, insuficiência pancreática exócrina, doença biliar, diabetes relacionada com a FC e a infertilidade masculina. Devido à natureza crônica, complexa e multissistêmica da doença, os pacientes com FC devem ser encaminhados a centros especializados de FC, como aqueles creditados nos Estados Unidos pela *Cystic Fibrosis Foundation* (Fundação da Fibrose Cística).

ACHADOS ANATÔMICOS RADIOGRÁFICOS E MACROSCÓPICOS DOS PULMÕES NA FIBROSE CÍSTICA





Bronquiectasia bilateral severa observada em TC de tórax em um jovem paciente com fibrose cística

FIGURA 4-46

Doença pulmonar

A doença pulmonar é a primeira causa de morbidade e mortalidade entre as pessoas com FC. É caracterizada por um ciclo vicioso de infecção bacteriana endobrônquica e uma forte resposta inflamatória neutrofílica do hospedeiro, resultando em um dano estrutural progressivo (bronquiectasia) e doença pulmonar obstrutiva (Fig. 4-46). As vias aéreas dos pacientes com FC tornam-se infectadas com um espectro distinto de patógenos bacterianos, geralmente adquiridos, dependendo da idade. Patógenos comuns nos primeiros anos incluem *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenzae*. Mais tarde, infecções com *Pseudomonas aeruginosa* tornam-se cada vez mais predominantes. Inicialmente, a infecção por *P. aeruginosa* é intermitente e não mucosa, mas, ao final, torna-se crônica e mucosa no fenótipo. A aquisição de *P. aeruginosa*, particularmente de estirpes mucosas, está associada a uma deterioração clínica mais rápida.

Tratamentos respiratórios variam de acordo com a idade e a severidade da doença. Recentemente, algumas recomendações foram publicadas. Esses tratamentos, embora tenham melhorado significativamente as respostas pulmonares nas últimas duas décadas, também representam o maior desafio para pacientes e familiares. As terapias inaladoras e a liberação das vias aéreas podem levar mais de 1 hora todos os dias e podem causar dificuldade financeira. Tratamentos crônicos podem incluir técnicas de limpeza das vias aéreas; mucolíticos como as rhDNase inaladas e salina hipertônica; e, em pacientes cronicamente infectados com *P. aeruginosa*, macrolídeos orais e antibióticos inalados em meses alternados.

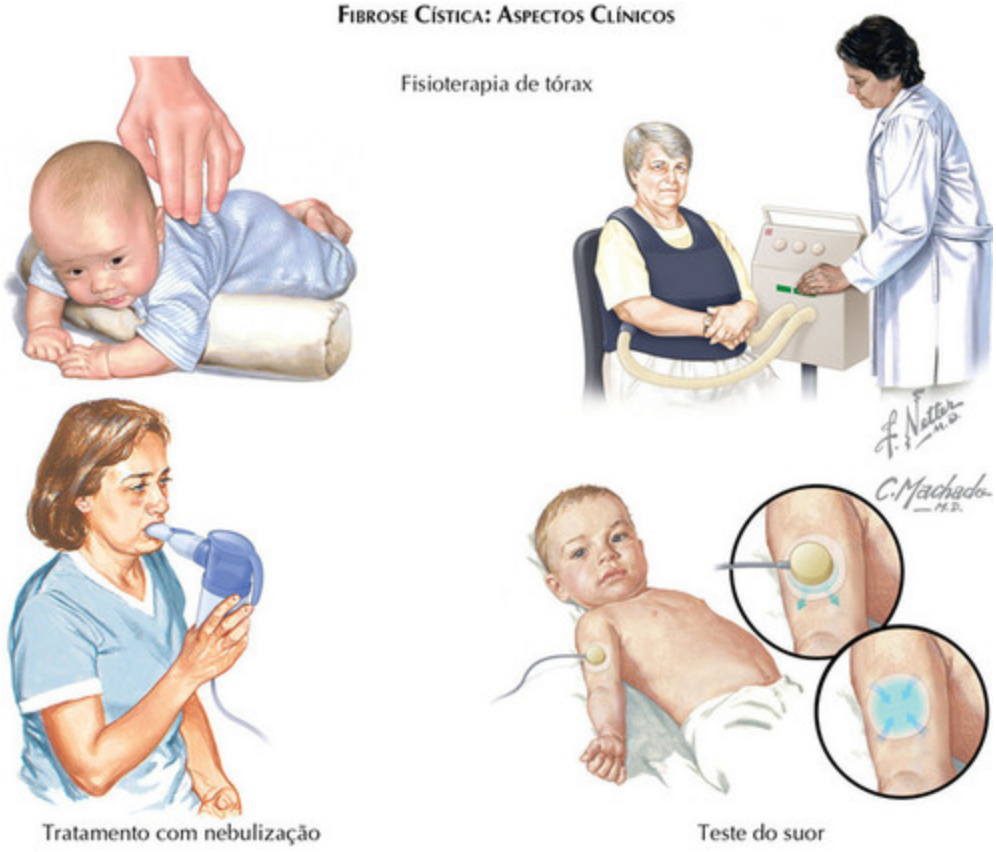
Indivíduos com FC intermitente passam por episódios de tosse aumentada, aumento na produção de escarro e declínio da função pulmonar, normalmente em conjunto com anorexia e fadiga, denominados *exacerbação pulmonar*. Exacerbações mais amenas são tipicamente tratadas com antibióticos orais ou inalados junto com a limpeza das vias aéreas. Exacerbações severas ou aquelas que não são resolvidas com terapia de pacientes externos demandam tratamento com antibióticos intravenosos, geralmente no caso de pacientes internados. Em uma tentativa de se diminuir ou evitar a queda da função pulmonar associada à infecção crônica por *Pseudomonas*, a primeira aquisição da *Pseudomonas spp*. é tratada com um protocolo de erradicação, que pode incluir antibióticos orais, inalados ou intravenosos, frequentemente combinados.

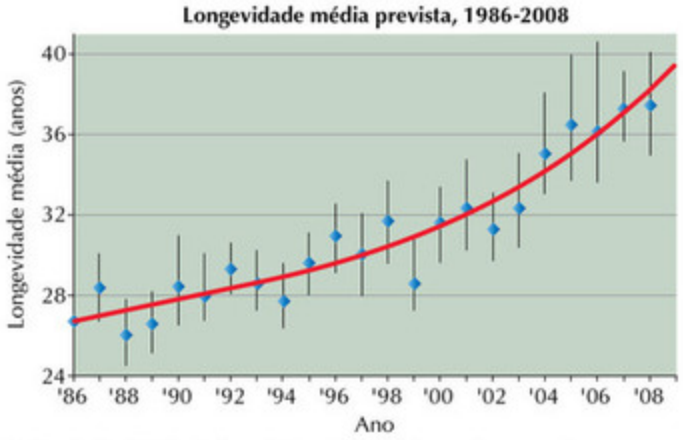
Complicações incluem hemoptise e pneumotórax. O transplante pulmonar bilateral é uma boa opção para alguns pacientes de FC com doença pulmonar em estágio final.

Doença gastrointestinal

Aproximadamente 20% das crianças com FC apresentam obstrução intestinal aguda causada por mecônio no período neonatal. Insuficiência pancreática exócrina ocorre em 90% dos indivíduos afetados por FC. Pacientes com duas mutações de CFRT severas (classes 1, 2 e 3) apresentam insuficiência pancreática, e aqueles com uma ou mais mutações amenas (classe 4 ou 5) podem apresentar suficiência pancreática. A insuficiência pancreática coloca os pacientes de FC em risco para má absorção de gordura, má nutrição e níveis inadequados de circulação de vitaminas lipossolúveis. Os pacientes com FC e insuficiência pancreática são tratados com uma dieta rica em gordura e calorias, além de terapia de reposição de enzima pancreática na forma de cápsulas ingeridas em cada refeição. Pacientes com suficiência pancreática correm risco de apresentar pancreatite aguda ou crônica.

FIBROSE CÍSTICA: ASPECTOS CLÍNICOS





Dados da Cystic Fibrosis Foundation, 2009. Dados anuais reportados aos diretores centrais, MD: Cystic Fibrosis Foundation 2009

A média de sobrevivência prevista é de 37,4 anos para 2008. Isso representa a idade na qual metade da população com FC registrada deveria ir a óbito, dada a idade dos pacientes registrados e a distribuição das mortes em 2008. As linhas representam os 95% dos limites das estimativas de sobrevivência, indicando que, em 2008, a sobrevivência mediana é de 35 a 40,1

FIGURA 4-47

Alguns níveis de doença hepática são comuns em pacientes de FC, com predomínio de aumento à medida que a idade avança. Anormalidades

podem incluir transaminases elevadas, hepatoesteatose ou doenças do trato biliar. Colelitíase também é comum. Um pequeno número de pacientes desenvolve cirrose biliar com hipertensão portal. O controle da doença hepática da FC normalmente inclui ácido ursodesoxicólico.

Doença endócrina

O predomínio de diabetes ligada à FC também aumenta com o avanço da idade. O predomínio é de 9% de 5 a 9 anos, aumentando para 43% para aqueles inidivíduos com mais de 30 anos. A diabetes ligada à FC é um fator de risco para a queda mais acelerada da função pulmonar e maior mortalidade. Portanto, recomendam-se triagens rotineiras. O tratamento normalmente envolve a manutenção de uma dieta rica em gordura e calorias, além de insulina.

Osteopenia também é cada vez mais uma complicação reconhecida da FC. A causa provavelmente está relacionada com pobres condições nutricionais, má absorção das vitaminas K e D, maturação puberal atrasada, exposição a esteroides, inatividade e inflamação pulmonar crônica. Recomendam-se a triagem de rotina e a prevenção via intervenções nutricionais agressivas e vitaminas lipossolúveis. A maximização da saúde pulmonar é crítica.

Fertilidade

Pelo menos 98% dos homens com FC são inférteis, por causa da ausência ou atresia do ducto deferente ou da ausência de vesículas seminais dilatadas. Os homens com FC podem tornar-se pais através dos procedimentos de inseminação artificial. A reprodução feminina é normal, e um número crescente de mulheres com FC está se tornando mãe.

Prognóstico

A sobrevivência de pacientes com FC tem feito progresso contínuo nos últimos 50 anos, com a sobrevivência média nos Estados Unidos subindo de 8 anos em 1969 para mais de 37 anos hoje (Fig. 4-47). A sobrevivência feminina tem sido menor que a masculina, mas essa “lacuna de gênero”

parece estar se afunilando. Contribuintes potenciais para melhorar a sobrevivência incluem o centro de cuidado da FC, suporte nutricional agressivo e a introdução de novas terapias pulmonares. A melhora nas iniciativas de grande qualidade, a difusão da triagem de recém-nascidos e as novas terapias que visam restabelecer a função da CFTR e combater a inflamação crônica certamente resultarão em melhora contínua na qualidade de vida e na sobrevivência de indivíduos com FC.

Visão geral do câncer de pulmão

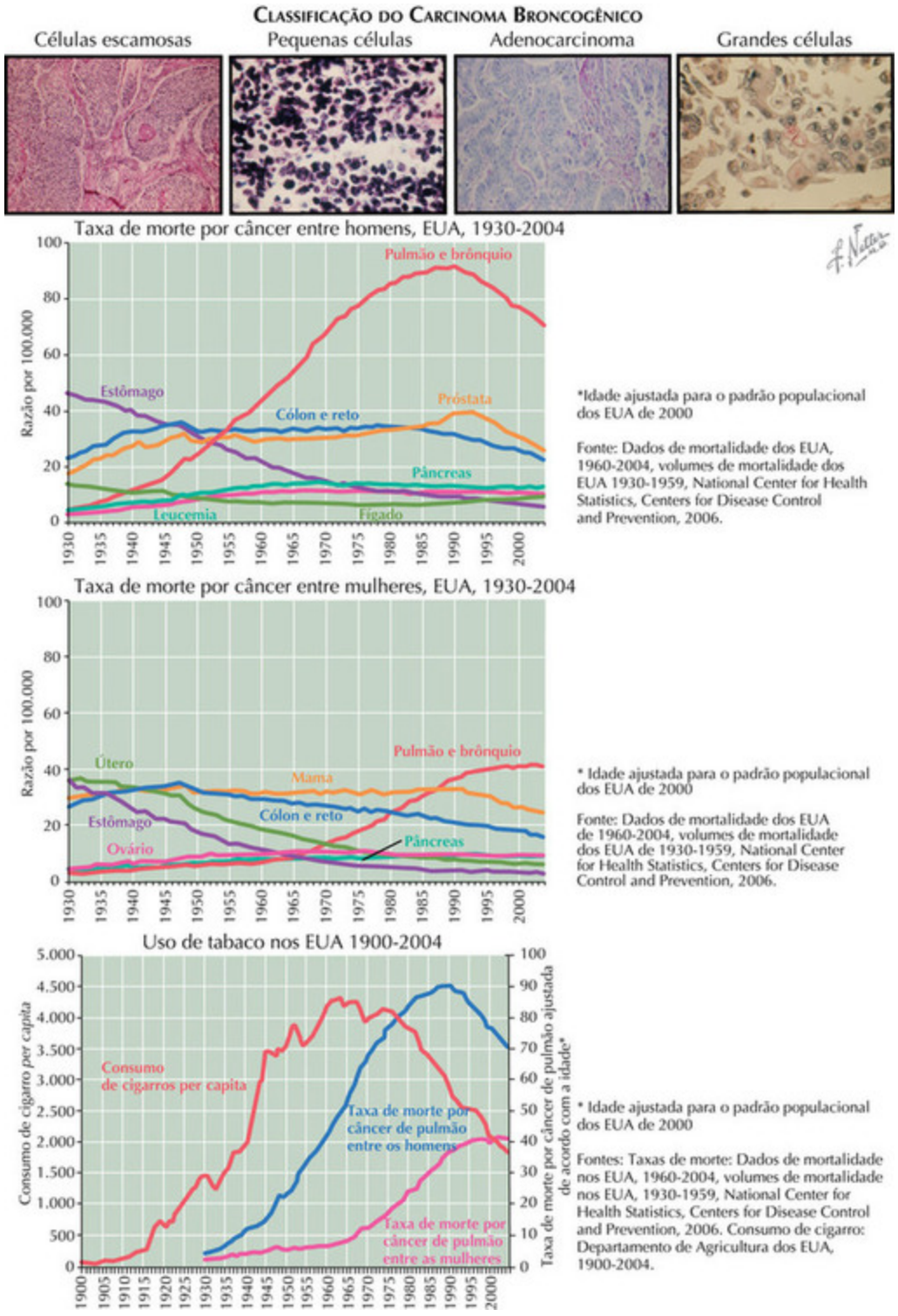


FIGURA 4-48

O câncer de pulmão é a causa mais comum de morte por câncer no planeta, com casos de morte totais estimados pelo GLOBOCAN da Agência

Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC) em 1,18 milhão. Nos Estados Unidos, havia uma estimativa de 222 mil casos diagnosticados e de 157 mil para 2010. O câncer de pulmão é uma doença letal com apenas 6% de todos os novos casos sobrevivendo por um período de 5 anos nos Estados Unidos. Na Europa, a taxa média de sobrevida de 5 anos se dá em 10% dos casos e, nos países em desenvolvimento, em 8,9%. O câncer de pulmão provoca mais mortes do que os quatro outros cânceres mais comuns juntos (colorretal, mama, próstata e pâncreas). Esses números são atordoantes, especialmente porque era uma doença rara no início do século XX.

O hábito de fumar cigarros foi identificado como o agente etiológico isolado mais comum e estima-se que esteja relacionado com 85%-90% de todos os casos. O gás radônio foi documentado como causador de cânceres de pulmão em 10% dos casos. Outros agentes etiológicos apresentam menor frequência e estão primariamente relacionados com exposições ocupacionais (p. ex., arsênico, asbestos, cromo, níquel, carvão, alcatrão). Para obter uma lista completa dos agentes carcinogênicos para os seres humanos, consulte a IARC (HTTP://monographs.iarc.fr). Fumantes passivos apresentam um risco aumentado em 30% para desenvolver câncer de pulmão ou risco relativo 1,3 vez maior em relação a um indivíduo que nunca foi exposto passivamente. O risco de desenvolvimento de câncer de pulmão aumenta com a idade. Menos de 5% dos casos de câncer de pulmão ocorrem antes dos 40 anos, e a idade média ao diagnóstico nos Estados Unidos é de 68 anos. O histórico familiar (genética) é um fator de risco responsável por cerca de duas a três vezes mais na incidência de câncer de pulmão nos casos em que já houve diagnóstico em um parente de primeiro grau, especialmente se não apresentava idade avançada. A predisposição genética ao desenvolvimento de câncer de pulmão é objetivo de intensa pesquisa, porém, até o presente momento, não se identificou o gene envolvido no desenvolvimento de câncer de pulmão. O gene 15q24-25 envolve o gene do receptor nicotínico de acetilcolina, que desempenha papel fundamental no vício da nicotina e tem sido associado ao risco de desenvolvimento de câncer de pulmão. Entretanto, é incerto o fato de esse gene estar diretamente relacionado ou não com o câncer, independentemente do uso de nicotina.

Evidências esmagadoras sugerem que o hábito de fumar cigarros é a principal causa do câncer de pulmão. Nos países ocidentais, a epidemia de

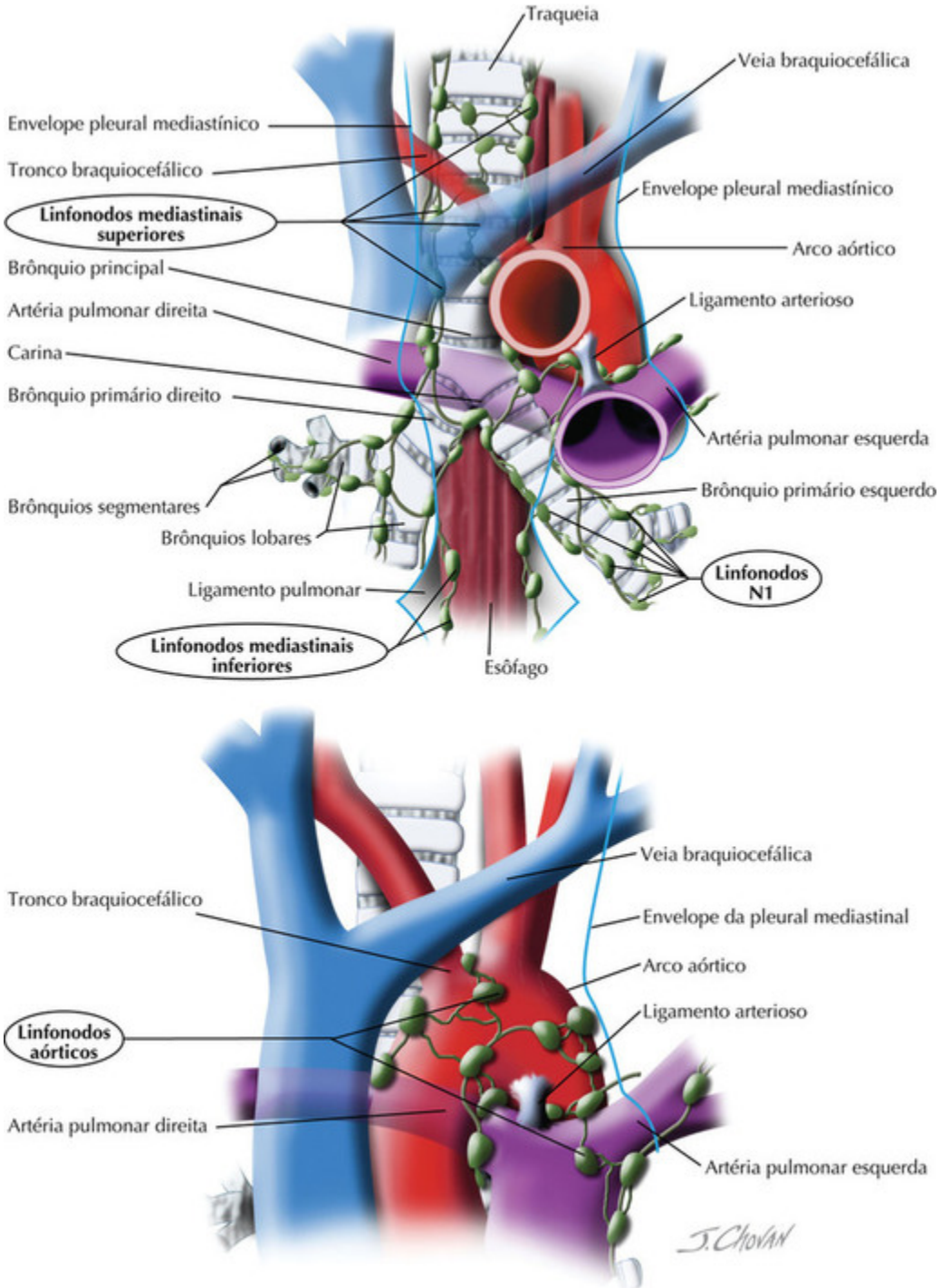
câncer de pulmão é paralela à incidência do hábito de fumar, porém é retardada em cerca de 20 a 30 anos. O risco relativo entre os fumantes, em comparação com pessoas que nunca fumaram, é cerca de 10 a 15 vezes maior, e depende da idade em que se inicia o hábito de fumar, da dosagem e da duração (maços/ano). Parar de fumar demonstrou diminuir o risco relativo, mas não retorna àquele de uma pessoa que nunca fumou, a menos que o vício seja abandonado quando ainda jovem. O hábito de fumar tabaco aumenta o risco para todos os principais tipos celulares nos tecidos, mas a principal associação ocorre com pequenas células e células escamosas e, com menos intensidade, com adenocarcinomas. O principal histotipo de um não fumante é o adenocarcinoma.

Nas mulheres, a frequência de câncer no pulmão aumentou significativamente na maioria dos países ocidentais nas últimas quatro a cinco décadas. Globalmente, ainda é uma doença predominantemente masculina (razão masculino: feminino, 2-3: 1). Entretanto, nos Estados Unidos as mulheres constituem 45% de todos os novos diagnósticos de câncer de pulmão. O câncer de pulmão ultrapassou o câncer de mama como a principal causa de morte, fato alcançado em meados dos anos 1980. Atualmente, 72 mil mulheres morrem de câncer de pulmão contra 40 mil mortes por câncer de mama por ano. Embora exista certa controvérsia, estudos recentes não demonstraram diferença no risco entre homens e mulheres que fumaram uma quantidade semelhante de cigarros. Não há evidências de predomínio étnico na suscetibilidade a essa doença.

Os sinais e sintomas do câncer de pulmão são muitos, porém os mais comuns são tosse, dispneia, hemoptise, dor no peito ou perda de peso. Sintomas paraneoplásicos do câncer de pulmão são discutidos posteriormente. O câncer de pulmão sintomático resulta em uma radiografia torácica anormal. Aproximadamente 15% a 20% dos cânceres de pulmão são assintomáticos e, quando são detectados, isso ocorre acidentalmente, por meio de uma radiografia torácica ou tomografia computadorizada realizada por outras razões. Os métodos diagnósticos incluem citologia do esputo, toracocentese no caso em que o líquido pleural esteja presente, broncoscopia, aspiração utilizando agulha transtorácica ou aspiração com agulha fina e biópsia de sítios metastáticos distantes. Em alguns casos, o diagnóstico é feito no momento da ressecção cirúrgica.

A classificação histológica da Organização Mundial da Saúde para tumores de pulmão é o padrão geralmente aceito. O câncer de pulmão é classificado em neoplasias de pequenas células e de não pequenas células. Os tumores do tipo não pequenas células incluem carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma de células grandes, carcinoma adenoescamoso e carcinoma sarcomatoso. O histotipo de pequenas células geralmente apresenta a maior taxa de crescimento, mas o tempo de duplicação do tumor pode variar significativamente dentro do mesmo tipo celular. As taxas de crescimento mais lentas foram do carcinoma bronquioloalveolar (subtipo de adenocarcinoma) e do carcinoma de célula escamosa superficial (*in situ*). Entretanto, mais uma vez a variabilidade das taxas de crescimento pode ser grande.

Estadiamento do câncer de pulmão



Anatomia de estações de linfonodos importantes para o estadiamento do câncer de pulmão. A IASLC propôs um grupamento de linfonodos dentro das zonas mostradas em negritos e circuladas para auxiliar no prognóstico

FIGURA 4-49

Em 2010, a União Internacional Contra o Câncer (UICC) e a Junta do Comitê Americano de Câncer (AJCC) publicaram a sétima edição revisada

do sistema de estadiamento TNM (tumor, linfonodo, metástase). Essa sétima edição foi desenvolvida com base na Associação Internacional para o Estudo do Câncer de Pulmão (IASLC) e propôs mudanças na classificação a partir da avaliação de mais de 67 mil casos de câncer de pulmão do tipo não pequenas células ao redor do mundo. Esse foi o maior grupo de dados já avaliado com o propósito de desenvolver e validar um novo sistema de estadiamento. O novo sistema de estadiamento TNM proposto também foi validado para carcinomas de pequenas células e tumores carcinoides brônquicos. O primeiro fator determinante de cada descrição de T, N e M, assim como o agrupamento geral do estadiamento, baseou-se na sobrevida. Algoritmos detalhados foram utilizados para se identificarem estágios únicos da maneira mais simples com menos sobreposição. Os estágios foram interna e externamente validados para a obtenção de resultados entre as diversas bases de dados e regiões geográficas a partir das quais os dados foram coletados. Houve um número significativo de mudanças consistentes nos antigos (seis) sistemas de estadiamento:

- Tumores T1 foram divididos em T1a (tumores ≤ 2cm em seu maior diâmetro) e T1b (tumores > 2cm, porém ≤ 3cm em suas maiores dimensões).
- Tumores T2 foram divididos em T2a (tumores > 3cm, porém ≤ 5cm em seu maior diâmetro) e T2b (tumores > 5cm, porém ≤ 7cm em suas maiores dimensões).
- Tumores com tamanho maior do que 7cm em suas maiores dimensões são classificados como T3.
- Tumores com nódulo(s) adicional(is) no mesmo lobo são classificados como T3.
- Tumores com nódulo(s) adicional(is) em outro lobo ipsilateral são classificados como T4.
- Disseminação pleural (efusões pleurais ou pericárdicas malignas, nódulos pleurais) é classificada como M1a.
- A classificação dos linfonodos permaneceu inalterada, sendo N1 os intrapulmonares ou hilares ipsilaterais; N2, os mediastínicos ou subcarinais ipsilaterais; e N3, os mediastínicos ou supraclaviculares contralaterais.

- Mudanças propostas incorporadas no T e M (afetam as categorias T2, T3, T4 e M1).
- Reclassificar tumores T2aN1 (≤ 5cm) como estágio IIA (antes IIB).
- Reclassificar tumores T2bN0 (> 5cm a 7cm) como estágio IIA (antes IIB).
- Reclassificar T3 (tumores > 7cm) N0M0 como estágio IIB (antes IB).
- Reclassificar tumores T4N0 e T4N1 como estágio IIIA (antes IIIB).
- Reclassificar a disseminação pleural (efusões pleurais ou pericárdicas malignas, nódulos pleurais) de T4 para M1a.
- Subclassificar M1 devido a nódulos adicionais no pulmão contralateral como M1a.
- Subclassificar M1 devido à metástase a distância (fora do pulmão/pleura) como M1b.

Devido à adição de novos itens ao T e ao M, as definições do estadiamento se tornaram claramente mais complexas. Entretanto, agora o novo sistema fornece um sistema mais válido para a definição do prognóstico. Além disso, o sistema também permite que a terminologia comum seja utilizada ao redor do planeta para descrever pacientes semelhantes, fato crucial para a comunicação acurada em toda a comunidade médica e para a condução de testes clínicos globais. Um dos objetivos futuros é o maior refinamento do sistema de classificação, que inclui o comportamento biológico dos tumores de pulmão, e não apenas a localização anatômica, fato que deve promover o entendimento da biologia tumoral e fornecer orientação para tratamentos mais específicos.

Carcinoma de células escamosas do pulmão

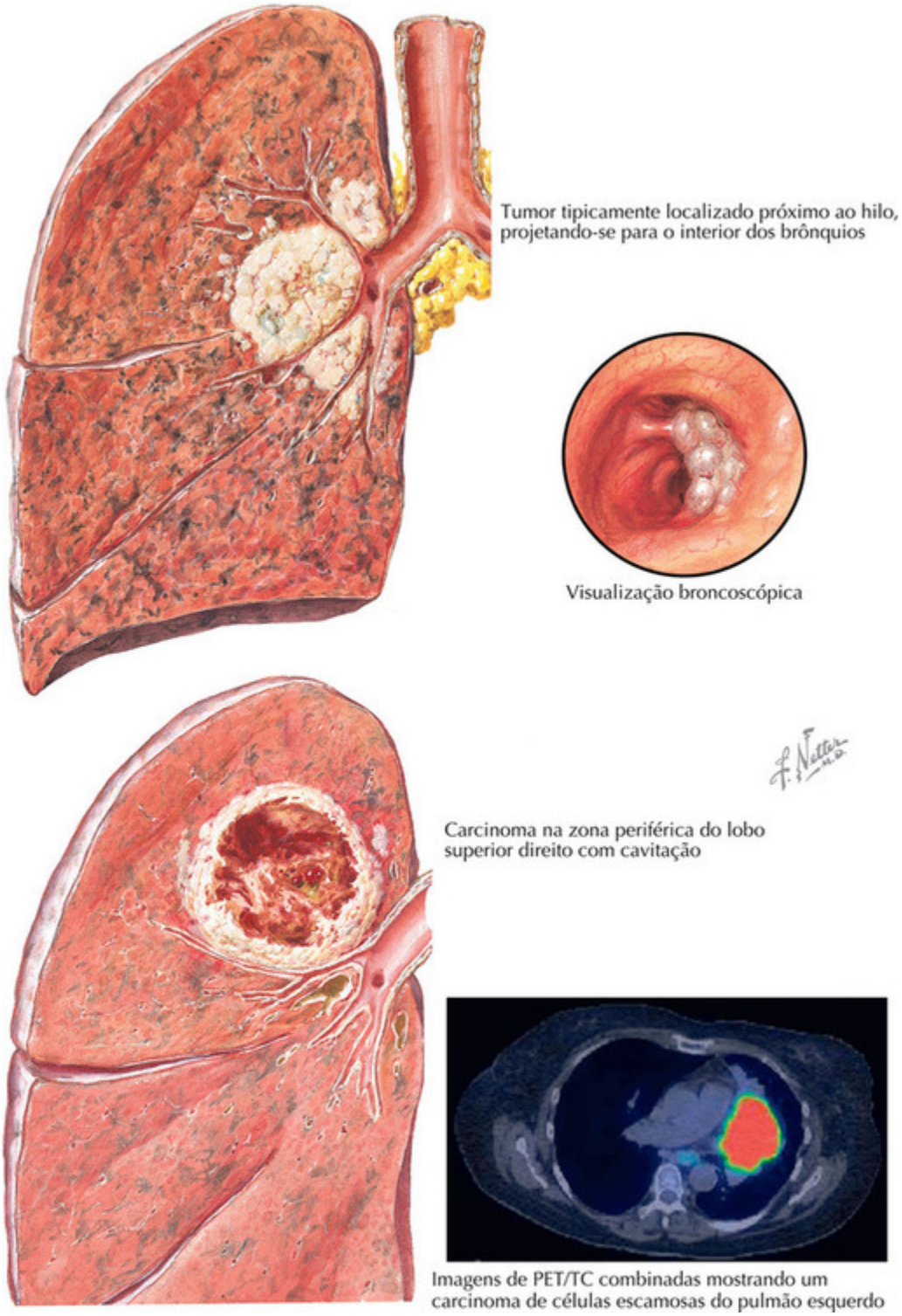


FIGURA 4-50

O carcinoma de células escamosas (CCE) é definido como um tumor epitelial maligno demonstrando queratinização ou pontes intracelulares (ou

ambos) que surgem a partir do epitélio brônquico. Previamente, o CCE, algumas vezes chamado de *carcinoma epidermoide*, era o histotipo mais comum, porém isso mudou nas últimas uma ou duas décadas nos Estados Unidos, partes da Europa Ocidental e no Japão. Atualmente, o CCE responde por 20% de todos os cânceres de pulmão nos Estados Unidos (http://seer.cancer.gov). A maioria dos casos de CCE ocorre entre indivíduos fumantes. Dados recentes do setor de Vigilância, Epidemiologia e Resultados Finais (SEER) reportam que o CCE responde por 24% de todos os cânceres nos homens e por 16% nas mulheres. O declínio recente nos casos de CCE e o aumento nos casos do histotipo adenocarcinoma têm sido atribuídos a mudanças no cigarro – do tipo sem filtro para o outro, com filtro – e também ao declínio nos níveis de alcatrão. Cerca de 60% a 80% desses cânceres surgem nos brônquios principais, lobares ou segmentares, mas podem estar presentes como uma lesão pulmonar periférica.

O CCE surge a partir do epitélio brônquico, e especula-se que os processos de anormalidade nas vias aéreas passem por uma série de mudanças, desde a hiperplasia até a displasia e carcinoma *in situ*, o qual é classificado pela Organização Mundial da Saúde como pré-invasivo e precursor do CCE. Graus variáveis de displasia também têm sido associados a alterações genéticas cumulativas, porém a(s) mudança(s) genética(s) que ocorre(m) antes do câncer em desenvolvimento propriamente dito ainda é(são) incerta(s).

Devido à tendência de ocorrer nas vias aéreas centrais, o CCE se apresenta mais comumente associado a hemoptise, tosse nova ou mudança na tosse, dor no peito ou pneumonia causada por obstrução brônquica. A apresentação radiográfica usual é uma massa central ou pneumonia obstrutiva com ou sem colapso lobar. Cerca de 10% a 20% dos CCEs apresentam lesões periféricas. Pode ocorrer cavitação em 10% a 15% de todos os CCEs, sendo o histotipo mais frequentemente associado a cavitação. Em geral, as cavidades possuem uma parede espessa. Cavitação pulmonar também pode ser causada por pneumonia obstrutiva e formação de abcessos.

A citologia do esputo apresenta a maior capacidade diagnóstica nesse tipo celular, em virtude da predominante localização central. A broncoscopia com escovados e biópsia é diagnóstica em 90% dos CCEs quando o câncer é endoscopicamente visível. A capacidade diagnóstica em

lesões periféricas que não são visíveis por endoscopia é significativamente menor e depende do tamanho do tumor. Para lesões com tamanho inferior a 2cm de diâmetro, a aspiração com agulha transtorácica apresenta a maior capacidade diagnóstica caso um diagnóstico do histotipo seja necessário antes da ressecção cirúrgica.

O CCE *in situ* (lesão pré-invasiva) apresenta um curso clínico imprevisível, e o tratamento é um tópico em debate atualmente. A cirurgia é o tratamento de escolha no caso das doenças iniciais (estágio I ou II). Recomenda-se a combinação de quimioterapia e radioterapia devido ao seu desempenho em indivíduos com doenças não removíveis em estágio IIIA ou B. Doença no estágio IV (doença metastática) geralmente é tratada com quimioterapia sistêmica, porém o tratamento não é curativo (é paliativo).

No passado, acreditava-se que o CCE apresentava um crescimento mais lento do que os outros histotipos, porém avaliações recentes realizadas em uma ampla base de dados internacional que controlou o estágio da doença de indivíduos não demonstraram benefício na sobrevida conferida pelo CCE em relação a outros cânceres de pulmão não pequenas células. No passado, os CCEs eram tratados da mesma maneira que os outros cânceres do tipo não pequenas células, porém dados recentes demonstram que o tratamento otimizado depende da tipificação celular específica.

Adenocarcinoma pulmonar

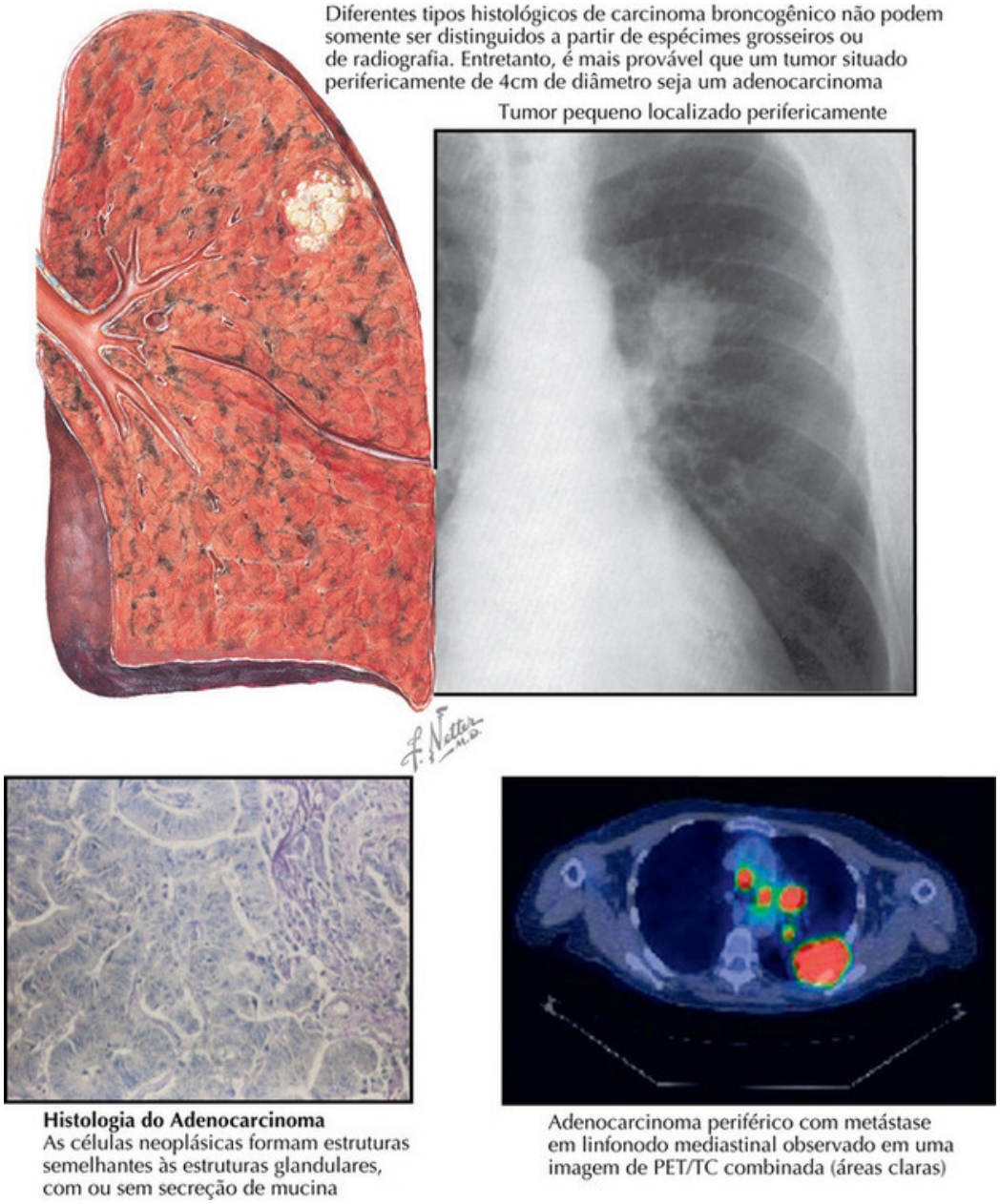


FIGURA 4-51

A hiperplasia adenomatosa atípica é classificada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como um precursor putativo do adenocarcinoma (ACA), especialmente o carcinoma bronquioloalveolar (CBA). O ACA é definido como um tumor epitelial maligno com diferenciação glandular ou produção de mucina. O ACA é o histotipo mais comum de câncer de pulmão nos Estados Unidos e em muitos países em desenvolvimento, respondendo por 37% de todos os cânceres de pulmão, de acordo com a

base de dados do setor de Vigilância, Epidemiologia e Resultados Finais (SEER) (40% nas mulheres, 33% nos homens; http://seer.cancer.gov). O histotipo ACA está associado ao hábito de fumar cigarros, porém essa associação não é tão forte como aquela observada no caso de carcinoma de células escamosas e para o carcinoma de pequenas células. O ACA é o histotipo mais comum de câncer de pulmão em pessoas que nunca fumaram, especialmente mulheres.

Os tumores de células bronquioloalveolares, também chamadas de células alveolalres, são classificados pela OMS como um subtipo de ACA. Em geral, CBAs são tumores moderadamente diferenciados, ou bem diferenciados, que crescem ao longo de estruturas alveolares preexistentes (crescimento lepídico) sem evidência de invasão. Se houver evidência de invasão, então o tumor é classificado como um ACA de tipo misto. Pela classificação atual, o CBA puro é um tumor raro, e a maioria dos ACAs é do tipo misto. Antecipa-se que o CBA puro será renomeado como "adenocarcinoma *in situ*" segundo a nova classificação.

Em geral, os ACAs se situam na periferia dos pulmões. Dada sua localização periférica, a maioria dos pacientes é assintomática, e a lesão é acidentalmente detectada durante a realização de radiografias torácicas. Os pacientes podem apresentar uma tosse recente, dor no peito ou, com menos frequência, hemoptise. A apresentação de sintomas causados por metástases a distância para os ossos, cérebro ou fígado é comum a todos os histotipos, especialmente ACA e carcinoma de grandes células. Os indivíduos com CBA podem apresentar um nódulo pulmonar único assintomático, pneumonia e consolidação do pulmão ou, raramente, uma broncorreia pronunciada. Em geral, observa-se broncorreia em pacientes com envolvimento pulmonar bilateral extenso.

A apresentação radiográfica mais comum é a de um nódulo ou massa pulmonar periférica (massa definida como ≤ 3cm em seu diâmetro máximo), podendo apresentar-se também – embora isso não seja frequente – como uma massa central, raramente com cavitações. O ACA é o histotipo que mais frequentemente cursa com as efusões pleurais malignas.

A citologia do esputo raramente gera resultados positivos. O resultado alcançado com a broncoscopia é menor do que aqueles para o carcinoma de células escamosas ou o carcinoma de pequenas células, devido à sua localização periférica. Para lesões com 2cm ou mais de diâmetro, os

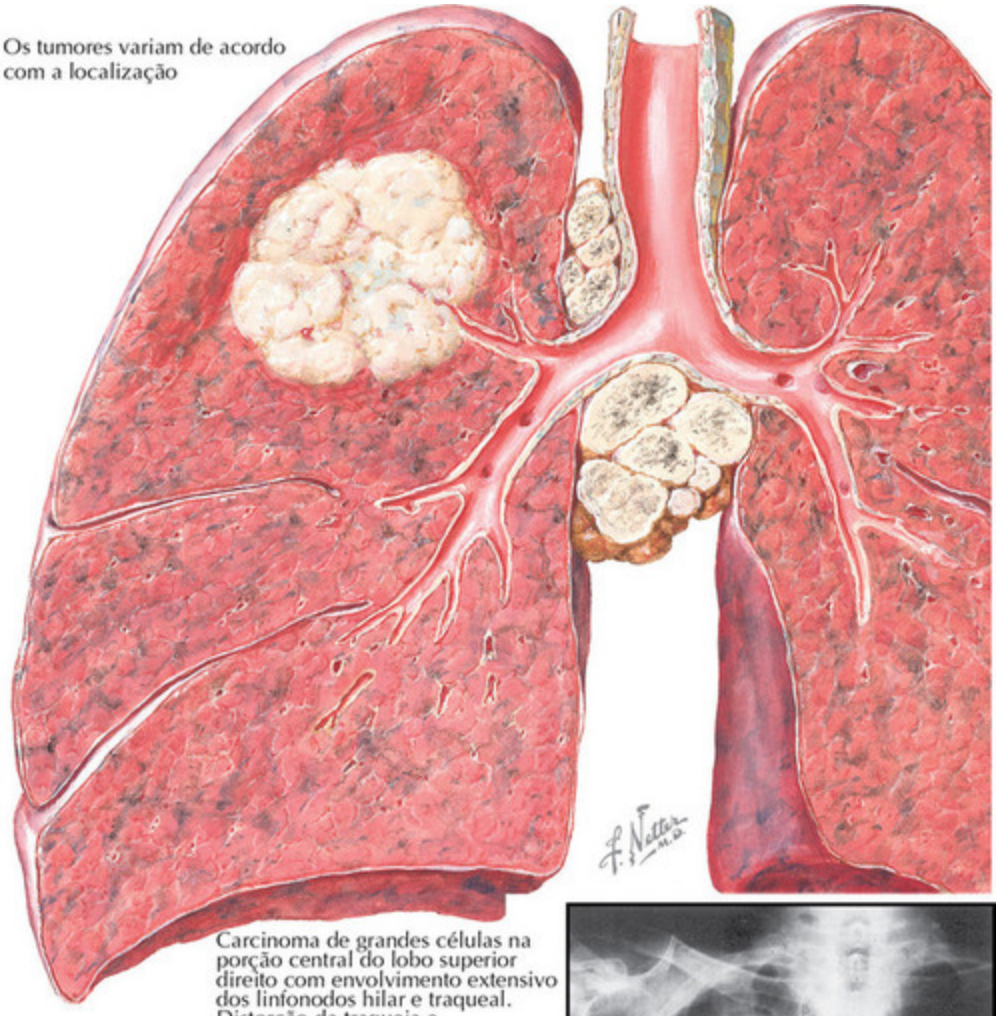
diagnósticos citologicamente obtidos ocorrem em 60% a 70% dos casos. Aspirações com agulhas transtorácicas (AATTs) são diagnósticas em 85% a 90% de todas as lesões, compondo o exame diagnóstico preferido para avaliar lesões com tamanho inferior a 2cm de diâmetro. O benefício da AATT deve ser equilibrado com o risco de pneumotórax, especialmente nos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica ou enfisema. A toracocentese seguida de citologia do líquido pleural é o exame diagnóstico de eleição nos indivíduos com efusão pleural.

Em geral, o tratamento de escolha dos pacientes nos estágios I, II ou IIIA/B é o mesmo para todos os cânceres de pulmão do tipo não pequenas células. Pacientes com doença no estágio IV (metastático) geralmente têm sido tratados com quimioterapia sistêmica como tratamento paliativo. Nos últimos anos, um grande número de alterações genéticas tem sido identificado no tumor, e isso está alterando a abordagem do tratamento. Alguns casos de ACA têm sido identificados como detentores de uma mutação no domínio intracelular do gene do receptor de fator de crescimento epidérmico (EGFR). As mutações predominantes incluem deleções estruturais no exon 19 e mutações de sentido trocado no exon 21. Essas mutações têm sido associadas a uma elevada taxa de resposta ao tratamento com os inibidores de tirosina quinase (ITQ) do EGFR, gefitinib e erlotinib. Por razões ainda desconhecidas, a frequência de mutações na tirosina quinase do EGFR varia, de acordo com as diferentes populações étnicas. A frequência da mutação na América do Norte e na Europa é de aproximadamente 15% de todos os casos de ACA, contra 30% dos verificados nos asiáticos do leste. Essas mutações são quase exclusivamente limitadas ao histotipo ACA.

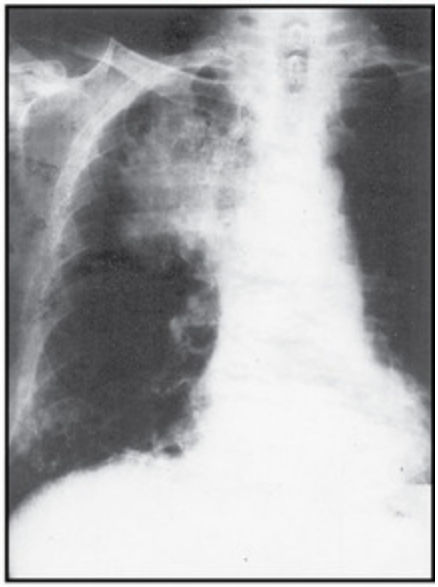
Relatos recentes têm documentado melhor sobrevida nos indivíduos quando essas mutações de EGFR são tratadas inicialmente com ITQs do EGFR contra a quimioterapia convencional. Outros estudos têm demonstrado que mutações no gene KRAS, que ocorrem em 20% a 30% dos pacientes com ACA, conferem resistência ao tratamento com os inibidores do EGFR. Quase sempre as mutações no KRAS e no EGFR são mutuamente exclusivas. É muito provável que a identificação futura das mutações genéticas ou a identificação de vias intracelulares predominantes em células malignas possam influenciar na escolha do tratamento do ACA e de outros histotipos. Mais recentemente, uma mutação na quinase do

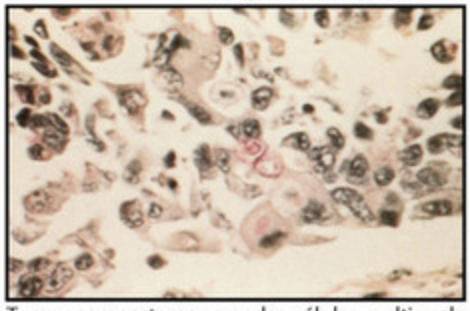
linfoma anaplásico (ALK) foi identificada em 3% a 5% dos ACA, e um tratamento promissor utilizando o inibidor de tirosina quinase crizotinib foi documentado.

Carcinoma de grandes células do pulmão



Carcinoma de grandes células na porção central do lobo superior direito com envolvimento extensivo dos linfonodos hilar e traqueal. Distorção da traqueia e alargamento da carina





Tumor composto por grandes células multinucleadas sem evidências de diferenciação para a formação de glândula ou epitélio escamoso. Essas células produzem mucina (corada de vermelho). Alguns tumores podem ser compostos de células claras grandes que contêm glicogênio.

FIGURA 4-52

O carcinoma de grandes células é uma neoplasia maligna epitelial pouco diferenciada que não apresenta diferenciação glandular ou escamosa nem as

características do carcinoma de pequenas células. Esse é um diagnóstico de exclusão e inclui muitos carcinomas pouco diferenciados do tipo não pequenas células. Diversas espécies são reconhecidas, incluindo a diferenciação neuroendócrina (carcinoma neuroendócrino de grandes células [CNEGC] e carcinoma basaloide), porém não se sabe se essa diferenciação tem caráter prognóstico ou importância terapêutica. O carcinoma de grandes células é uma variante que somente pode ser diagnosticada adequadamente em amostras cirúrgicas. Em geral, as amostras citológicas não são suficientes. O CNEGC é diferenciado do tumor carcinoide atípico pela maior presença de figuras de mitose, geralmente 11 ou mais por $2mm^2$ de tumor viável, e áreas extensas de necrose. A diferenciação neuroendócrina é confirmada pela utilização de marcadores imunoistoquímicos como cromogranina, sinaptofisina ou CD56. Pacientes com CNEGC apresentam prognóstico pior do que aqueles com tumores carcinoides atípicos. O carcinoma de grandes células está associado ao de fumar cigarros. Esse histotipo responde por 4% de todos os cânceres de pulmão, de acordo com a base de dados do setor de Vigilância, Epidemiologia e Resultados Finais. Essa base de dados lista o histotipo de 24% de todos os cânceres de pulmão como “outras não pequenas células”. Esses outros cânceres incluem cânceres do tipo não pequenas células que os patologistas classificam como SOE (sem outras especificações). Como, cada vez mais, o tratamento é direcionado a tipos celulares específicos, será importante para os patologistas classificá-los histologicamente da forma mais fiel possível e reduzir a porcentagem dos casos classificados como SOE.

Os sinais e sintomas desse histotipo são semelhantes àqueles de outros carcinomas do tipo não pequenas células. Os achados radiográficos mais comuns incluem uma grande massa periférica no pulmão. Devido à sua localização periférica, esses cânceres podem ser assintomáticos e acidentalmente detectados durante a execução de uma radiografia torácica. Em face do rápido crescimento desse histotipo, a alteração radiográfica pode aparecer rapidamente (dentro de poucos meses) ou crescer de forma acelerada.

Os procedimentos diagnósticos são semelhantes àqueles utilizados para outros tipos histológicos. Em geral, a citologia do esputo não auxilia muito quando se dispõe da localização periférica do tumor, pois os resultados

alcançados na broncoscopia são semelhantes àqueles observados nos adenocarcinomas e nos carcinomas de células escamosas periféricas (60%-70%). Em geral, a aspiração com agulha transtorácica é diagnóstica na maioria dos casos. Esses cânceres costumam ser tumores agressivos, com elevada tendência a desenvolver metástases precoces. Todavia, a cirurgia permanece como o tratamento de escolha para os pacientes com doença em estágio inicial. Atualmente, não existem evidências convincentes de que pacientes com CNEGC devam ser tratados de forma diferente daqueles que têm outros carcinomas de grandes células. Pacientes em estágios III e IV da doença são tratados da mesma maneira que aqueles com outros histotipos não pequenas células. Pacientes no estágio III são tratados através de uma combinação entre quimioterapia e radioterapia torácica. A sobrevida é semelhante àquela apresentada por pacientes com outros cânceres do tipo não pequenas células, e os pacientes no estágio IV são tratados com quimioterapia como medida paliativa.

Carcinoma de pequenas células do pulmão

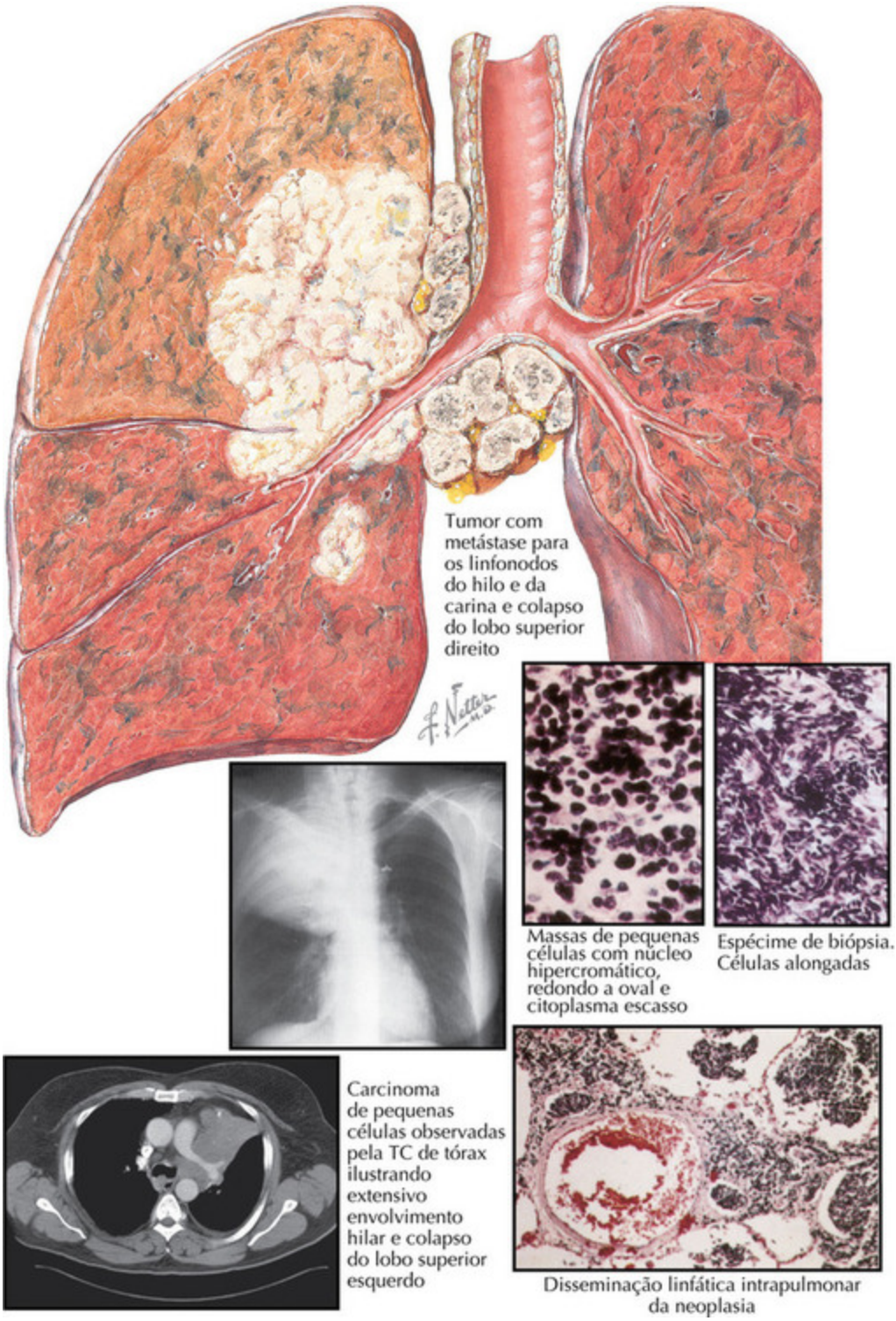


FIGURA 4-53

O carcinoma de pequenas células é definido como um tumor epitelial maligno composto por pequenas células com citoplasma escasso. Caso

outros tipos histológicos de carcinoma do tipo não pequenas células também estejam presentes, o tumor é classificado como um *carcinoma combinado de pequenas células*. Essa célula contém grânulos neuroendócrinos, e o tumor geralmente é considerado um neuroendócrino no topo do espectro de malignidade das neoplasias neuroendócrinas. Em geral, ele se cora positivamente para os marcadores neuroendócrinos CD56, cromogranina e sinaptofisina. Esse histotipo apresenta a maior associação com o hábito de fumar cigarros e raramente acomete que nunca fumaram. O histotipo de pequenas células responde por 14% de todos os cânceres de pulmão (13% nos homens e 15% nas mulheres), de acordo com a base de dados do setor de Vigilância, Epidemiologia e Resultados Finais (http://seer.cancer.gov). Esse histotipo geralmente apresenta a taxa de crescimento mais rápida, além de certa tendência a se disseminar precocemente.

O carcinoma de pequenas células tem localização central na maioria dos casos e, por esse motivo, se apresenta em conjunto com sintomas de tosse, hemoptise, dor no peito ou pneumonia obstrutiva. Devido à sua tendência de disseminação precoce, muitos indivíduos apresentam sinais e sintomas de metástase regional ou a distância. A disseminação para os linfonodos mediastínicos pode resultar em rouquidão ou em mudança da voz causada por paralisia nas pregas vocais, disfagia esofágica provocada por compressão ou síndrome da veia cava superior (discutida adiante). Sintomas causados por metástases cerebrais, ósseas ou hepáticas podem ser os primeiros sinais da doença. O carcinoma de pequenas células é o histotipo mais comumente associado a síndromes paraneoplásicas (discutido mais adiante).

Dez por cento ou menos dos carcinomas de pequenas células apresentam-se como massas periféricas ou nódulos pulmonares solitários. Metástases nos linfonodos supraclaviculares podem estar presentes e funcionam como uma fonte de fácil acesso para a realização do diagnóstico com base no tecido. A citologia do esputo raramente é positiva. A broncoscopia é o método mais comum de diagnóstico. Com frequência, o tumor se situa na submucosa, impedindo as biópsias broncoscópicas de alcançar um diagnóstico caso não se obtenham amostras submucosas profundas. A citologia do líquido pleural pode ser diagnóstica. Entretanto, na maioria dos casos, o líquido pleural está presente devido a uma efusão parapneumônica,

que não é causada pela disseminação maligna de células para o espaço pleural.

Em geral, os carcinomas de pequenas células têm seu estadiamento caracterizado como uma doença em estágios limitado ou extensivo. A doença limitada é definida como confinada a um hemitórax e linfonodos mediastínicos com ou sem envolvimento dos linfonodos supraclaviculares ipsilaterais. Em geral, é uma doença que, seguramente, pode ser confinada em um campo de tratamento baseado em radioterapia torácica. A doença extensiva é definida como a disseminação da doença além do hemitórax com desenvolvimento de metástases a distância. A presença de efusão pleural maligna citologicamente documentada é considerada dentro do estágio extensivo.

O tratamento da doença em estágio limitado se baseia na combinação simultânea de quimioterapia e radioterapia torácica nos pacientes com um bom nível de desempenho e perda de peso mínima. Testes recentes realizados por grupos em conjunto que avaliam o tratamento simultâneo têm obtido resultados de tempo médio de sobrevida de 18 a 20 meses, além de taxas de sobrevivência de 5 anos entre 20% e 25%. Para pacientes em estágio extensivo da doença, o tratamento utilizado é a quimioterapia por quatro a cinco ciclos, com a utilização de compostos neoadjuvantes baseados em platina. O tempo médio de sobrevida é de 8 a 10 meses, com 10% ou menos de sobrevida em 2 anos, virtualmente não havendo sobreviventes em 5 anos. O tratamento quimioterápico do carcinoma de pequenas células se estagnou sem maiores avanços nas últimas duas décadas.

Síndrome da veia cava superior

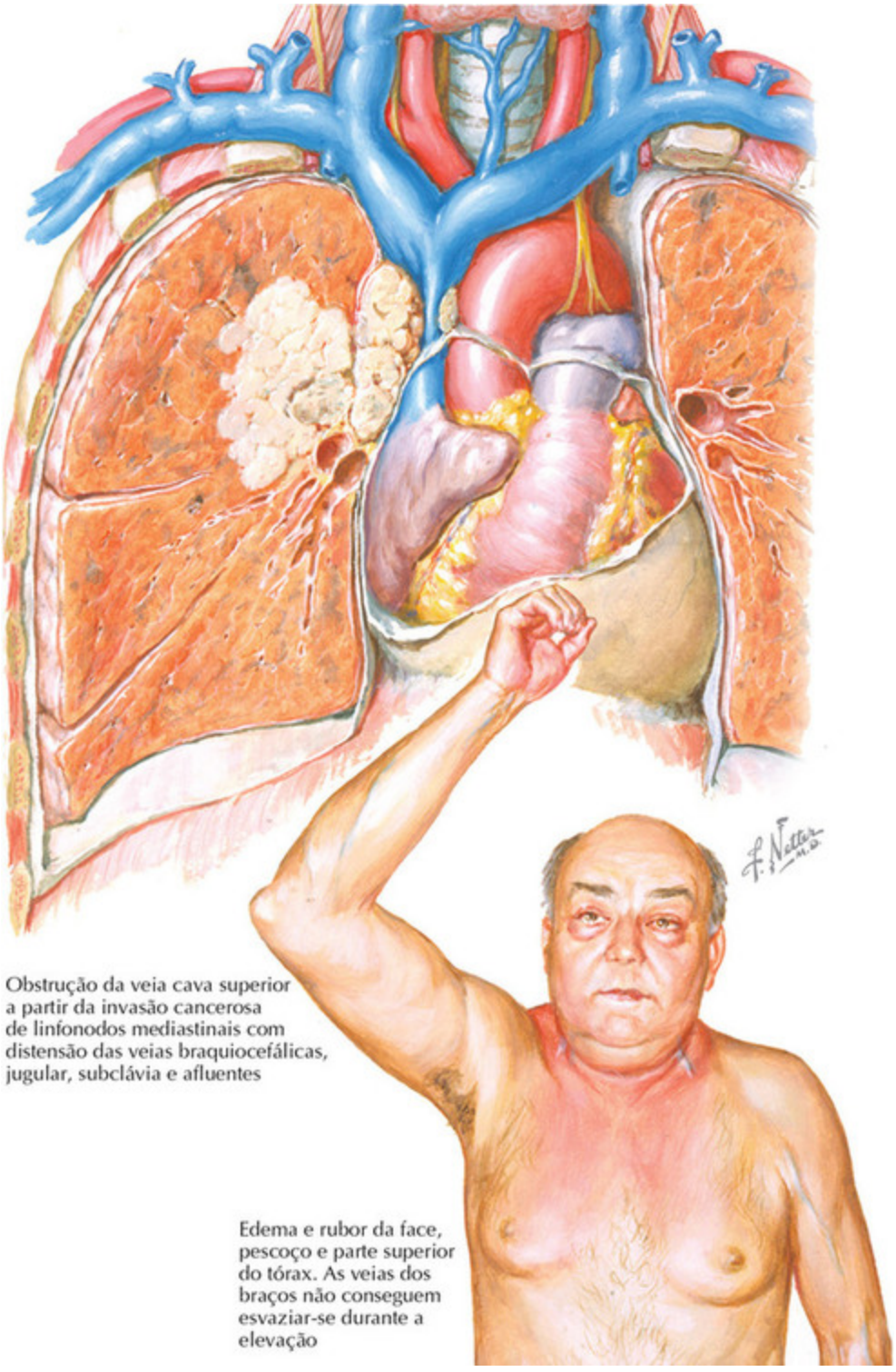


FIGURA 4-54

A síndrome da veia cava superior (VCS) é causada por compressão extrínseca ou trombose interna da VCS, comprometendo a drenagem

venosa da cabeça e das extremidades superiores. O câncer de pulmão é responsável pela maior parte dos casos de síndrome da VCS em adultos com mais de 40 anos. O linfoma é a causa mais comum nos indivíduos mais jovens. Os pacientes se queixam de uma sensação de maior volume na cabeça, tosse ou dispneia. Podem apresentar tontura, especialmente quando se curvam, ou edema e inchaço na cabeça, no pescoço e nos braços. Edema de laringe ou faringe pode resultar em sonoridade estridente, enquanto edema cerebral pode provocar dores de cabeça e confusão.

Achados físicos incluem veias do pescoço dilatadas e veias subcutâneas do peito que permanecem visíveis quando o paciente está em posição vertical. Edema facial e uma aparência pletórica podem estar presentes. Imagens torácicas obtidas por tomografia computadorizada com contraste injetado através das veias do braço podem demonstrar a massa estreitando ou obstruindo a VCS e a extensa circulação venosa colateral das veias subcutâneas e mediastínicas. Se a síndrome da VCS for causada por uma condição benigna como a mediastinite fibrosante, uma massa no pulmão não será identificada.

O carcinoma de pequenas células é o histotipo que, classicamente, causa síndrome da VCS, porém qualquer tipo histológico poderá fazê-lo. Embora a síndrome da VCS seja uma condição séria, não é considerada uma situação de emergência. De acordo com isso, é possível obter um diagnóstico histológico antes do início do tratamento. É importante saber se essa síndrome é causada por um linfoma, um carcinoma de pequenas células ou um câncer de pulmão do tipo não pequenas células antes de o tratamento adequado ser instituído. A síndrome da VCS pode, ocasionalmente, ser gerada por outros tumores (p. ex., câncer de pulmão, tumor de células germinativas), mediastinite fibrosante ou mesmo por um processo infeccioso (raramente). A broncoscopia apresenta uma taxa diagnóstica elevada quando a síndrome da VCS é causada por de pulmão. Se os resultados da broncoscopia forem negativos, então a mediastinoscopia deve ser o próximo procedimento lógico a ser realizado na maioria dos casos.

O tratamento dos pacientes com síndrome de VCS deve incluir cateterização precoce da VCS. Essa intervenção alivia rapidamente a obstrução em mais de 90% dos casos. A quimioterapia isolada é indicada como tratamento inicial nos casos que envolvem carcinoma de pequenas

células ou linfoma, enquanto a radioterapia – ou a quimiorradioterapia combinada – é utilizada em cânceres de pulmão do tipo não pequenas células. Raramente, o tratamento deve ser realizado sem um diagnóstico histológico prévio. Nos pacientes com síndrome da VCS causada por câncer de pulmão, o prognóstico em longo prazo está relacionado com o histológico e o estágio da doença no momento do diagnóstico inicial.

Tumor e síndrome de pancoast

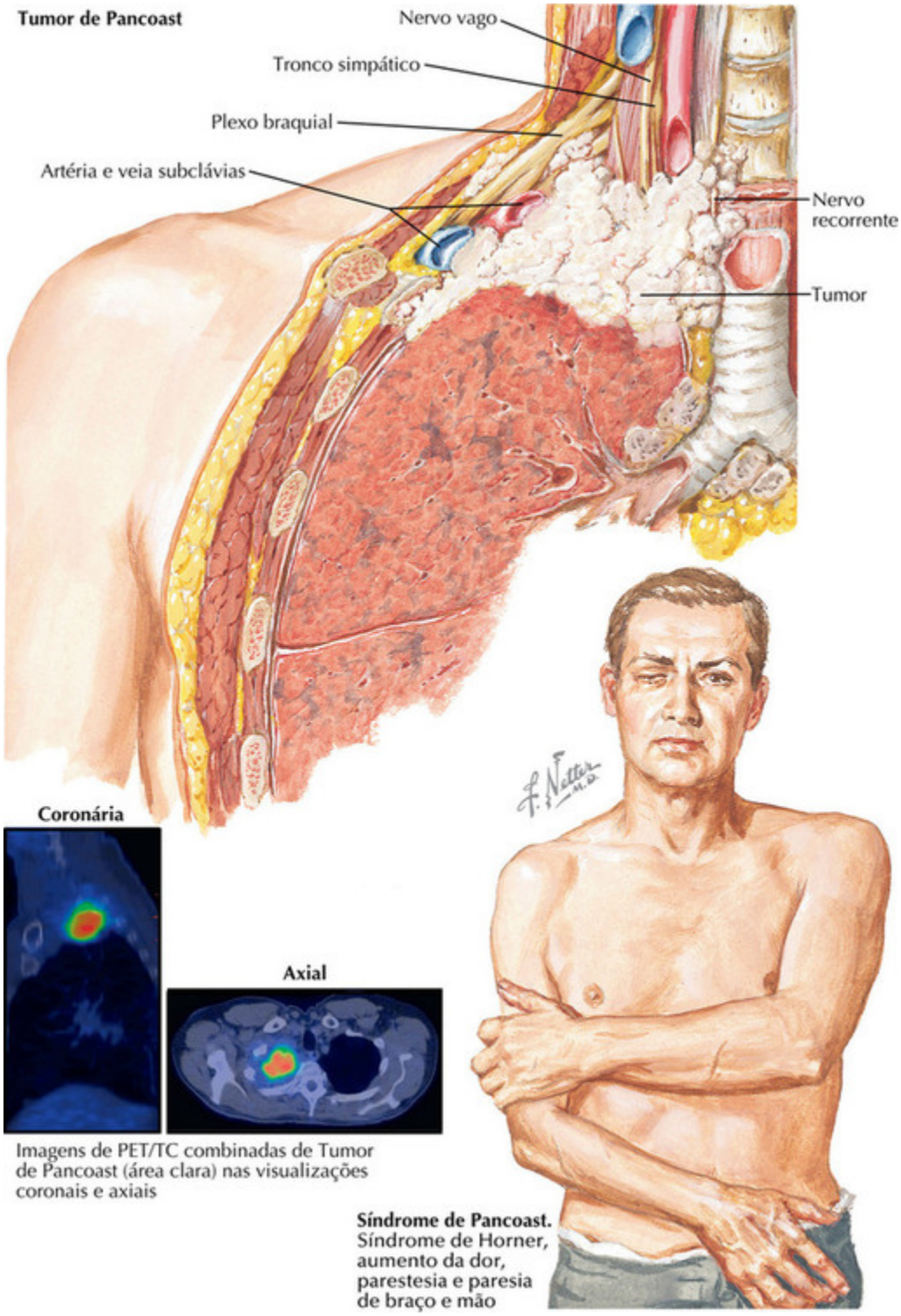


FIGURA 4-55

Tumores do sulco superior do pulmão estão localizados na região do ápice do sulco pleuropulmonar, adjacentes aos vasos subclávios. Os

tumores do sulco superior do pulmão receberam notoriedade nos relatos de Henry Pancoast e comumente são chamados de *Tumores de Pancoast*. De longe, o câncer de pulmão é a causa mais comum dos tumores do sulco superior do pulmão e de Pancoast. São associados, com mais frequência, ao adenocarcinoma, mas podem ser causados por qualquer tipo histológico. Vários outros tumores ou doenças infecciosas podem, ocasionalmente, ser relatados como causadores de um tumor de Pancoast.

Tumores do sulco superior do pulmão podem causar dor no ombro e no braço (na distribuição dos dermatomos C8, T1 e T2), síndrome de Horner e fraqueza dos músculos da mão. Esse complexo é denominado *síndrome de Pancoast*. A dor no ombro é o sintoma geralmente presente, e é causada por invasão do tumor na parede torácica, primeira ou segunda costela, corpo vertebral e, possivelmente, plexo braquial. A dor pode disseminar-se para cabeça e pescoço ou axila e braço relacionado com o nervo ulnar. A causa dessa dor é frequentemente diagnosticada, de forma equivocada, como uma osteoartrite ou bursite do ombro. A síndrome de Horner consiste em ptose ipsilateral, miose, enoftalmia e anidrose de metade da face e da cabeça, sendo causada pelo envolvimento da cadeia simpática paravertebral e do gânglio cervical (estrelado) inferior. Sudorese facial contralateral e ruborização já foram relatadas.

O envolvimento das raízes nervosas de C8 e T1 pode resultar em fraqueza e atrofia dos músculos intrínsecos da cabeça ou dor e parestesia do quarto e do quinto dígitos e da face medial do braço e do antebraço. Sensação anormal ou dor na axila e face medial da região superior do braço causadas por envolvimento da raiz nervosa de T2 podem ser um sintoma precocemente observado. À medida que esses tumores vão progredindo, podem invadir os forames intervertebrais e causar compressão medular e paraplegia. Isso pode representar um problema para os pacientes com doença progressiva que não responderam ao tratamento local. Os tumores com envolvimento mediastínico podem resultar em paralisia do nervo frênico ou laríngeo.

O achado radiográfico clássico é a visualização de uma massa apical ou cápsula apical unilateral. Ocasionalmente, a anormalidade pode não ser óbvia à radiografia torácica. Portanto, caso exista uma suspeita diagnóstica, uma tomografia computadorizada (TC) pode ser necessária. A TC irá demonstrar maiores detalhes e terá mais probabilidade de elucidar a

extensão local do tumor. O exame de ressonância magnética (RM) é melhor para demonstrar o envolvimento do plexo braquial e para se avaliar o canal medular no que diz respeito à extensão do tumor. Angiografia com RM tem maior capacidade de demonstrar o envolvimento dos vasos subclávios. A broncoscopia pode ser diagnóstica no caso de tumores grandes, porém a aspiração com agulha transtorácica é o método mais comum de diagnóstico desses tumores. Os testes de estadiamento geralmente utilizados incluem tomografia por emissão de pósitrons (PET-scan) e RM do cérebro devido à possibilidade de haver metástase cerebral.

O tratamento de pacientes com tumores de sulco superior causados por cânceres de pulmão do tipo não pequenas células sem evidência de metástases nodais no mediastino se baseia, inicialmente, na realização simultânea de quimioterapia e radioterapia, seguidas de ressecção cirúrgica 3 a 5 semanas após o início do tratamento. A sobrevivência em 5 anos com a utilização desse tratamento trimodal é de aproximadamente 40%. Pacientes com envolvimento dos linfonodos mediastínicos identificado durante a apresentação inicial são tratados com quimiorradioterapia isolada, havendo uma sobrevida em longo prazo um pouco menor. Os pacientes no estágio IV ou doença metastática já durante a apresentação inicial são tratados com radioterapia e quimioterapia sistêmica paliativa, de maneira semelhante ao que se realiza em outros pacientes que se encontram no estágio IV da doença.

Manifestações paraneoplásicas do câncer de pulmão

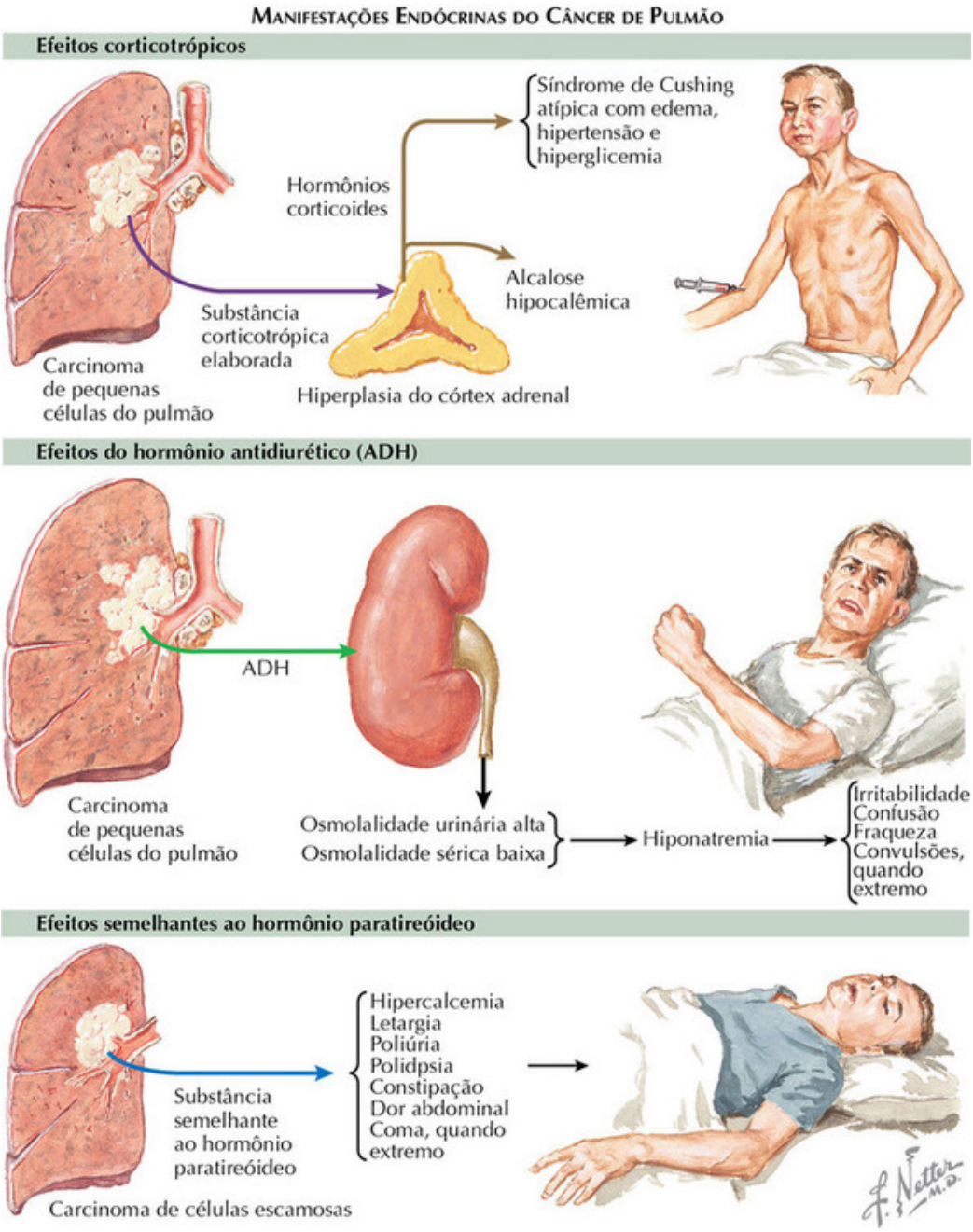


FIGURA 4-56

Os efeitos paraneoplásicos dos tumores são efeitos remotos que não estão relacionados com invasão direta, obstrução ou metástases. Síndromes paraneoplásicas ocorrem em 10% a 15% de todos os cânceres de pulmão. Seguem-se algumas das manifestações mais comuns.

A síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SSIHAD) pode ser causada por infecções pulmonares, doença ou trauma

no sistema nervoso central (SNC), drogas ou tumores pulmonares. O câncer de pequenas células do pulmão é a malignidade que mais comumente causa SSIHAD. O tumor secreta ectopicamente hormônio antidiurético (ADH; vasopressina), que exerce sua ação sobre os rins e potencializa o fluxo de água a partir do lúmen dos ductos coletores renais para o interstício medular, resultando em concentração da urina. Os pacientes apresentam hiponatremia associada a baixa osmolaridade plasmática e níveis de osmolaridade plasmáticos altos, além de elevada quantidade de sódio na urina. Para realizar o diagnóstico da SSIHAD, os pacientes devem apresentar função normal dos rins, adrenais e tireoide. Os sintomas da hiponatremia podem incluir anorexia, náusea, vômitos, irritabilidade, cansaço, confusão, coma ou convulsões. A severidade dos sintomas está relacionada com o grau de hiponatremia e a rapidez na diminuição do sódio sérico. O tratamento de pacientes discretamente sintomáticos se baseia na restrição da ingesta de líquidos para 500 a 1.000mL/24 horas. Nos casos em que há sintomas mais severos ou que ofereçam risco de morte, o tratamento consiste na administração intravenosa de fluidos com salina normal e diuréticos de alça. Para sintomas mais severos, alguns especialistas recomendam 300mL de salina a 3% por via intravenosa, porém deve-se dispensar atenção especial, pois uma correção no sódio sérico realizada muito rapidamente pode estar associada a mielinólise da ponte, um processo devastador que ocorre no SNC e, em geral, é fatal. Para pacientes com sintomas menos severos de hiponatremia que, porém, requerem mais do que restrição de líquidos, é possível administrar demeclociclina por via oral. O início da ação pode levar de poucas horas até poucas semanas, e a função renal deve ser monitorada. A melhor conduta para SSIHAD, caso o paciente esteja estável, é tratar o câncer de pequenas células do pulmão com quimioterapia sistêmica. A regressão do tumor resulta na normalização dos níveis de sódio na maioria dos casos.

A síndrome de Cushing pode estar relacionada com a produção ectópica de corticotrofina (hormônio adrenocorticotrófico) ou de hormônio liberador de corticotrofina pelo carcinoma de pequenas células. Também tem sido relatada a associação com tumores carcinoides brônquicos ou tumores carcinoides tímicos ou pancreáticos. O câncer de pequenas células do pulmão responde por 75% de todos os *cases* de síndrome de Cushing causada por secreção ectópica de hormônio. Devido ao rápido crescimento

do câncer de pequenas células do pulmão, os pacientes costumam apresentar edema, hipertensão e hiperglicemia com ou sem fraqueza muscular. Isso está em contraponto com os achados clássicos da síndrome de Cushing, que incluem obesidade do tronco, face arredondada (em forma de “lua”), corcunda de búfalo (acúmulo de gordura dorsocervical) e diabetes melito. A melhor triagem para a síndrome de Cushing causada por secreção ectópica de hormônio é a mensuração de cortisol livre na urina em 24 horas. Uma elevação acentuada na produção de cortisol e nos níveis plasmáticos de corticotrofina é altamente sugestiva de corticotrofina ectópica como a causa da síndrome de Cushing.

O tratamento dos pacientes com produção ectópica de corticotrofina inclui metirapona, aminoglutetimida, mitotano ou cetoconazol, administrados isoladamente ou em combinação. O cetoconazol é o agente mais comumente utilizado. Caso o paciente esteja estável sem sobreposição de uma infecção, a quimioterapia sistêmica é o melhor tratamento para câncer de pequenas células do pulmão confirmado histologicamente. Caso a síndrome de Cushing seja causada por um tumor carcinoide, a ressecção cirúrgica, caso possível, é o tratamento de eleição.

A hipercalcemia relacionada com o câncer de pulmão pode ser causada por metástases ósseas ou menos comumente pela secreção de proteína relacionada com o hormônio da paratireoide (PTHrP) ou outras citocinas. Os cânceres que mais frequentemente causam hipercalcemia paraneoplásica são o renal, de pulmão, de mama, mieloma e linfoma. Dos cânceres de pulmão, o carcinoma de células escamosas é o histotipo mais comumente associado a hipercalcemia. Os sintomas da hipercalcemia incluem anorexia, náusea, vômitos, constipação, letargia, poliúria, polidpsia e desidratação. Confusão e coma geralmente são manifestações tardias. Um intervalo QT mais curto na eletrocardiografia, arritmia ventricular, bloqueio cardíaco e assistolia podem ocorrer. Insuficiência renal e nefrocalcinose também são possibilidades. Os níveis elevados de PTHrP podem ser detectados no soro de cerca de metade dos pacientes com hipercalcemia relacionada com uma malignidade que não é causada por metástase óssea. Pacientes com elevações discretas nos níveis de cálcio não necessitam de tratamento. O tratamento é determinado pelos sintomas e inclui fluidoterapia intravenosa para corrigir a desidratação causada pela poliúria e pelo vômito. O tratamento intravenoso com compostos bifosfonados inibe a atividade dos

osteoclastos, e uma dose alcança os níveis normais de cálcio em 4 a 10 dias na maioria dos indivíduos. Caso uma correção parcial da hipercalcemia seja necessária, calcitonina irá diminuir rapidamente os níveis de cálcio em 1 a 2mg/dL, porém os efeitos são de curta duração. Caso o câncer de pulmão seja localizado, o tratamento de eleição é, após o paciente ter sido estabilizado, a ressecção cirúrgica. Entretanto, a situação usual é aquela em que o paciente apresenta doença metastática. Para esses indivíduos com hipercalcemia, a expectativa de vida média, mesmo com o tratamento, é de 1 mês.

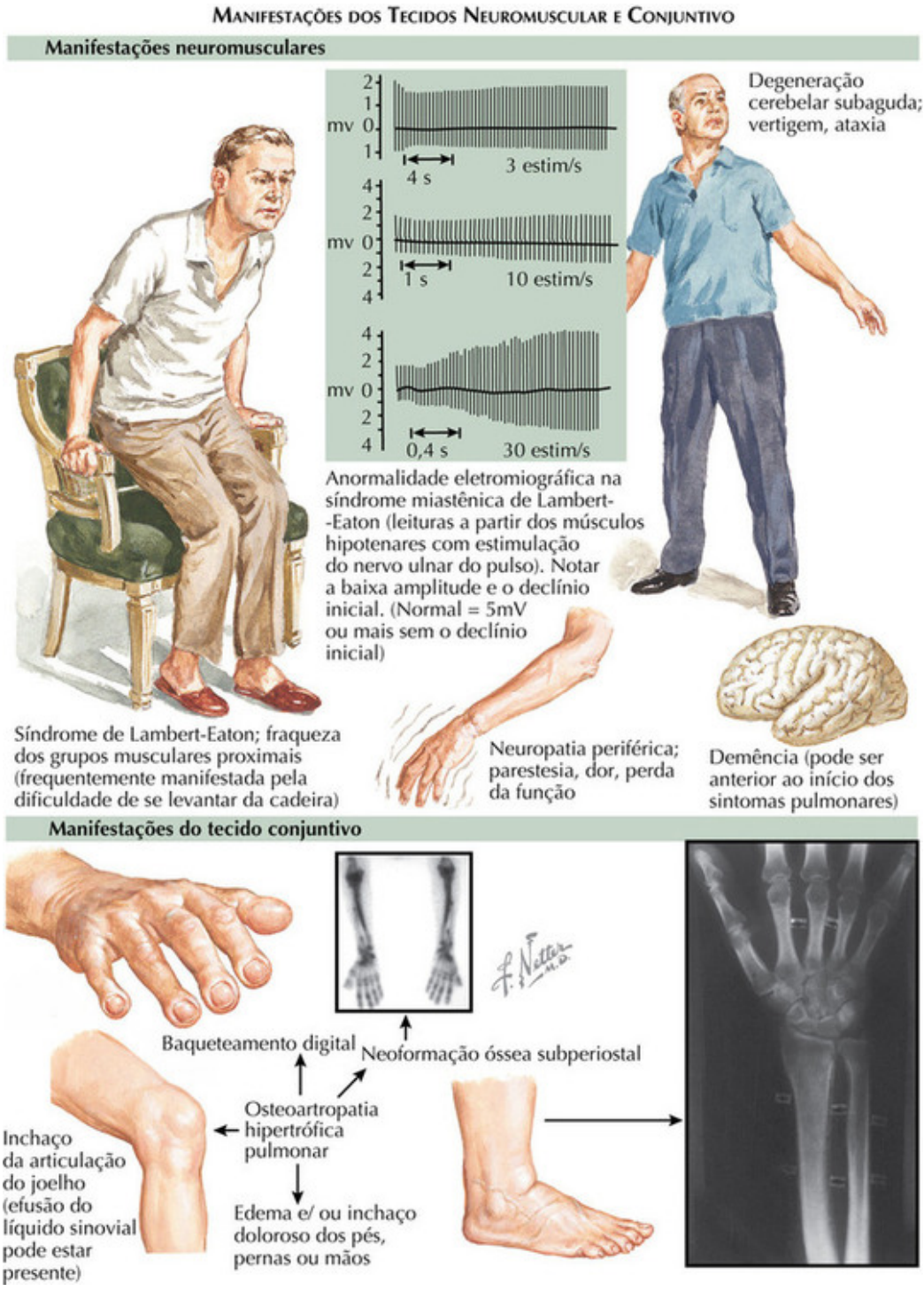


FIGURA 4-57

Síndromes neurológicas paraneoplásicas (SNPs) são mais comumente associadas a câncer de pequenas células do pulmão e são bastante variáveis. Elas incluem a síndrome miastênica de Lambert-Eaton (SMLE), neuropatia

sensorial, encefalomielopatia, degeneração cerebelar, neuropatia autonômica, degeneração da retina e opsoclonia. Encefalite límbica (demência com ou sem convulsões) tem sido frequentemente observada. As síndromes neurológicas podem preceder o diagnóstico de câncer de pulmão em meses a anos.

Acredita-se que SNPs sejam imunomediadas, baseando-se na identificação de autoanticorpos. O anticorpo nuclear antineuronal (ANNA-1), também conhecido como anticorpo anti-Hu, tem sido associado ao carcinoma de pequenas células e a diversas síndromes neurológicas. O ANNA-2 (anticorpo anti-Ri) e o anticorpo CRMP-5 também têm sido associados a diversas SNPs. Esses anticorpos predizem o tumor do paciente, porém não especificam a síndrome neurológica. O ANNA-1 se liga ao núcleo de todos os neurônios no sistema nervoso central e periférico, incluindo os gânglios sensitivos e autonômicos e plexo mioentérico.

Fraqueza da musculatura proximal, hiporreflexia e disfunção autonômica caracterizam a SMLE. O envolvimento de nervos cranianos pode estar presente e não diferencia a SMLE da miastenia *gravis*. Há uma forte associação da SMLE com anticorpos direcionados contra os canais de cálcio pré-sinápticos voltagem-dependentes do tipo P/Q nas terminações de nervos colinérgicos periféricos. Esses anticorpos também foram identificados em 25% dos pacientes com cânceres de pequenas células do pulmão sem presença de síndrome neurológica. A miastenia *gravis*, em contraste com a SMLE, está associada a anticorpos direcionados contra receptores de acetilcolina. Identifica-se alguma malignidade em aproximadamente 50% dos pacientes com SMLE, e o câncer de pequenas células do pulmão é, de longe, o tipo mais comum. O diagnóstico da SMLE se baseia no achado característico da eletromiografia (EMG), que demonstra uma pequena amplitude no potencial de ação do músculo em repouso e facilitação com a estimulação nervosa rápida, repetitiva e supramáxima. Uma EMG de fibra única é desejável para se realizar o diagnóstico. Indica-se uma avaliação radiográfica cuidadosa dos pulmões e do mediastino, especialmente em fumantes ou antigos fumantes com suspeita de SNP. Em muitos casos, os achados radiográficos são muito sutis. Caso o paciente possua um teste sanguíneo positivo para autoanticorpos paraneoplásicos, e a avaliação torácica por meio de tomografia computadorizada (TC) não revele uma alteração, as orientações

atuais recomendam a realização de uma tomografia computadorizada por emissão de pósitron (PET), de modo a procurar por malignidades ocultas. A realização de uma biópsia deve ser levada fortemente em conta, mesmo nos casos em que há alterações sutis, uma vez que, sem o diagnóstico e sem o tratamento, a SNP irá progredir, frequentemente com consequências devastadoras.

O melhor tratamento para pacientes com SNP causada por câncer de pequenas células do pulmão é tratá-los com quimioterapia com ou sem radioterapia torácica, dependendo do estágio da doença. A SMLE pode ser potencializada pelo tratamento, porém nem sempre isso acontece. As outras SNPs raramente são potencializadas pelo tratamento, mas o objetivo é tratar o câncer de pulmão o mais cedo possível, de modo a tentar prevenir uma doença neurológica progressiva.

Síndromes paraneoplásicas da musculatura esquelética incluem hipocratismo ou baqueteamento digital, osteoartropatia hipertrófica pulmonar (OHP) e dermatomiosite ou polimiosite. O hipocratismo pode envolver os dedos das mãos e dos pés, e consiste no aumento de volume seletivo do tecido conjuntivo nas falanges terminais com perda da angulação entre a base do leito ungueal e da cutícula, unhas arredondadas e pontas dos dedos aumentadas de volume. Existem causas não malignas de hipocratismo como a fibrose pulmonar ou a doença cardíaca congênita. A OHP é incomum em associação com câncer de pulmão e se caracteriza pela presença de articulações doloridas que ocorrem na região dos tornozelos, pulsos e cotovelos, mostrando-se, em geral, simétricas. Alguns pacientes podem queixar-se de dor e sensibilidade tibial (nas canelas). A dor e a artropatia são causadas por periosteíte proliferativa que envolve os ossos longos, porém pode envolver os ossos metacárpicos, metatársicos e falângicos. O hipocratismo pode estar presente em conjunto com OHP. O tumor de grandes células e o adenocarcinoma são os histotipos que mais comumente causam OHP. A causa da OHP é incerta, porém acredita-se ser atribuível a um agente umeral. Uma radiografia dos ossos longos (tíbia e fíbula ou rádio e ulna) pode demonstrar a formação característica de osso novo. Uma cintilografia óssea ou tomografia PET demonstram tipicamente uma captação difusa nos ossos longos. Sintomas de OHP podem ser resolvidos por meio de toracotomia com ou sem ressecção da malignidade. Para pacientes inoperáveis, o tratamento com agentes anti-inflamatórios não

esteroidais geralmente é benéfico. Recentemente, o uso de compostos bifosfonados por via intravenosa tem sido relatado no alívio dos sintomas da OHP.

Existem relatos da associação de câncer de pulmão com dermatomiosite-polimiosite (DM-PM), porém esse relacionamento é incerto. Os pacientes podem ser apresentados com musculatura dolorida e fraqueza. Exames sanguíneos para as enzimas musculares creatina quinase ou aldolase irão demonstrar níveis elevados. Uma EMG ou biópsia muscular são diagnósticas. Uma tomografia computadorizada do tórax deve sempre ser realizada nos pacientes com DM-PM que possuem risco de câncer de pulmão. O tratamento dos pacientes com DM-PM relacionada com malignidades é o mesmo do que aquele administrado na doença não relacionada com malignidades adicionando-se o tratamento apropriado para o câncer de pulmão subjacente.

Outras neoplasias do pulmão

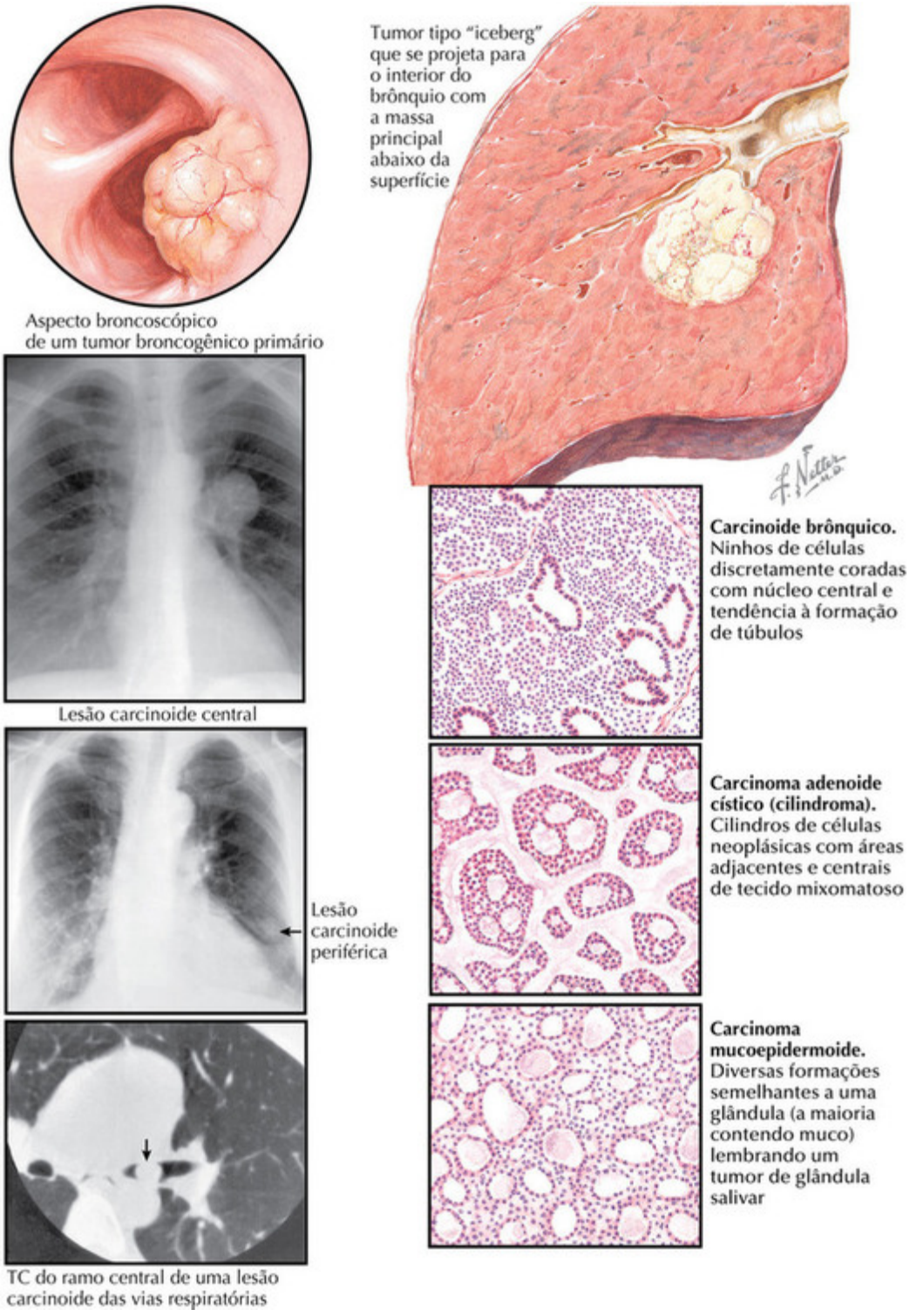


FIGURA 4-58

Tumores malignos pulmonares incomuns incluem arcinoide brônquico e tumores de glândula salivar como carcinoma adenoide cístico e carcinoma

mucoepidermoide. Os tumores carcinoides brônquicos respondem por 1% a 2% de todas as malignidades pulmonares e por 20% de todos os tumores carcinoides. As taxas anuais de homens e mulheres são de 0,52 e 0,89 por população de 100.000, respectivamente. Esses tumores são caracterizados por padrões de crescimento que sugerem diferenciação neuroendócrina. Os carcinoides brônquicos são classificados como típicos e atípicos. Os tumores carcinoides típicos são de baixo grau, com menos de duas mitoses por $2mm^2$ (dez campos microscópicos de maior aumento) e sem necrose. Carcinoides atípicos são tumores neuroendócrinos de grau intermediário com duas a dez mitoses por área $2mm^2$ ou com focos de necrose. Tumores carcinoides típicos são cerca de quatro vezes mais comuns que carcinoides atípicos. Não há relação clara com o hábito de fumar.

Aproximadamente 75% desses tumores surgem nas vias aéreas centrais. Em geral, os sintomas observados incluem tosse, respiração ofegante, hemoptise e pneumonia recorrente. Um quarto deles se situa perifericamente e, em geral, são assintomáticos ou apresentam-se como uma pneumonia obstrutiva. Cinco por cento podem apresentar-se em conjunto com uma síndrome endócrina como a síndrome carcinoide, síndrome de Cushing ou acromegalia.

É mais provável que tumores localizados centralmente causem obstrução brônquica com atelectasia, colapso lobar ou pneumonia à radiografia torácica ou tomografia computadorizada (TC). Cavitações e efusão pleural, a menos que estejam relacionadas com pneumonia, são raras. A TC pode demonstrar um tumor intraluminal nas vias aéreas centrais. Os tumores carcinoides apresentam-se mais comumente com as bordas lisas, porém também podem ser lobulados, com pouca probabilidade de apresentar bordas irregulares.

A broncoscopia é capaz de identificar visualmente uma lesão endobrônquica na maioria dos casos, visto que 75% dos casos estão localizados centralmente. A aparência vascularizada rósea a avermelhada é característica. A biópsia frequentemente define o diagnóstico. O sangramento pode ser um pouco mais pronunciado do que nos cânceres de pulmão do tipo células não pequenas, porém complicações hemorrágicas graves são incomuns. A citologia do esputo e os escovados brônquicos geralmente não são diagnósticos. A biópsia com agulha transtorácica pode ser diagnóstica, porém o tumor carcinoide e o câncer de pequenas células

do pulmão podem ser, vez ou outra, confundidos histologicamente em amostras pequenas obtidas por meio de biópsia com agulha.

O tratamento de eleição é a ressecção cirúrgica para doenças em estágios I, II e III (o sistema de estadiamento é o mesmo utilizado para câncer de pulmão do tipo não pequenas células). A sobrevivência em 10 anos para indivíduos com tumores carcinoides típicos é de 80% a 90%. A sobrevivência nos pacientes com tumores atípicos é significativamente menor, porém ainda atinge aproximadamente 50% em 5 anos e depende do estágio da doença no momento do diagnóstico. Os tumores carcinoides, tanto os típicos quanto os atípicos, são mais quimiorresistentes e resistentes à radioterapia do que o câncer de pulmão do tipo não pequenas células. Todavia, a quimiorradioterapia simultânea é o tratamento de eleição para os pacientes com tumores inoperáveis com estágio IIIA/B. A doença no estágio IV é bastante quimiorresistente, porém o análogo da somatostatina ocreotida é efetivo no controle dos sintomas da síndrome carcinoide (ruborização e diarreia) e pode ter impacto na sobrevivência.

Os tumores tipo glândula salivar da árvore traqueobrônquica são histologicamente semelhantes aos tumores nas glândulas salivares. Ambos os tipos mais comumente observados nas vias aéreas são o carcinoma adenoide cístico (cilindroma) e o carcinoma mucoepidermoide. Ambos são menos comuns do que os tumores carcinoides. Não há associação clara entre esses tumores e o hábito de fumar. O carcinoma adenoide cístico responde por menos de 1% de todos os tumores de pulmão, e a maioria dos casos tem origem na porção intraluminal da traqueia, brônquios principais ou lobares. Tipicamente, esses tumores apresentam um crescimento muito lento, e os sintomas e a apresentação clínica são semelhantes àqueles observados nos tumores carcinoides localizados centralmente. A radiografia torácica é frequentemente normal, devido à localização intraluminal do tumor, porém a TC geralmente identifica o tumor. A broncoscopia é o método diagnóstico mais utilizado.

A ressecção cirúrgica é o tratamento de eleição, porém múltiplas recorrências locais são comuns antes do desenvolvimento de metástases a distância. As taxas de sobrevivência em 5 e 10 anos para o carcinoma adenoide cístico removido cirurgicamente são de cerca de 70% e 60%, respectivamente, comparando-se com os tumores inoperáveis, para os quais

as taxas de sobrevivência em 5 e 10 anos são de 50% e 30%, respectivamente.

Os carcinomas mucoepidermoides respondem por menos de 1% dos tumores pulmonares. Eles compõem uma porção significativa dos tumores endobrônquicos nas crianças. Esses tumores tendem a ocorrer centralmente na árvore traqueobrônquica. Os tumores são classificados em baixo e alto grau, com base na histologia. Os tumores de alto grau são raros e apresentam um prognóstico significativamente pior. As apresentações clínica e radiográfica desse tumor são semelhantes àquelas observadas nos carcinomas adenoides císticos, sendo a broncoscopia o método diagnóstico mais comumente utilizado. O tratamento de eleição é a ressecção cirúrgica. Tumores de baixo grau realizam metástase em 5% ou menos dos casos. Tumores de alto grau são tratados de forma semelhante aos cânceres de pulmão do tipo não pequenas células e apresentam um prognóstico ruim. A taxa de sobrevida global para o carcinoma mucoepidermoide removido cirurgicamente é de 80% a 90% em 5 anos. Pacientes com carcinoma mucoepidermoide têm uma sobrevida melhor do que a dos pacientes com carcinoma adenoide cístico.

Tumores benignos do pulmão

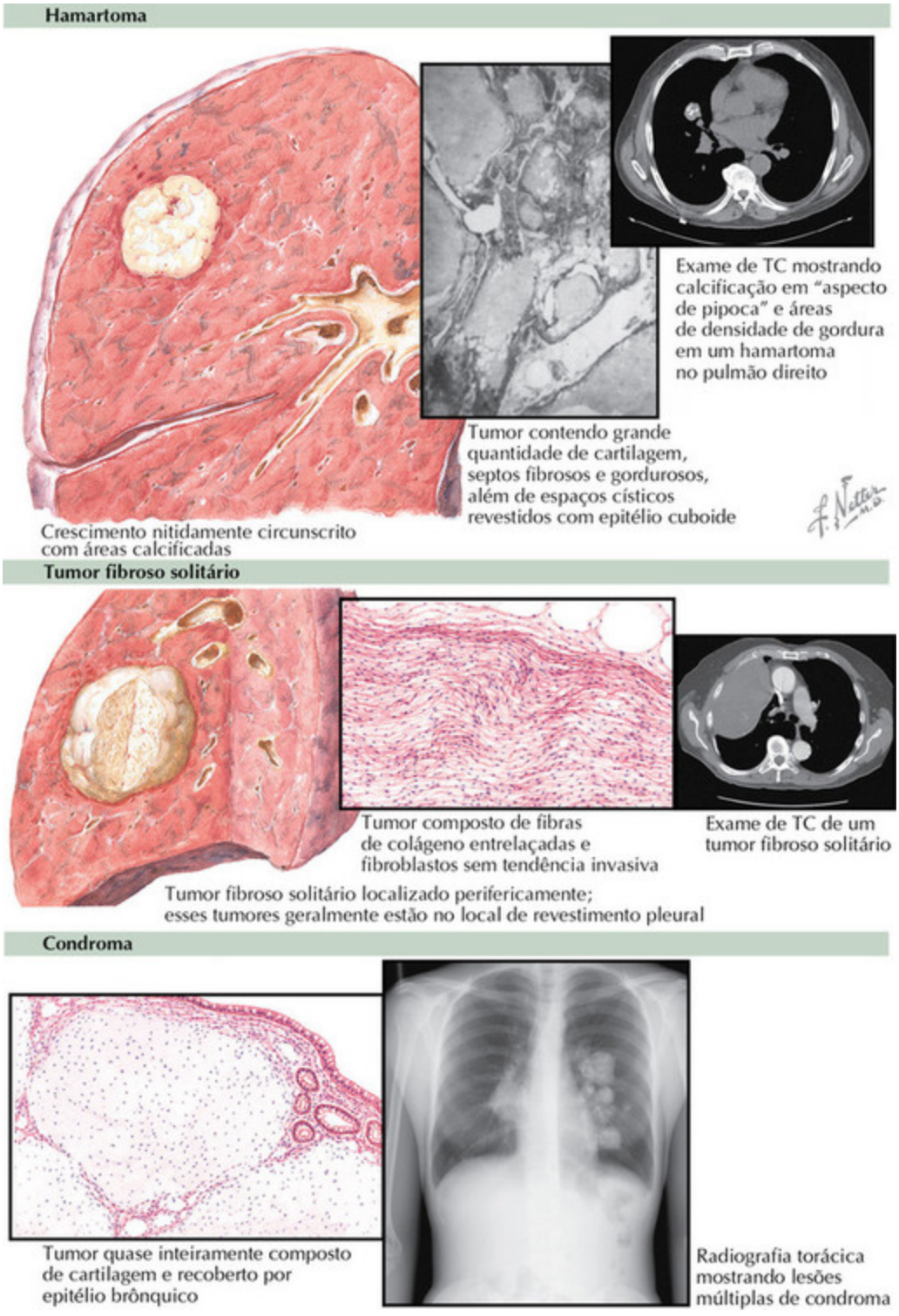


FIGURA 4-59

Granulomas pulmonares constituem a causa mais comum dos nódulos pulmonares benignos e são uma sequela de infecção. A segunda causa mais

comum de tumor benigno é o hamartoma, composto por proporções variáveis de tecidos mesenquimais, incluindo tecido muscular liso, tecido adiposo e tecido conjuntivo e cartilagem. A incidência na população é de 0,25%, com predominância duas a quatro vezes maior no sexo masculino. A maioria dos hamartomas ocorre na periferia do pulmão e se apresenta como um nódulo pulmonar solitário assintomático. As bordas do tumor são tipicamente lisas. Aproximadamente 10% dos casos ocorrem endobronquicamente e podem apresentar-se com sintomas de tosse, respiração ofegante, dispneia ou pneumonia obstrutiva. A presença de calcificações com “aspecto em pipoca” quando da radiografia torácica ou da tomografia computadorizada (TC) compõe um padrão clássico, porém este está presente somente em uma pequena porcentagem dos casos. A presença de gordura durante a realização de TC torácica com cortes finos, ou de gordura alternando-se com áreas de calcificação, é diagnóstica desse tipo de alteração, porém muitos hamartomas não possuem nenhum desses achados. Devido à sua localização periférica, a broncoscopia geralmente não é diagnóstica. A tomografia por emissão de pósitrons (PET) é negativa para o aumento da atividade metabólica. Por causa dos resultados diagnósticos indeterminados, muitos desses tumores são tratados por ressecção cirúrgica, apesar da ausência de necessidade de remover os tumores localizados perifericamente e que são assintomáticos caso possuam a aparência radiográfica já discutida.

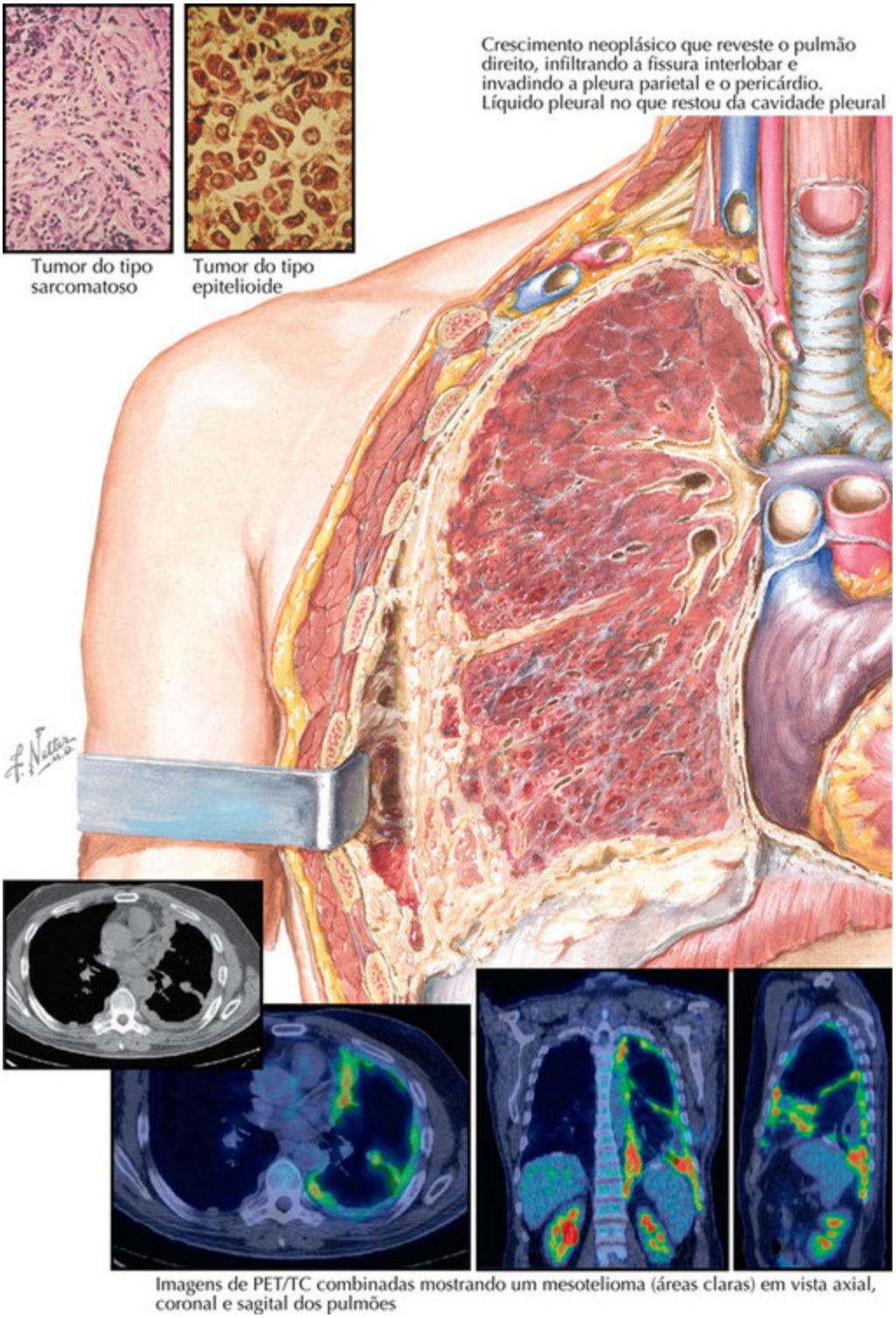
Tumores fibrosos solitários ocorrem em várias localizações anatômicas, incluindo a pleura, e podem apresentar-se como uma massa no tórax. Chamados previamente de *mesotelioma benigno localizado* (atualmente, a utilização desse termo é desencorajada), não têm associação com a exposição aos asbestos, e 80% a 90% dessas lesões são benignas e não se disseminam. Trata-se de um tumor incomum, composto pela proliferação de células mesenquimais fusiformes, cuja origem, acredita-se, é fibroblástica, surgindo a partir da pleura visceral, porém também pode surgir a partir do parênquima pulmonar ou do mediastino. Em geral, o tumor é detectado como um nódulo ou uma massa assintomática durante a realização de uma radiografia torácica. Alguns pacientes podem apresentar tosse, dispneia ou dor no peito. Raramente os pacientes apresentam osteoartropatia pulmonar hipertrófica ou hipoglicemia sintomática causada pela produção de fator de crescimento semelhante à insulina. É mais provável observar esses sintomas

tardios quando o tumor se apresenta relativamente grande. Não existem características radiográficas diagnósticas, e os resultados da PET são geralmente negativos ou apresentam baixo nível de captação. A broncoscopia não é diagnóstica por causa da origem pleural dessas lesões, e as biópsias com agulha transtorácica não são confiáveis para se obter um diagnóstico definitivo. O tratamento de eleição é a ressecção cirúrgica. Recorrência local ocorre em 10% a 15% dos casos.

Os condromas são tumores raros de cartilagem. Em geral, ocorrem em pacientes do sexo feminino com a tríade de Carney do tumor gastrointestinal estromal, condroma pulmonar e paraganglioma. Condromas pulmonares geralmente são assintomáticos, a menos que sejam numerosos ou tenham um tamanho muito grande. Ocasionalmente, podem causar pneumonia obstrutiva. Radiograficamente, eles se apresentam como tumores bem delimitados, geralmente múltiplos e calcificados, ou possuem calcificações em “aspecto de pipoca”. Se os tumores pulmonares forem assintomáticos, então não há razão para o tratamento. Tumores sintomáticos podem requerer ressecção cirúrgica.

O tumor inflamatório miofibroblástico, previamente denominado pseudotumor inflamatório ou granuloma plasmocítico, é composto por uma mistura de colágeno, células inflamatórias e células fusiformes citologicamente brandas demonstrando diferenciação miofibroblástica. Ocorre em todas as idades, com uma distribuição por gênero equilibrada. Trata-se do tumor pulmonar mais comum durante a infância e pode apresentar um componente endobrônquico importante. Os sintomas podem incluir tosse, dispneia, febre e perda de peso. Alguns pacientes são assintomáticos. A maioria desses tumores apresenta-se solitariamente no parênquima pulmonar, porém, ocasionalmente, podem envolver a parede torácica ou o mediastino. Em geral, a massa é bem delimitada, lobulada ou lisa, porém bordas irregulares são observadas em 20% dos casos. Calcificação pode estar presente, enquanto cavitação raramente tem sido relatada. A ressecção cirúrgica completa é o tratamento de eleição, apresentando sobrevida excelente em longo prazo, chegando a 90% em 5 anos em uma série documentada. Pode ocorrer recorrência local caso se realize uma ressecção incompleta.

Mesotelioma pleural maligno



Imagens de PET/TC combinadas mostrando um mesotelioma (áreas claras) em vista axial, coronal e sagital dos pulmões

FIGURA 4-60

O mesotelioma pleural maligno (MPM) é um tumor que surge na pleura a partir das células mesoteliais. Pode surgir também na cavidade peritoneal,

pericárdio e túnica vaginal (raramente). O mesotelioma pleural pode estar restrito a uma área pequena ou crescer difusamente em uma distribuição multifocal ou extensa. Os tipos histológicos de MPM são o epitelioide, que é mais comum, o sarcomatoso e o bifásico ou misto. O mesotelioma desmoplásico é considerado um subtipo de mesotelioma sarcomatoso. O mesotelioma maligno localizado se apresenta como uma lesão nodular sem disseminação difusa na pleura, porém sua histologia é idêntica à do MPM difuso. Os resultados da coloração imunoistoquímica com citoqueratina 5/6, calretinina (ou calbindina) e tumor de Wilms-1 são positivos na maioria dos mesoteliomas epitelioides. Entretanto, há uma menor proporção de casos positivos nos mesoteliomas sarcomatosos. Esses marcadores são tipicamente, porém nem sempre, negativos no adenocarcinoma.

O agente etiológico do MPM é o asbesto na maioria dos casos, porém os relatos requerem um histórico de exposição cuidadoso e, em geral, o intervalo entre a exposição e a doença é e 30 a 50 anos. A frequência de MPM se acentua com o aumento da exposição aos asbestos. Entretanto, não há limite inferior documentado ou ponto de corte seguro para a exposição ao asbesto. Acredita-se que alguns indivíduos sejam geneticamente mais suscetíveis, porém a genética exata ainda não foi delineada.

As apresentações mais comuns são de efusão pleural ou dor. Dispneia pode estar presente caso a efusão pleural tenha volume significativo. Em geral, a dor é descrita como uma dor surda ou uma sensação de repuxo na parede torácica. A radiografia torácica pode demonstrar efusão pleural ou espessamento pleural com ou sem espessamento irregular da fissura interlobar. Placas calcificadas podem estar presentes na pleura e são sinais de exposição prévia ao asbesto. A tomografia computadorizada (TC) do tórax geralmente demonstra espessamento e presença de nódulos pleurais caso não estejam encobertos pela efusão pleural que está presente na maioria dos casos. O espessamento da fissura interlobar está frequentemente presente. Quando ocorre um envolvimento mais extenso, pode haver contração do hemitórax acometido.

O diagnóstico pode ser difícil. Os resultados da citologia do líquido pleural são positivos para células malignas em um terço dos casos, porém os patologistas têm dificuldade em distinguir se há um adenocarcinoma acometendo a pleura ou se está ocorrendo um MPM. Uma biópsia percutânea ou fechada da pleura geralmente fornece tecido adequado para

se alcançar o diagnóstico. Quando os resultados desses testes não são diagnósticos, uma toracoscopia seguida de biópsia sob visualização direta é diagnóstica em 90% dos casos. A descrição típica durante a visualização é de que a pleura apresenta densidades nodulares múltiplas. Por causa da escassez de casos (< 2.000-3.000 por ano nos Estados Unidos), muitos patologistas veem poucos casos de MPM. Portanto, é muito importante que as amostras de biópsia sejam revisadas por um patologista com experiência na identificação de mesoteliomas.

O tratamento de pacientes com MPM é difícil e, até certo ponto, controverso. Nos pacientes com lesões em estágio mais inicial, um tratamento trimodal agressivo tem sido defendido. Essa abordagem inclui indução de quimioterapia seguida de pneumonectomia extrapleural e radioterapia hemitorácica pós-operatória. A maioria dos pacientes com MPM é clínica ou medicamente inoperáveis. Para esses indivíduos, deve-se considerar uma quimioterapia sistêmica ou somente cuidados de suporte.

A história natural dessa doença é de progressão local inicialmente na pleura (com encarceramento do pulmão), mediastino, pericárdio e diafragma. Disseminação intrabdominal, acometimento da pleura contralateral e de órgãos distantes ocorrem tardiamente no processo da doença. A sobrevida média é de 9 a 12 meses na maioria das séries não cirúrgicas e de 16 a 18 meses nas séries cirúrgicas em pacientes em estágio inicial. Vinte por cento ou menos dos pacientes sobrevivem após 2 anos, mas há relatos de sobrevida de 4 a 5 anos de determinados pacientes submetidos a tratamentos mínimos. Em geral, os pacientes morrem de insuficiência cardiorrespiratória causada pela compressão do coração e dos pulmões pelo tumor.

Tumores mediastínicos: mediastino anterior

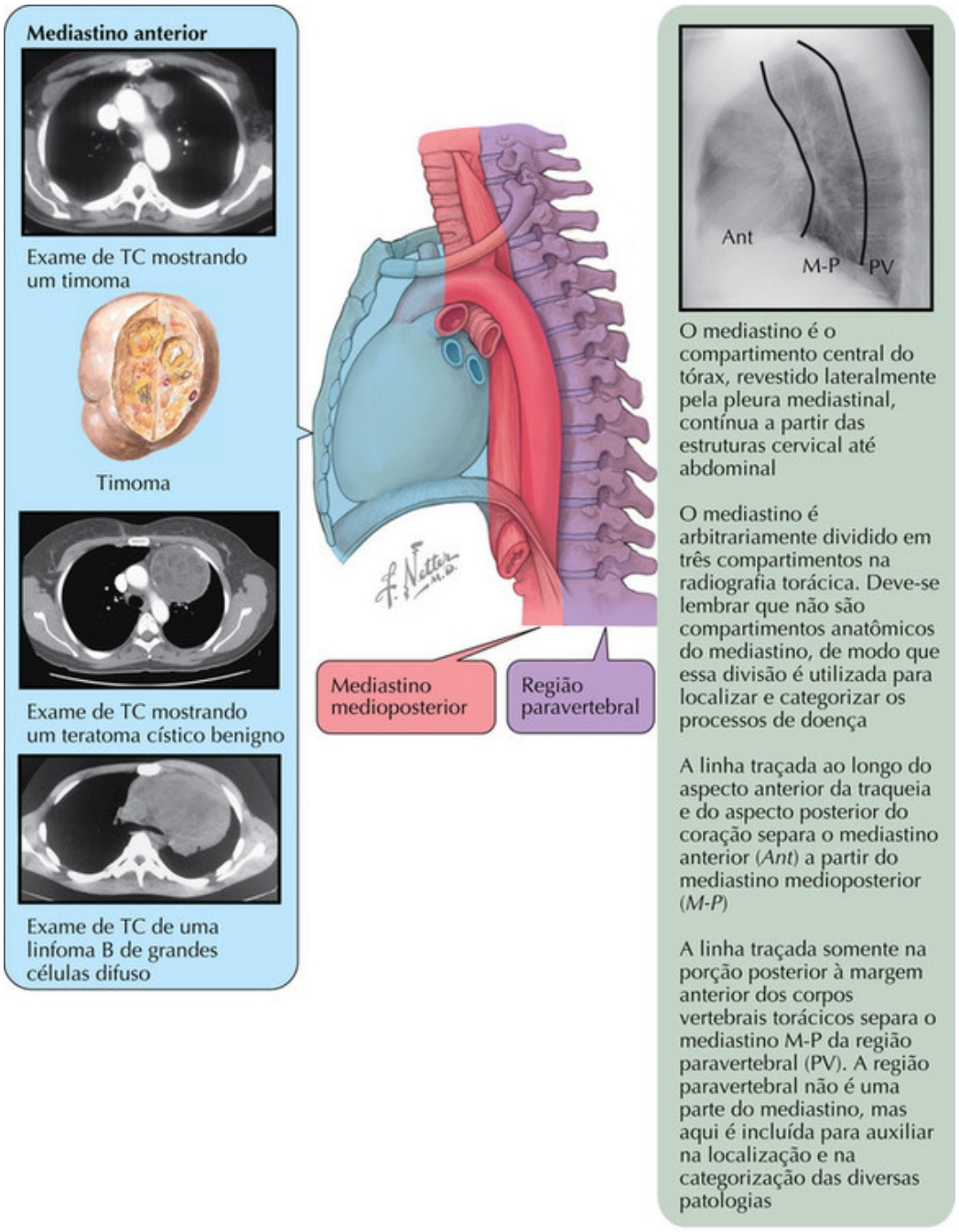


FIGURA 4-61

O mediastino é o espaço central na cavidade torácica que se liga anteriormente ao esterno, lateralmente na pleura dos pulmões, posteriormente nas vértebras, superiormente na entrada torácica e inferiormente no diafragma. O mediastino não possui estruturas rígidas que o dividam em compartimentos. Entretanto, devido a propósitos clínicos e

anatômicos, geralmente é dividido em compartimentos anterior, medioposterior e paravertebral.[1] Deve-se notar que as regiões paravertebrais não fazem parte do mediastino. O mediastino anterior é definido em uma radiografia torácica lateral por uma linha imaginária desenhada ao longo da traqueia anterior e do bordo cardíaco posterior. Os tumores mais comuns do mediastino anterior são o timoma, o linfoma, os tumores de células germinativas e da tireoide (bócio). O higroma cístico também deve ser considerado, geralmente nas crianças.

Os tumores do mediastino anterior respondem por 50% de todos os tumores mediastínicos. Eles podem ser assintomáticos ao diagnóstico ou os pacientes podem queixar-se de tosse, dispneia ou desconforto no peito. O timoma é o tumor mediastínico mais comum nos adultos. Cerca de 30% a 50% dos pacientes com timoma também possuem miastenia *gravis*. Dos pacientes diagnosticados com miastenia *gravis*, aproximadamente 15% possuem um timoma. Outras síndromes associadas ao timoma incluem a hipogamaglobulinemia e a aplasia pura de células vermelhas. Um percentual significativo dos timomas é maligno e apresenta disseminação através da cápsula do tumor no momento do diagnóstico. A ressecção cirúrgica é o tratamento de eleição para tumores localizados. Lesões inoperáveis confinadas no tórax são tratadas com quimioterapia e radioterapia torácica. Em geral, esses tumores são moderadamente responsivos ao tratamento. A sobrevida nos pacientes com doença em estágio inicial e tumores operáveis é excelente, porém mesmo os timomas malignos inoperáveis apresentam uma taxa de sobrevivência de 50% em 5 anos quando se realiza o tratamento. Tratamentos específicos e o prognóstico da doença dependem do estadiamento e da caracterização histológica.

Os linfomas respondem por 10% a 20% de todos os tumores mediastínicos e ocorrem tanto no mediastino anterior como no médio. A doença de Hodgkin e o linfoma difuso de células B grandes são os histotipos mais comumente diagnosticados no mediastino anterior. Os pacientes podem apresentar sintomas locais ou sintomas sistêmicos de febre, suores noturnos e perda de peso. A síndrome da veia cava superior pode constituir os sinais ou sintomas apresentados em alguns casos (Fig. 4-54).

Tumores de células germinativas podem ser observados no mediastino anterior. O teratoma constitui o tumor de células germinativas mais comum e geralmente é benigno. Os teratomas são compostos por tecidos de mais de uma camada de células germinativas. Costumam ocorrer em crianças e adultos jovens. A maioria é assintomática, porém pode causar sintomas locais. Radiograficamente, esses tumores são lobulares e bem delimitados, podendo apresentar calcificações ou estruturas semelhantes a dentes. A tomografia computadorizada (TC) evidencia uma massa cística multilocular que frequentemente possui gordura. A ressecção cirúrgica é o tratamento de eleição. Seminomas ou neoplasias de células germinativas não seminomatosas também podem ocorrer no mediastino anterior. Em geral, acometem os indivíduos do sexo masculino e muitos são acompanhados por elevação nos níveis sanguíneos dos marcadores tumorais α-fetoproteína (AFP) ou gonadotrofina coriônica-β (HCG). Esses tumores são responsivos à quimioterapia, tratamento inicial que pode ser seguido de ressecção cirúrgica da doença residual. A taxa de cura para os seminomas é elevada, e os tumores de células germinativas não seminomatosos do mediastino apresentam uma taxa de sobrevivência em 5 anos de aproximadamente 50%.

Os bócios intratorácicos são mais comumente causados por extensão do bócio tireóideo cervical, que pode ser detectado com o exame cuidadoso do pescoço. Os pacientes são geralmente assintomáticos, mas podem apresentar sintomas relacionados com a compressão da traqueia ou do esôfago, como tosse, dispneia ou disfagia. A maioria desses tumores é benigna e se situam no mediastino anterossuperior. A TC demonstra uma massa lobular bem definida que pode apresentar alterações císticas ou calcificações. A ressecção cirúrgica é o tratamento de eleição.

Os higromas císticos (linfangiomas) são acúmulos anormais de vasos linfáticos que se dilatam e coletam linfa. Em geral, ocorrem no pescoço de crianças e raramente são detectados em adultos. É incomum que ocorram isoladamente no mediastino. A TC pode demonstrar cistos solitários ou múltiplos, preenchidos por líquido. Caso sejam assintomáticos, não há necessidade de removê-los. Outros tumores raros do mediastino anterior incluem adenomas de paratireoide, cistos pericárdicos e neoplasias mesenquimais, como lipomas, lipossarcomas, angiossarcomas e leiomiomas. Uma hérnia do forame de Morgagni no diafragma anterior

pode resultar em herniação do conteúdo abdominal para dentro da porção inferior do mediastino anterior.

Mediastinos medioposterior e paravertebral

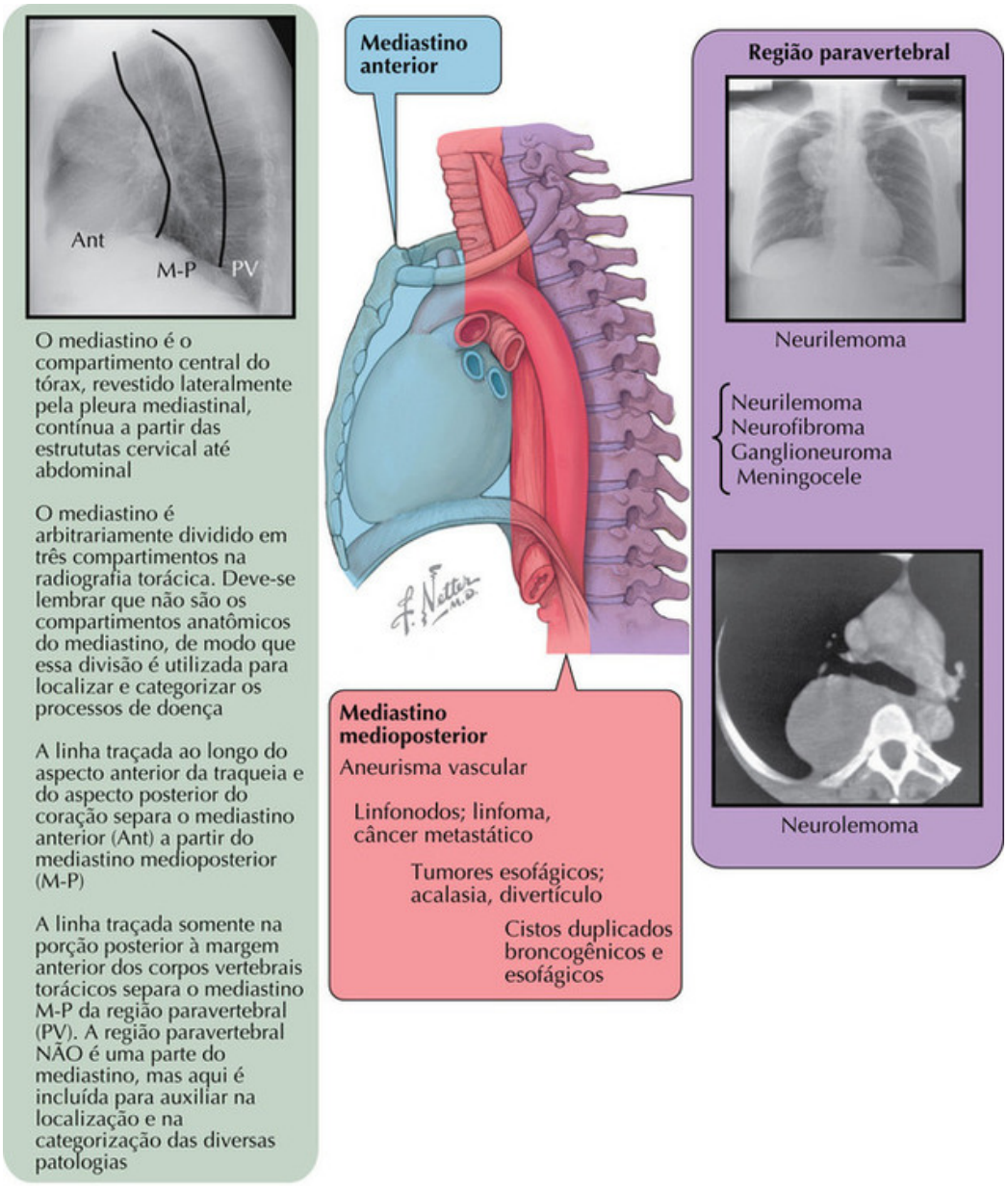


FIGURA 4-62

O mediastino medioposterior é o compartimento localizado entre os compartimentos anterior e paravertebral. O compartimento paravertebral está localizado posteriormente a uma linha imaginária desenhada de maneira imediatamente posterior às margens anteriores dos corpos das vértebras torácicas. Cerca de 10% a 15% dos tumores mediastínicos ocorrem no mediastino medioposterior. As alterações mais comuns são causadas por aumento de volume dos linfonodos devido a um linfoma, doença granulomatosa causada pela tuberculose, infecção fúngica ou condições não infecciosas como sarcoidose e silicose. Linfadenopatia metastática pode ser causada por cânceres de pulmão, rim, mama ou do trato gastrointestinal. Podem ser citadas como causas raras de linfadenopatia a doença de Castleman e a amiloidose. Sintomas podem estar ausentes ou relacionados com um processo subjacente de doença sistêmica, como febre e suores noturnos causados por um linfoma ou um processo infeccioso. Alguns pacientes podem queixar-se de disfagia causada por compressão do esôfago ou de desconforto no peito.

Cistos congênitos do intestino proximal constituem uma causa comum de lesões no mediastino médio. Eles incluem os cistos broncogênicos, cistos de duplicação esofágica e (incomumente) cistos neuroentéricos. Cistos broncogênicos são mais comuns e acredita-se que sejam causados por uma brotação anormal do intestino proximal durante seu desenvolvimento. A maioria está localizada de maneira paratraqueal ou abaixo das carinas. Esses cistos são margeados por epitélio respiratório (pseudoestratificado, colunar, ciliado). Cistos entéricos (duplicação esofágica e neuroentérico) surgem a partir da porção dorsal do intestino proximal e, em geral, estão localizados no mediastino medioposterior. Cistos entéricos são margeados por epitélio escamoso ou entérico. As paredes do cisto apresentam camadas de musculatura lisa com um plexo mioentérico. Cistos de duplicação esofágica geralmente se aderem ao esôfago. Cistos neuroentéricos podem estar associados a alterações no esôfago ou nas vértebras cervicais ou torácicas superiores, havendo uma aderência ou extensão para dentro da coluna vertebral. A maioria dos cistos entéricos é diagnosticada durante a infância. Radiograficamente, esses cistos são massas esféricas bem delimitadas. À tomografia computadorizada (TC), eles podem ser uniloculares, homogêneos e sem realce.

Cistos assintomáticos podem ser observados, porém sua chance ou taxa de crescimento é incerta. Cistos grandes podem comprimir as vias aéreas e levar a um quadro de pneumonia ou disfagia com compressão esofágica. O tratamento de eleição para pacientes com cistos sintomáticos é a ressecção cirúrgica. Cistos não removidos raramente se tornam lesões malignas.

Distúrbios esofágicos como acalasia, tumores benignos, divertículos e carcinoma são causas comuns de lesões mediastínicas medioposteriores. A hérnia de hiato é bastante comum e se apresenta como uma massa na porção inferior do mediastino medioposterior, geralmente observada como uma massa retrocardíaca durante uma radiografia torácica de rotina. Radiografias com uso de contraste de bário e a endoscopia geralmente são diagnósticas.

Lesões vasculares podem apresentar-se como uma massa no mediastino medioposterior e sempre devem ser consideradas antes da realização de uma biópsia. Um aneurisma na aorta torácica é a lesão mais comum dentre essas, porém um aneurisma de artéria pulmonar e hemangiomas mediastínicos são ocasionalmente detectados. Em geral, avaliações torácicas por meio de TC contrastada são diagnósticas para um aneurisma vascular e, provavelmente, demonstram a natureza vascular dos hemangiomas.

Em geral, tumores do compartimento paravertebral são causados por neoplasias neurogênicas. Tumores neurogênicos respondem por 20% dos tumores mediastínicos nos adultos e por 40% dos tumores mediastínicos pediátricos. A maioria desses tumores é benigna nos adultos, porém 50% dos tumores neurogênicos nas crianças são malignos. Os schwannomas (também denominados *neurilemomas*) e os neurofibromas são as neoplasias neurogênicas mais comuns. Mais de 90% são benignos, e um pequeno percentual é múltiplo. Eles apresentam um crescimento lento e surgem a partir de uma raiz nervosa na medula espinal. Em geral, os neurofibromas ocorrem nos indivíduos que apresentam a doença de von Recklinghausen (neurofibromatose). Eles podem apresentar tumores múltiplos, e a transformação maligna é mais comum nessa doença. Esses tumores são mais comumente assintomáticos e são detectados de modo acidental. Ocasionalmente, podem gerar uma dor que leva à descoberta do tumor. A forma maligna desses tumores neurogênicos é classificada como uma neoplasia maligna de bainha de nervo periférico. Radiograficamente, os

schwannomas e os neurofibromas apresentam-se como massas paravertebrais bem delimitadas, esféricas ou lobulares. Em geral, são pequenos e alcançam uma a duas vértebras, mas podem crescer e assumir tamanhos grandes. Eles podem causar erosão da costela ou do corpo vertebral, e 10% crescem através dos forames intervertebrais ou os alargam, expandindo-se para ambos os lados, de modo a apresentar um formato de "haltere". Por essa razão, a ressonância magnética da coluna vertebral é indicada antes da ressecção cirúrgica. A cirurgia é o tratamento de eleição.

Os ganglioneuromas são neoplasias benignas com origem nos gânglios simpáticos que ocorrem tipicamente em crianças mais velhas ou adultos jovens. Eles podem ser assintomáticos ou sintomáticos, devido a efeitos locais do tumor. São massas paravertebrais oblongas bem delimitadas que, em geral, se expandem por três a cinco vértebras. Os ganglioneuroblastomas e os neuroblastomas são neoplasias malignas dos gânglios simpáticos que ocorrem em crianças jovens.

Os feocromocitomas ou paragangliomas são neoplasias raras com origem no tecido paraganglionar que raramente ocorrem no mediastino, apresentando-se adjacentemente às artérias aorta ou pulmonar. Entretanto, podem apresentar-se no mediastino posterior. Uma meningocele torácica lateral é incomum e pode ser múltipla. Avaliações radiográficas demonstraram as estruturas císticas típicas nos locais dos forames paravertebrais. Lesões assintomáticas não requerem tratamento.

Metástases pulmonares

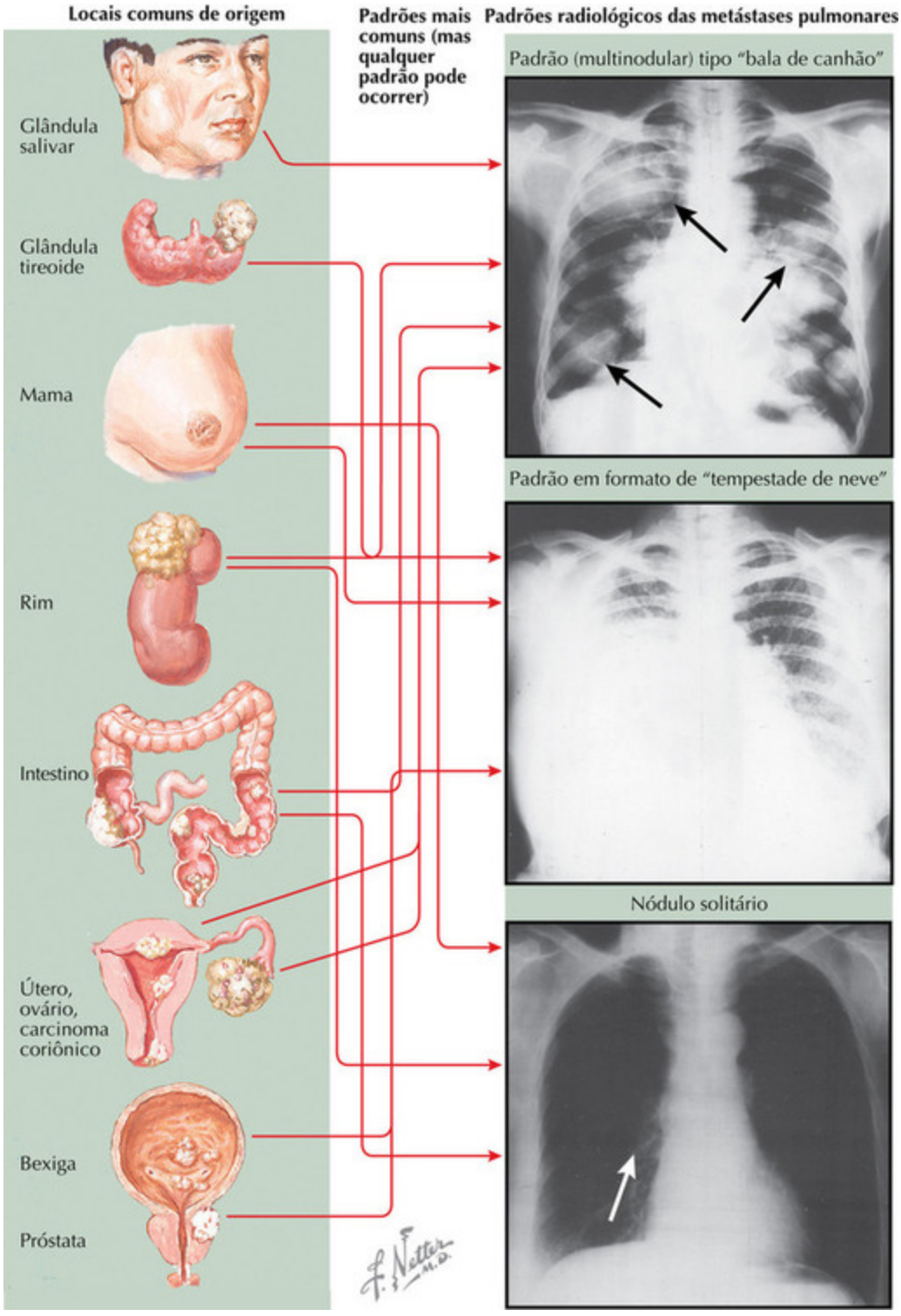


FIGURA 4-63

A metástase pulmonar ocorre entre um terço e metade de todos os pacientes que apresentam uma malignidade que não é primária do pulmão

no momento da morte, com base em dados de autópsias. As malignidades primárias com a maior tendência de realizar metástase para o pulmão são as de mama, pulmão, melanoma, osteossarcoma, coriocarcinoma e tumores de células germinativas. A maioria das metástases pulmonares é causada por malignidades comuns, como carcinomas mamários, colorretais, prostáticos e de células renais. Estudos recentes demonstraram um grande número de células tumorais circulantes em diversos cânceres primários. Acredita-se que elas se alojam nos pequenos vasos pulmonares, proliferam-se e, por último, formam nódulos. Nódulos pulmonares múltiplos constituem a manifestação mais comum de metástase pulmonar. Frequentemente, eles são esféricos e variam de tamanho. É mais provável que nódulos múltiplos com diâmetro superior a 1cm sejam malignos. Lesões maiores ou em formato de “balas de canhão” apresentam-se como manifestações clássicas. Aproximadamente 90% dos indivíduos com metástase pulmonar possuem ou possuíam uma malignidade primária conhecida. Metástases pulmonares solitárias podem ocorrer e, em geral, devem ser tratadas como possível novo câncer primário de pulmão caso não sejam detectados outros sítios metastáticos e caso uma doença benigna não possa ser confirmada. A ressecção cirúrgica é o tratamento de eleição em indivíduos que se enquadram nos critérios médicos.

Ocorre cavitação dos nódulos metastáticos em 5% ou menos dos casos, e a maioria está comumente associada ao carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, esôfago e cérvix. Sarcomas, especialmente o osteossarcoma, produzem cavitações. A cavitação também tem sido observada em adenocarcinomas de origem colorretal e nos carcinomas de células de transição da bexiga. Pneumotórax ocorre em metástases pulmonares cavitárias na região subpleural por causa da ruptura para o interior do espaço pleural. O osteossarcoma é a malignidade metastática que mais comumente causa pneumotórax espontâneo. Um pneumotórax espontâneo em um paciente com histórico de sarcoma deve levantar a questão acerca de uma metástase pulmonar oculta. Calcificação dos nódulos, embora, em geral, seja considerado um sinal de benignidade, tem sido observada no condrossarcoma e no osteossarcoma metastático e raramente a partir de outros sítios anatômicos primários.

A consolidação das vias aéreas é mais frequentemente observada nos adenocarcinomas com origem gastrointestinal. O adenocarcinoma pode

disseminar-se ao longo das estruturas alveolares intactas (crescimento lepídico) e formar consolidações com broncogramas aéreos ou extensas áreas de opacidade com aspecto de vidro fosco. Algumas vezes, esse padrão pode ser confundido com câncer de pulmão, com origem nas células bronquioloalveolares.

Metástases pulmonares por via linfática estão mais comumente associadas a adenocarcinomas. Acredita-se que sejam causadas por disseminação hematógena do tumor para a periferia do pulmão e disseminação linfática subsequente através do hilo. Por meio desse mecanismo, a metástase é mais comumente bilateral. Alguns casos podem desenvolver-se devido ao acometimento por um tumor hilar com disseminação centrífuga e culminam em casos de disseminação linfática unilateral. As malignidades primárias que costumam apresentar metástase linfática são as de pulmão, mama e trato gastrointestinal, especialmente do estômago. A radiografia torácica pode revelar aumento de um padrão intersticial pronunciado ou demonstrar um padrão em raios de sol irradiando-se a partir da região hilar. Uma tomografia computadorizada de alta resolução é mais sensível na detecção de doença linfática do que a radiografia torácica. Os achados característicos compreendem o espessamento do septo interlobular com aspecto em contas com ou sem formações poligonais. A observação de espessamento no interstício subpleural também é uma ocorrência frequente.

Em geral, os pacientes apresentarão dispneia com ou sem tosse associada. A radiografia torácica pode estar normal. A broncoscopia com lavado broncoalveolar e a biópsia transbroncoscópica geralmente resultarão em uma alta taxa de aquisição do diagnóstico. Em geral, o prognóstico do carcinoma com disseminação linfática é ruim, a menos que o paciente possua um tumor quimiorresponsivo, como o câncer de mama, um linfoma ou o coriocarcinoma.

OceanofPDF.com

Visão geral sobre a pneumonia

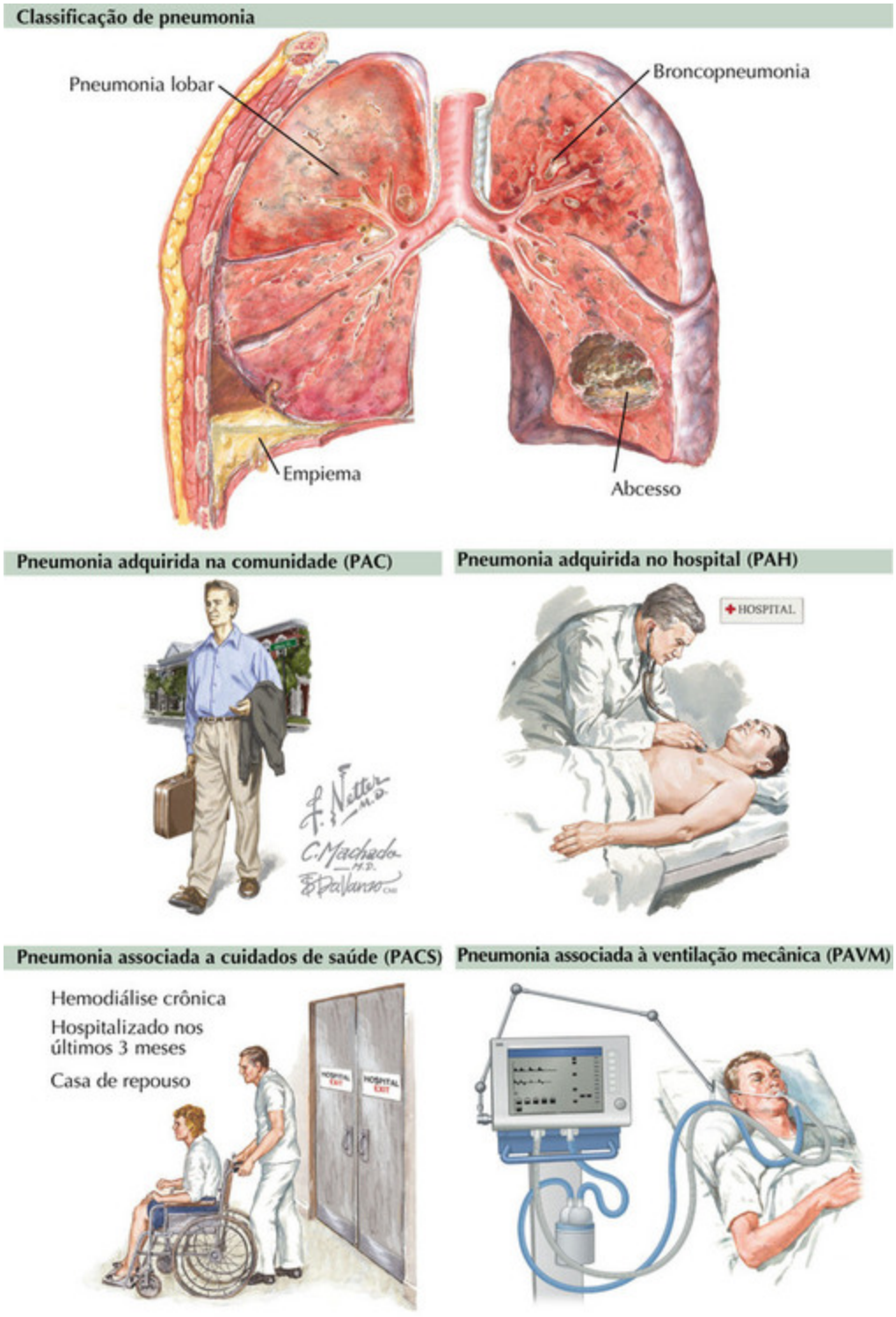


FIGURA 4-64

A infecção do trato respiratório inferior pode envolver as vias aéreas, o parênquima pulmonar ou o espaço pleural. A pneumonia é uma infecção

das unidades do pulmão que realizam as trocas gasosas, sendo mais comumente causada por bactérias. Entretanto, pode, ocasionalmente, ser causada por vírus, fungos, parasitas ou outros agentes infecciosos. Nos indivíduos imunocompetentes, a pneumonia é caracterizada pelo preenchimento ativo do espaço alveolar por células inflamatórias e líquido. Caso a infecção alveolar envolva um lobo anatômico do pulmão por inteiro, é denominada *pneumonia lobar*, e alguns episódios podem levar ao desenvolvimento de uma doença multilobar e a manifestações clínicas mais severas. Quando as alterações alveolares ocorrem sob distribuição desigual e adjacente aos brônquios sem o preenchimento de um lobo por completo, a doença é denominada *broncopneumonia*.

Com base na apresentação clínica, as pneumonias também têm sido classificadas como típicas ou atípicas. A síndrome da pneumonia típica é caracterizada pelo início repentino de febre, calafrios, dor pleurítica no peito e tosse produtiva, esperada apenas se o paciente possuir um sistema de resposta imunitária intacta e se a infecção for causada por um patógeno bacteriano, como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, bastonetes aeróbicos Gram-negativos ou bactérias anaeróbicas. Caso o paciente seja infectado por um desses organismos, mas tiver uma resposta imunitária comprometida, os sintomas clássicos da pneumonia podem estar ausentes, como ocorre em pacientes idosos e debilitados. A síndrome da pneumonia atípica, caracterizada por sintomas prévios de comprometimento das vias respiratórias superiores, febre sem calafrios, tosse não produtiva, dor de cabeça, mialgias e leucocitose discreta, costuma resultar da infecção por vírus, bactérias *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, bactérias do gênero *Legionella* e outros agentes infecciosos incomuns (como os da psitacose e da febre Q). Na prática clínica, frequentemente é difícil utilizar características clínicas para predizer a causa microbiana da pneumonia.

Quando uma infecção do parênquima pulmonar leva à destruição do tecido pulmonar, pode causar necrose e formação e cavitações, e esse tipo de infecção é denominado abcesso pulmonar. Essas infecções geralmente resultam da inalação de um patógeno altamente virulento para o interior do pulmão na ausência de mecanismos de limpeza efetivos. Os agentes etiológicos incluem *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *Escherichia coli* e

Pseudomonas aeruginosa. Empiema é uma infecção do espaço pleural caracterizada pela presença de material purulento visto a olho nu, geralmente causada pela extensão de uma infecção do parênquima exterior ao pulmão. Empiema é causado por bastonetes Gram-negativos anaeróbicos, por *S. aureus* e, ocasionalmente, pela tuberculose (TB).

Outro sistema de classificação que se aplica à pneumonia está relacionado com o local de origem da infecção. Quando a infecção ocorre em pacientes que estão vivendo em uma comunidade, é denominada pneumonia *adquirida na comunidade* (PAC), embora seja chamada de *pneumonia nosocomial* ou de *pneumonia adquirida no hospital* (PAH) se surgir em pacientes que já estão em ambiente hospitalar. Quando a PAH se desenvolve em um paciente que tem estado sob ventilação mecânica por pelo menos 48 horas, é denominada *pneumonia associada à ventilação mecânica* (PAVM). A diferenciação entre a PAC e a PAH está se tornando cada vez mais difícil, devido à complexidade dos pacientes que residem fora do hospital. Quando uma pneumonia se desenvolve em pacientes provenientes de uma casa de repouso, em pacientes que estão sendo submetidos a hemodiálise crônica e naqueles admitidos em hospital nos últimos 3 meses, é denominada *pneumonia associada a cuidados de saúde* (PACS). Por causa de seu contato com o meio ambiente de cuidados de saúde, esses pacientes podem já estar colonizados por micro-organismos multirresistentes a drogas quando chegam ao hospital. Com isso, a relação entre a bacteriologia e o local de origem da infecção é um reflexo de diversos fatores, incluindo doenças de comorbidade presentes no paciente, o estado de suas defesas como hospedeiro e sua exposição ambiental a patógenos específicos.

Pacientes que desenvolvem pneumonia enquanto estão recebendo tratamento imunossupressor ou que possuem um sistema imunitário anormal são caracterizados como *hospedeiros comprometidos*, e as possibilidades infecciosas variam de acordo com a localização do defeito imunitário. Nos últimos anos, particularmente com a utilização de tratamento imunossupressor para diversas condições de doença, com a emergência da AIDS e com o aumento do número de pessoas idosas institucionalizadas, TB, infecções fúngicas e parasitárias do pulmão reemergiram como infecções importantes.

Pneumonia pneumocócica

Causa

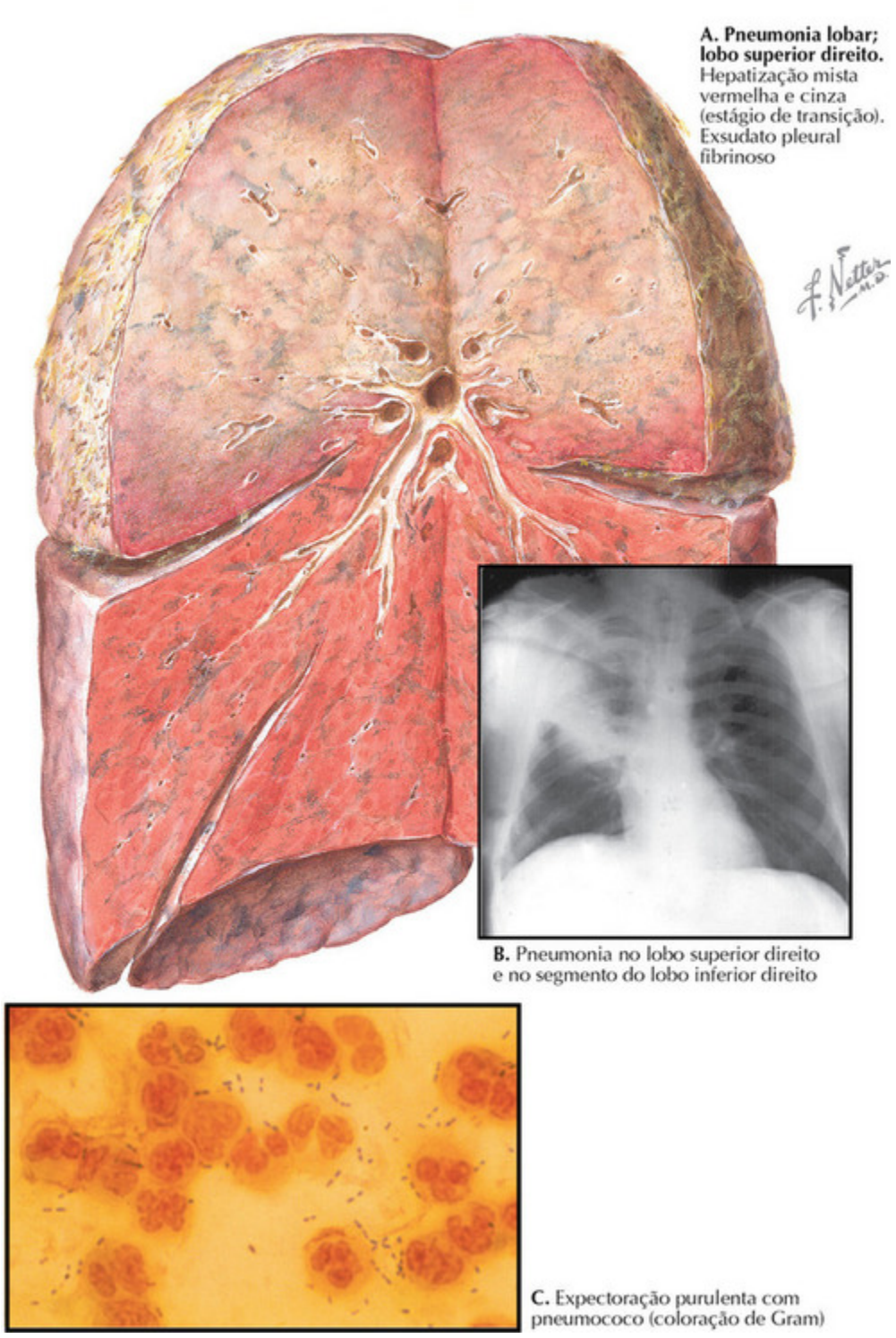


FIGURA 4-65

Streptococcus pneumoniae é o patógeno mais comum da pneumonia adquirida na comunidade (PAC) em todas as populações de pacientes,

incluindo aquelas sem uma causa reconhecida pelos testes diagnósticos de rotina. O organismo é um diplococo Gram-positivo em formato de lanceta que possui 84 sorotipos diferentes, cada qual com uma cápsula de polissacarídeos antigenicamente diferente. Oitenta e cinco por cento de todas as infecções causadas por um de 23 sorotipos, agora estão presentes em uma vacina. A infecção se dá mais comumente no inverno e no início da primavera, fato que pode estar relacionado com o achado de que mais de 70% dos pacientes possuem uma doença viral prévia. Pacientes sob risco incluem indivíduos idosos, pessoas com asplenia, mieloma múltiplo, insuficiência cardíaca congestiva ou alcoolismo, após *influenza* e pacientes com doença pulmonar crônica. Indivíduos com infecção por HIV apresentam pneumonia pneumocócica com bacteremia em uma frequência maior do que aqueles em populações saudáveis na mesma idade.

Patogênese e patologia

O organismo se dissemina de pessoa para pessoa, e uma colonização assintomática da orofaringe geralmente precede o desenvolvimento de uma invasão do parênquima pulmonar. A pneumonia se desenvolve quando os organismos colonizadores são inalados para dentro do pulmão, que, por sua vez, não consegue conter o inóculo inalado, frequentemente por causa de uma falha na defesa do hospedeiro ou da aquisição de uma variante particularmente virulenta, omo os sorotipos I e III. Existem fatores de virulência no pneumococo que facilitam sua invasão no pulmão. Esses incluem as proteínas de superfície A e C do pneumococo, as quais promovem sua ligação ao epitélio das vias respiratórias e interferem na defesa do hospedeiro contra a bactéria, e a pneumolisina, que promove invasão tecidual e interfere no batimento dos cílios.

A resposta inicial à infecção pneumocócica do pulmão é a formação de um edema extenso que preenche o pulmão e dissemina a infecção. Nessa fase, o pulmão se apresenta macroscopicamente roxo e está preenchido por líquido espumoso quando seccionado. Nas próximas horas, fibrina e neutrófilos adentram o espaço alveolar, e as bactérias se movem para o espaço intracelular gradualmente nas próximas 24 a 48 horas, à medida que são fagocitadas. O pulmão, então, se torna mais firme e adquire consistência semelhante à do fígado, porém com congestão capilar, e há

presença de focos de hemorragia que levam a uma coloração avermelhada e à fase de “hepatização vermelha”. À medida que o sangue vai clareando nos próximos 2 ou mais dias, uma fase de “hepatização cinzenta” se segue. Em geral, o pulmão retoma sua aparência natural no prazo de 5 a 10 dias, porém, algumas vezes, fibroblastos adentram o lobo e podem ocorrer reorganização e fibrose. Na maioria dos pacientes, a inflamação se estende inicialmente até a pleura e leva ao desenvolvimento de uma efusão parapneumônica. Entretanto, alguns pacientes podem desenvolver infecção do espaço pleural ou empiema.

Características clínicas

Um indivíduo previamente saudável que desenvolve pneumonia pneumocócica apresenta sintomas de uma “pneumonia típica”, com início repentino de febre, calafrios, dor pleurítica no peito, leucocitose com desvio à esquerda e esputo purulento (ou mesmo tingido por sangue, com aspecto “enferrujado”). Pacientes idosos com comprometimento imunitário frequentemente causado por doenças em comorbidade podem não apresentar esses sintomas clássicos e demonstrar apenas indisposição, dispneia, confusão e falha no desenvolvimento.

O padrão radiográfico clássico é uma consolidação lobar, porém também pode ocorrer broncopneumonia. Bacteremia está presente em mais de 20% dos pacientes hospitalizados com essa infecção, porém sua presença provavelmente não leva ao aumento da mortalidade, embora possa estar associada a uma resolução clínica tardia. Complicações extrapulmonares, que podem levar a uma falha na resposta ao tratamento, incluem meningite, empiema (que deve ser diferenciado de uma efusão parapneumônica complicada ou descomplicada por meio da coleta de líquido pleural), artrite, endocardite e abcessos cerebrais. Na ausência de qualquer uma dessas complicações, os pacientes geralmente demonstram melhora clínica no prazo de 24 a 48 horas do início do tratamento com uso de antibióticos adequados.

O diagnóstico de pneumonia pneumocócica pode ser confirmado por meio de resultados positivos de cultura do sangue. Outros testes diagnósticos incluem cultura do esputo e sua avaliação utilizando coloração de Gram, bem como a avaliação dos antígenos urinários. A validade da

coloração de Gram no esputo para estabelecer o diagnóstico e para orientar o tratamento é controversa, pois esse teste nem sempre é sensitivo ou específico, tendo em vista que muitos pacientes não conseguem gerar uma boa amostra para avaliação e o alcance diagnóstico da coloração de Gram, que é reduzido em pacientes que estiveram sob tratamento com uso de antibióticos. Quando uma cultura do esputo é obtida, deve ser interpretada em conjunto com os achados da coloração de Gram. Os testes de antígenos na urina para pneumococo também estão comercialmente disponíveis.

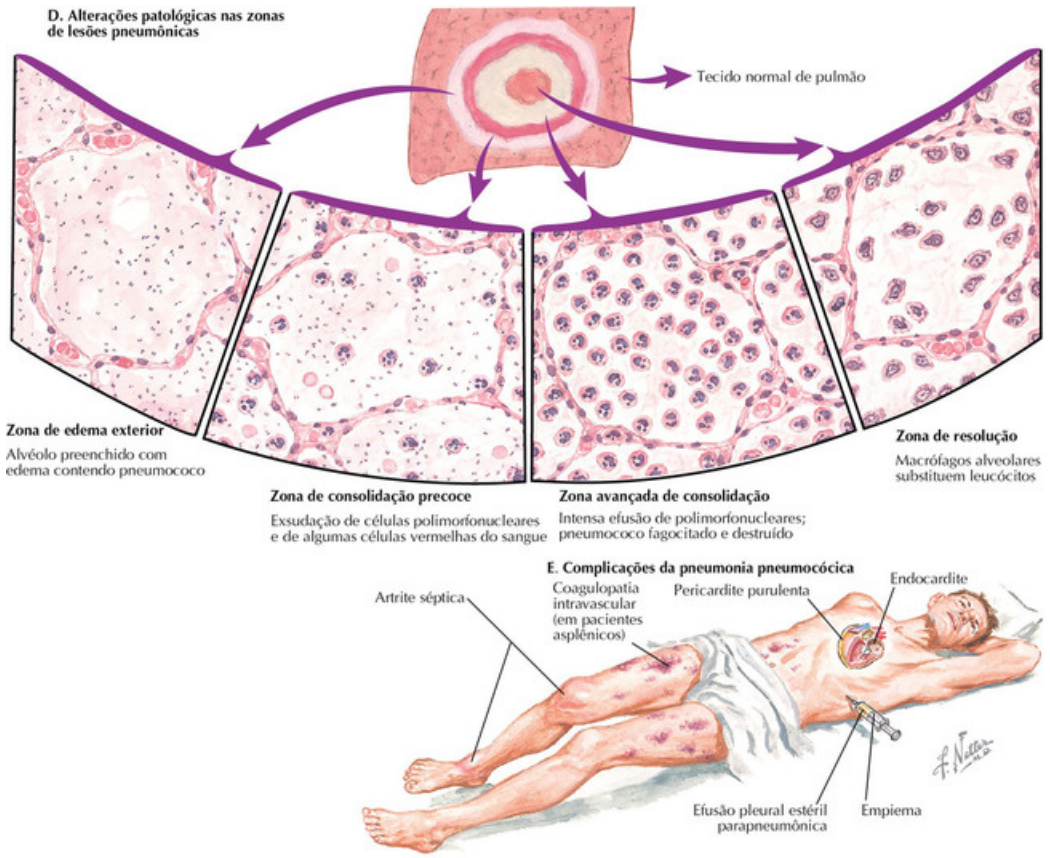


FIGURA 4-66

Tratamento

As recomendações atuais determinam tratar o paciente por, no mínimo, 5 dias, desde que o paciente não apresente febre por 48 a 72 horas e que outros sinais clínicos de pneumonia tenham sido resolvidos. A bacteremia

pneumocócica pode retardar a resposta clínica, porém não necessita, por si só, de um tratamento prolongado. Nos últimos anos, alguns pesquisadores têm mensurado os níveis séricos de pró-calcitonina, um reagente de fase aguda produzido pelo fígado em resposta a infecções bacterianas, utilizando níveis seriados para orientar a duração do tratamento. A penicilina é o medicamento de eleição, porém a resistência à penicilina tem-se tornado cada vez mais comum desde a metade dos anos 1990, observando-se algum grau de resistência em mais do que 40% desses organismos nos Estados Unidos e na Europa. Muitos desses organismos também se mostram resistentes a outros antibióticos comuns (macrolídeos, sulfametoxazol associado a trimetoprima, determinadas cefalosporinas e mesmo quinolonas). O impacto clínico da resistência em desfechos como a mortalidade é incerto, porém pode levar a um risco aumentado de óbito.

Prevenção

A vacina contra o polissacarídeo capsular pneumocócico pode prevenir pneumonia pneumocócica e é recomendada para indivíduos que estejam em risco, incluindo aqueles com mais de 65 anos, pessoas que residem em casas de repouso ou de saúde, com quadros de disfunção esplênica (esplenectomia, anemia falciforme), qualquer pessoa com uma condição médica crônica (p. ex., doença cardíaca ou pulmonar, diabetes) e aquelas que estão imunossuprimidas (tratadas com corticosteroides ou quimioterápicos). Adultos devem receber a vacina de polissacarídeo capsular 23-valente (VPP), enquanto crianças recebem um conjugado vacinal heptavalente (CVP), que é mais imunogênico.

Os benefícios da VPP têm sido confirmados em pacientes com mais de 65 anos, e sua efetividade tem sido estimada em 75%, embora varie de 65% a 84% em pacientes com doenças crônicas, incluindo diabetes, doenças coronarianas e asplenia anatômica. Sua efetividade não foi bem estabelecida nas populações imunodeficientes, como aqueles que apresentam anemia falciforme, insuficiência renal crônica, deficiência de imunoglobulina, doença de Hodgkin, linfoma, leucemia e mieloma múltiplo. Uma revacinação única é recomendada nos pacientes com 65 anos ou mais que tenham recebido a vacina inicialmente mais do que 5 anos antes e ainda não haviam completado 65 anos quando da primeira

vacinação. Caso a vacinação inicial tenha sido realizada com 65 anos ou mais, a repetição somente é indicada (após 5 anos) caso o paciente apresente asplenia anatômica ou funcional ou tenha uma das condições imunodepressoras citadas. Embora a CVP seja recomendada para crianças saudáveis e ainda não tenha demonstrado efetividade nos adultos, beneficiou adultos que vivem com crianças vacinadas, demonstrando imunidade de grupo (ou efeito “em rebanho”). Recentemente, algumas crianças que receberam a CVP heptavalente desenvolveram infecção por variantes não incluídas na vacina, gerando maior frequência de pneumonia necrosante severa, particularmente com o sorotipo III.

Pneumonia causada por patógenos atípicos

Patógenos atípicos

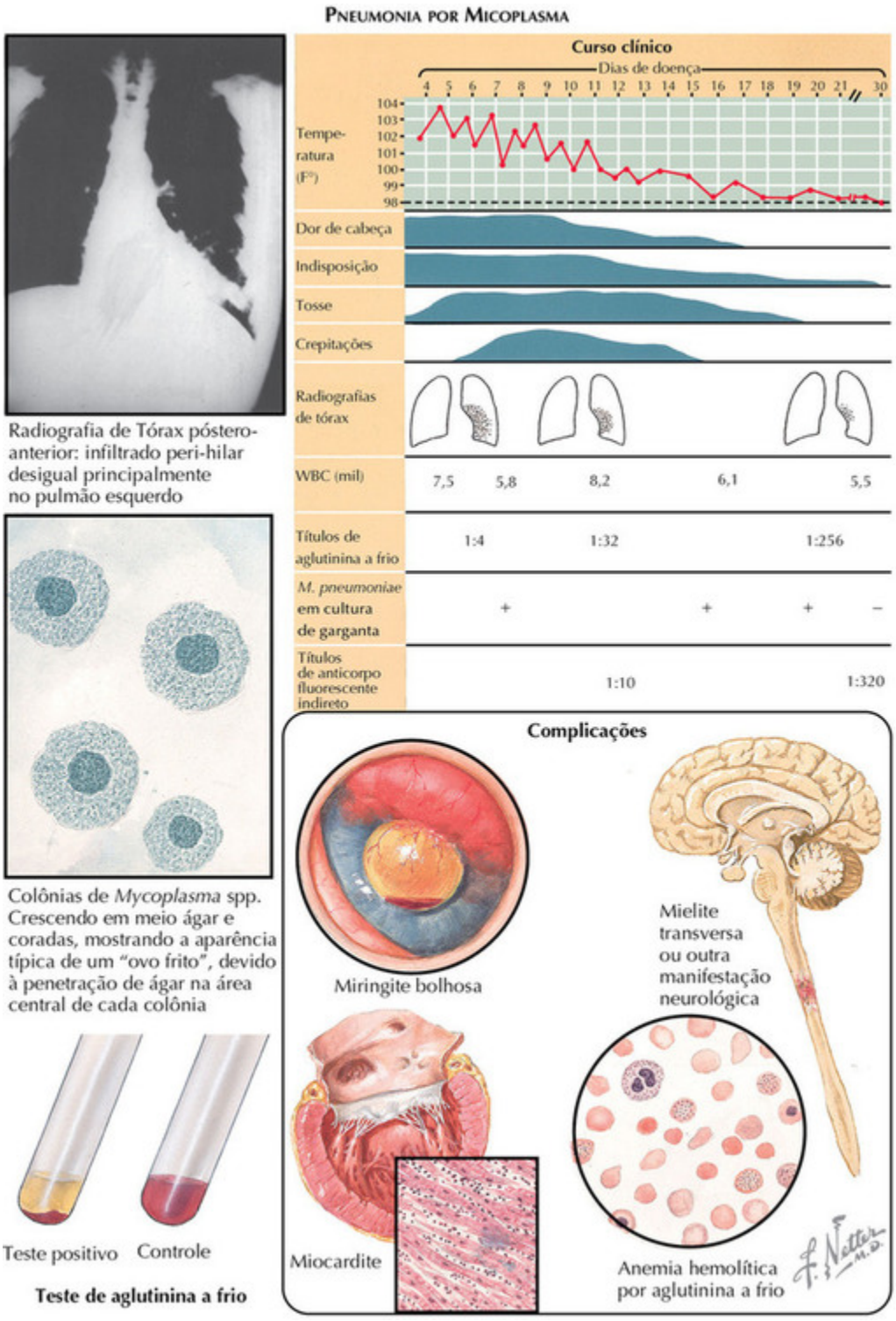


FIGURA 4-67

Originalmente, o termo atípico era utilizado para descrever as características clínicas diferentes do quadro clássico de infecção por

determinados organismos. Entretanto, atualmente, o termo é utilizado para fazer referência a um grupo de organismos que inclui *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae* e *Legionella* spp. Não se consegue erradicar adequadamente esses organismos por meio do tratamento com β-lactâmicos (penicilinas e cefalosporinas), devendo ser tratados com macrolídeos, tetraciclinas ou quinolonas. A frequência desses organismos como patógenos na pneumonia adquirida na comunidade (PAC) tem variado nos diferentes estudos, porém pode chegar até 60% dos episódios de PAC, porque servem como copatógenos em conjunto com bactérias em até 40% dos pacientes. Quando há uma infecção mista, particularmente com *C. pneumoniae* e pneumococo, ela pode levar ao desenvolvimento de um quadro mais complexo do que se um único patógeno estivesse presente. Nas formas mais severas de PAC, patógenos atípicos podem estar presentes em aproximadamente 25% dos pacientes, porém o organismo responsável pode variar ao longo do tempo. Embora se tenha acreditado que patógenos atípicos eram mais comuns nos indivíduos jovens e saudáveis, alguns dados demonstram que eles estão presentes em pacientes de todas as idades, incluindo pessoas idosas e que residem em casas de repouso.

Estudos documentando a alta frequência de patógenos atípicos tiveram seu diagnóstico realizado por meio de testes sorológicos, os quais podem não ser acurados e específicos como a cultura e a identificação antigênica. A importância dos patógenos atípicos também foi sugerida por vários estudos em pacientes internados, incluindo aqueles com pneumonia pneumocócica que apresentam bacteremia, demonstrando uma melhora na taxa de mortalidade devido ao tratamento que inclui macrolídeos ou quinolonas, agentes que devem ser ativos contra esses organismos.

Pneumonia por micoplasma

M. pneumoniae é um organismo que lembra bastante uma bactéria, apresenta ausência de parede celular e é envolvido por uma membrana com três camadas (Fig. 4-67).

A maioria das infecções respiratórias causadas por *M. pneumoniae* é de pouca importância e ocorre como alterações no trato respiratório superior ou bronquite. Apesar de a pneumonia ocorrer em apenas 3% a 10% de todas

as infecções por *Mycoplasma*, esse organismo ainda constitui uma causa comum de pneumonia, havendo um aumento discreto em sua frequência no outono e no inverno. Todas as faixas etárias são acometidas e, embora seja comum nos indivíduos com menos de 20 anos, já foi observada em adultos mais velhos.

A infecção respiratória ocorre após o organismo ser inalado e, então, se liga ao epitélio das vias aéreas por meio de receptores do ácido neuramínico. Em seguida, há uma resposta inflamatória com neutrófilos, linfócitos e macrófagos, em conjunto com a formação de anticorpos da classe IgM e, posteriormente, IgG. Algumas das pneumonias observadas podem ser mediadas pela resposta do hospedeiro ao organismo, e não geradas por lesão tecidual direta causada pelo organismo. Mais de 40% dos indivíduos infectados possuem imunocomplexos circulantes.

Quando a pneumonia está presente, geralmente se caracteriza por tosse seca, febre, calafrios, dor de cabeça e indisposição após um período de incubação de 2 a 3 semanas. Radiografias torácicas demonstram infiltrados intersticiais que, em geral, são unilaterais e localizados no lobo inferior, porém podem ser bilaterais e multilobares, apesar de o paciente geralmente não aparentar estar tão doente quanto a imagem radiográfica sugere. Raramente, pacientes apresentam doença severa com insuficiência respiratória ou pneumonia necrosante, porém a maioria dos casos é resolvida em 7 a 10 dias, sem maiores complicações. Muitos pacientes também apresentam manifestações extrapulmonares como sintomas no trato respiratório superior (presente em até 50% de todos os casos), incluindo garganta inflamada e dor de ouvido (com meningite hemorrágica ou bolhosa). Observam-se efusões pleurais em até 20% dos pacientes, apesar de ocorrerem em volume discreto. Outras manifestações incluem doenças neurológicas como meningoencefalite, meningite, mielite transversa e paralisia dos nervos cranianos. O achado extrapulmonar mais comum é a existência de autoanticorpos do tipo IgM, que se direcionam contra o antígeno I nos glóbulos vermelhos e causam aglutinação a frio dos eritrócitos. Embora até 75% dos pacientes apresentem esse anticorpo e um resultado positivo no teste de Coombs, a ocorrência de anemia hemolítica autoimune significativa é incomum.

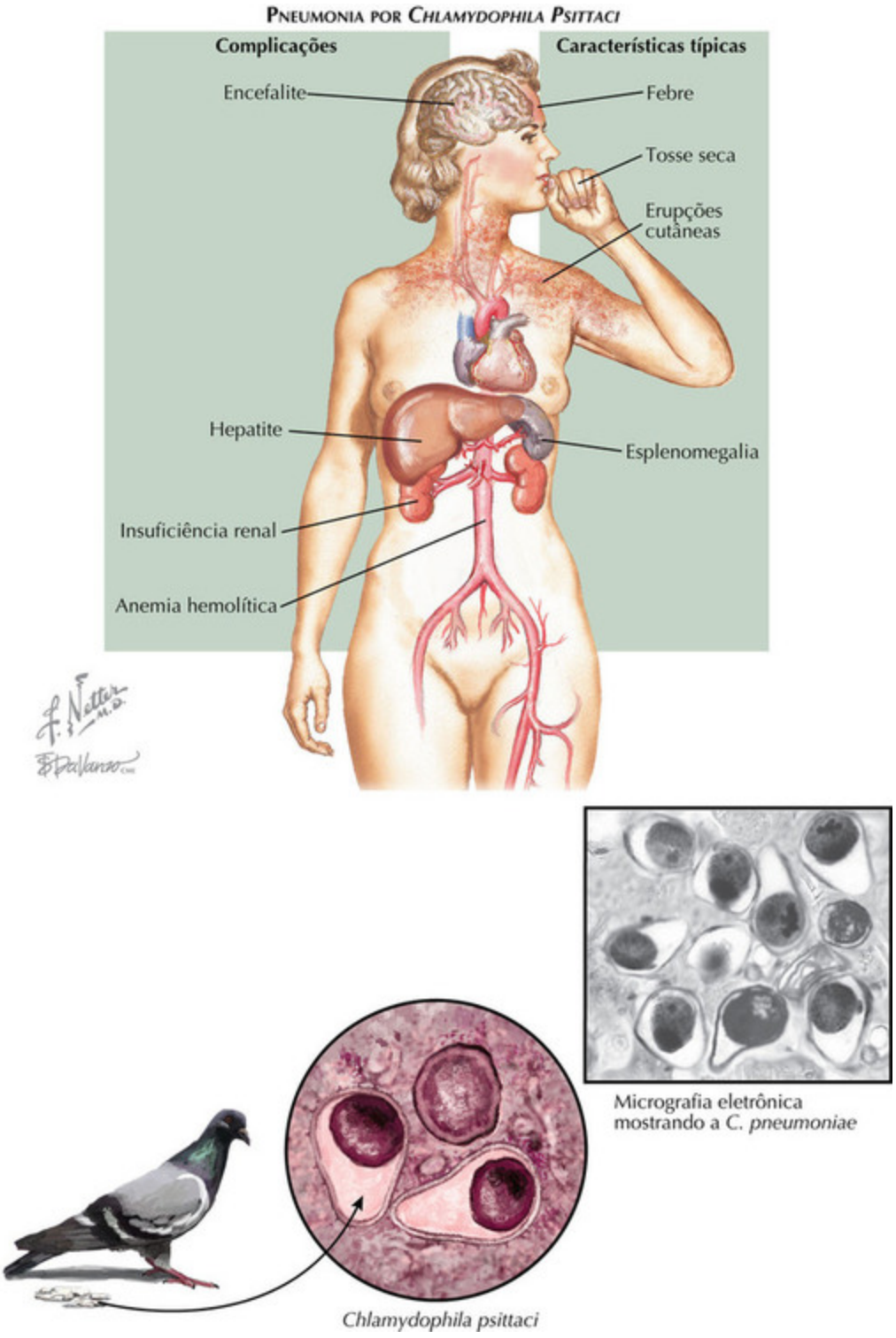


FIGURA 4-68

Outras complicações sistêmicas incluem miocardite, pericardite, hepatite, gastroenterite, eritema multiforme, artralgias, pancreatite, linfadenopatia

generalizada e glomerulonefrite. As manifestações extrapulmonares podem seguir os sintomas respiratórios ao longo de 3 semanas.

O diagnóstico é sugerido por meio da observação do quadro clínico e de imagem radiográfica compatível com um paciente com pneumonia e, possivelmente, também através de achados extrapulmonares. A confirmação pode ser feita por meio do isolamento do organismo em cultura a partir de secreções provenientes do trato respiratório. O diagnóstico sorológico é realizado por meio da observação de um aumento em quatro vezes nos níveis de anticorpos específicos direcionados contra *M. pneumoniae* ao teste de fixação do complemento. Apesar disso, um único título de 1:64 é sugestivo de infecção. O diagnóstico também é sugerido por um título de 1:64 durante uma aglutinação a frio. A verificação dos níveis de anticorpos da classe IgM também tem sido utilizada para se definir a infecção. Além disso, por meio dessa última metodologia, alguns pesquisadores têm verificado que *M. pneumoniae* pode ser um copatógeno em conjunto com agentes bacterianos em pacientes com PAC. Após o diagnóstico ter sido realizado, o tratamento é administrado por 10 a 14 dias com macrolídeos, quinolonas ou tetraciclinas, os quais podem reduzir a duração e a gravidade da doença. Em geral, a resolução dos achados radiográficos é rápida, de forma semelhante ao que acontece com *Chlamydophila* spp., e é mais rápida do que com a *Legionella* spp. ou para a pneumonia pneumocócica.

Infecções por *Chlamydophila*

Como já mencionado, *C. pneumoniae* pode ser encontrada em pacientes de todas as idades com PAC tanto como patógeno primário quanto como copatógeno, sendo relativamente comum (Fig. 4-68). As espécies de *Chlamydophila* também podem causar uma forma de pneumonia menos comum denominada psitacose, em que o paciente é infectado por *Chlamydophila psittaci*, um agente transmitido pela inalação de fezes de aves infectadas. A ave infectada não precisa estar clinicamente doente para transmitir essa doença.

Em geral, pacientes com psitacose apresentam dor de cabeça, febre alta, esplenomegalia e tosse seca, todos de início insidioso após um período de incubação de 1 a 2 semanas. Uma erupção cutânea macular semelhante

àquela observada na febre tifoide também pode ser observada em conjunto com bradicardia moderada. Outros achados extrapulmonares podem ocorrer, incluindo hepatite, encefalite, anemia hemolítica e insuficiência renal. O diagnóstico é realizado com base no histórico de contato compatível e pode ser sorologicamente confirmado. O tratamento é realizado com tetraciclina (2 a 3g ao dia), por um prazo de 14 a 21 dias.

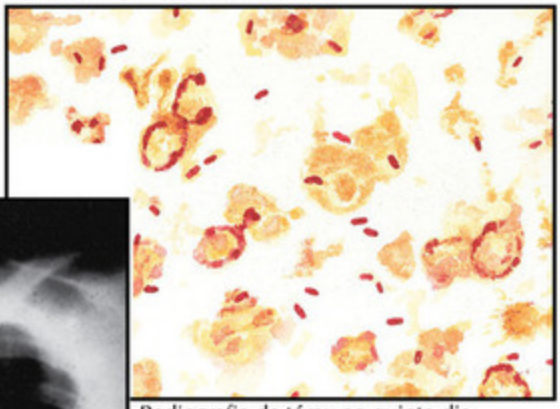
Embora *C. pneumoniae* tenha sido reconhecida como uma causa comum para PAC e poder constituir uma causa esporádica de pneumonia, também tem levado a casos epidêmicos de infecção respiratória, incluindo pneumonia em pacientes que residem em casas de saúde. A doença não apresenta características específicas, porém comumente é observada em associação com laringite e faringite. Os pacientes apresentam febre, calafrios, dor pleurítica no peito, dor de cabeça e tosse e, ocasionalmente, também insuficiência respiratória. O tratamento pode ser realizado com tetraciclina, macrolídeos de nova geração ou fluorquinolonas, porém a duração do tratamento é incerta. Entretanto, esse tipo de pneumonia tende a se resolver mais rapidamente do que outras formas de PAC, a menos que seja parte de uma infecção mista com pneumococos. Mais de 85% dos pacientes apresentam resolução completa do quadro radiográfico em 6 semanas e 100% em 12 semanas.

Legionella pneumophila

Esse bastonete Gram-negativo que se cora fracamente foi caracterizado após uma epidemia na Filadélfia em 1976. Nessa ocasião, infectou inicialmente os participantes da Convenção da Legião Americana (Fig. 4-69). A infecção pode ocorrer tanto esporadicamente quanto de forma epidêmica, e o organismo é transmitido pela formação de aerossóis a partir de uma fonte de água infectada, como, por exemplo, um equipamento de ar-condicionado, água de bebida, lagos e margens de rios, torneiras de água, saunas e chuveiros. As infecções são mais comuns no verão e no início do outono. Quando um sistema de água se torna infectado em uma instituição, podem ocorrer surtos nosocomiais, como é o caso de algumas casas de saúde e hospitais.

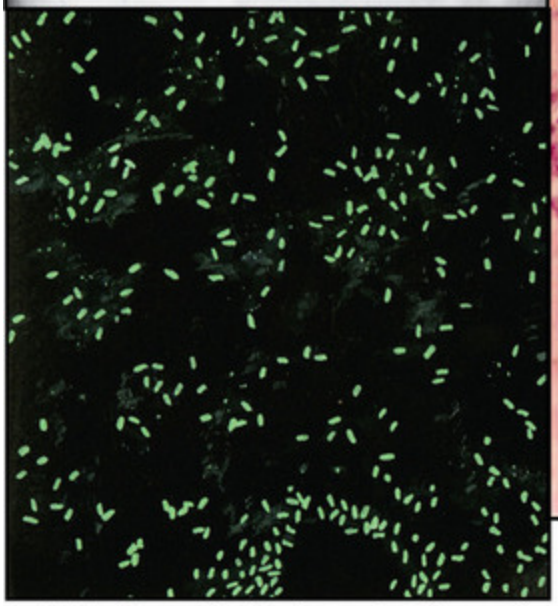
PNEUMONIA POR *LEGIONELLA*

Bacilos intracelulares e extracelulares pequenos, bruscos e pleomórficos, no pulmão de pacientes com doença dos Legionários, como demonstrado pela coloração de *Dieterle* de *impregnação* pela *prata*, *X1.500 (depois de Chandler et al.)*

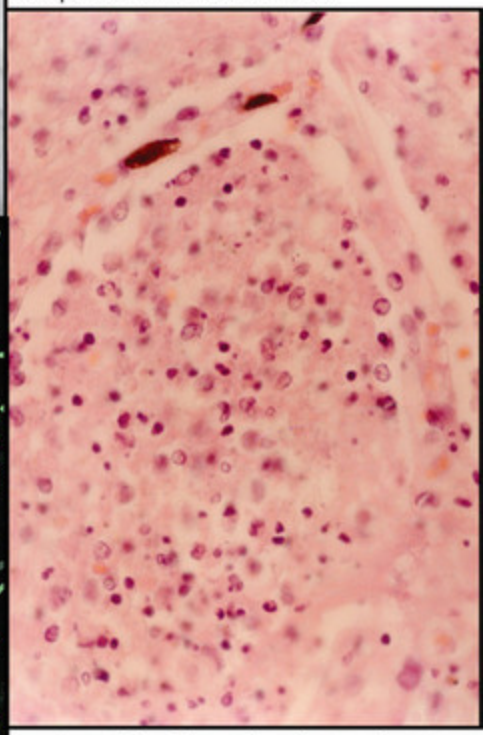




Radiografia de tórax no quinto dia de doença de um homem de 58 anos com doença dos Legionários confirmada sorologicamente. Envolve somente a consolidação do lobo pulmonar inferior esquerdo. Melhora clínica no prazo de 2 a 3 dias desde o início do tratamento com eritromicina. As alterações radiológicas não desapareceram completamente durante 2 meses



Legionella spp. Identificada por coloração específica por anticorpo fluorescente



Secção histológica de pulmão (coloração por H&E) de um caso fatal de doença dos Legionários. Presença de exsudato intra-alveolar extenso contendo muitos macrófagos grandes

FIGURA 4-69

Após o organismo entrar nos pulmões, o período de incubação é de 2 a 10 dias. Inicialmente, o organismo se acomoda no espaço intracelular dos

macrófagos alveolares e, então, se multiplica, gerando uma resposta inflamatória que envolve neutrófilos, linfócitos e anticorpos. Como uma resposta imunitária mediada por células é necessária para conter a infecção, a doença pode ocorrer em indivíduos imunocomprometidos, especialmente em pacientes hospitalizados que estão sob tratamento com corticosteroides, podendo recidivar caso não seja tratada pelo tempo necessário.

Atualmente, existem mais de 46 espécies conhecidas de *Legionella* e pelo menos 68 sorotipos, porém o sorogrupo I de *Legionella pneumophila* é o mais comumente diagnosticado, podendo ser identificado por meio de teste antigênico da urina. A outra espécie que mais comumente causa doença nos seres humanos é *Legionella micdadei*. Em sua forma esporádica, a infecção por *Legionella* spp. pode responder por 7% a 15% de todos os casos de PAC, tornando-se uma preocupação especial nos pacientes que apresentam as formas graves da doença.

A incidência variável de infecção por *Legionella* entre os pacientes internados é um reflexo da variabilidade geográfica e sazonal nas taxas de infecção, assim como da disponibilidade dos testes diagnósticos. Para os testes diagnósticos sorológicos, é preciso coletar tanto títulos agudos como convalescentes, e isso pode durar de 8 a 9 semanas. Realiza-se um diagnóstico caso a titulação de anticorpos aumente quatro vezes até uma diluição de pelo menos 1:64 ou se uma única titulação convalescente se apresentar superior a 1:128 na imunofluorescência indireta. Entretanto, esse último achado nem sempre é específico de uma infecção aguda. O organismo pode ser recuperado em cultura de secreções infectadas cultivadas em ágar extrato de levedura carvão, porém isso requer que os pacientes produzam esputo, e os resultados positivos ocorrem em 10% a 80% dos pacientes. A reação de imunofluorescência direta também pode ser utilizada para se diagnosticar o organismo em secreções infectadas. O teste antigênico urinário é o único teste mais acurado para se efetuar o diagnóstico da infecção aguda por *Legionella* spp., porém somente é específico para a infecção do sorogrupo I. Nos últimos anos, a maior parte dos casos tem sido diagnosticada por meio do teste antigênico urinário e, confiando-se na avaliação antigênica da urina, a taxa de letalidade da *Legionella* diminuiu, possivelmente refletindo o diagnóstico de uma doença menos grave do que no passado. No futuro, a reação em cadeia da

polimerase em tempo real pode estar disponível para a realização de testes nas secreções respiratórias.

Em geral, os pacientes com pneumonia por *Legionella* apresentam febre alta, calafrios, dor de cabeça, mialgias e leucocitose. Características que podem sugerir o diagnóstico incluem a presença de pneumonia precedida de diarreia e confusão mental, hiponatremia, relativa bradicardia e alterações na função hepática. Entretanto, em geral, não se observa essa síndrome clássica da *Legionella*. Os sintomas progridem rapidamente, e o paciente aparenta estar relativamente intoxicado. O paciente pode apresentar esputo purulento, dor pleurítica no peito e dispneia, porém o esputo corado utilizando a coloração de Gram geralmente demonstra células inflamatórias, mas não organismos identificáveis. A radiografia torácica não é específica e pode demonstrar broncopneumonia, doença unilateral ou bilateral, consolidação lobar ou áreas arredondadas mais densas com cavitação. Mais de 15% dos pacientes apresentam efusão pleural, porém empiema é incomum. Proteinúria é comum, e alguns pacientes desenvolvem glomerulonefrite e necrose tubular aguda. Miocardite e disfunção cerebelar foram documentadas como complicações raras da pneumonia por *Legionella*.

Quando se sugere esse diagnóstico, o tratamento deve ser realizado com macrolídeos ou quinolonas, e relatos recentes demonstram resultados excelentes com o uso de levofloxacina ou de moxifloxacina. Em geral, o tratamento com macrolídeos é realizado por 14 a 21 dias. As quinolonas demonstram eficácia em tratamentos de duração mais curta. Uma vez instituído um tratamento efetivo, o declínio da febre pode ser vagaroso, e é possível observar variações bruscas na temperatura corporal por 1 semana após o início do tratamento adequado. A resolução do quadro radiográfico é muito mais lento do que em outras formas de pneumonia causada por patógenos atípicos e inferior a 5% em hospedeiros normais, mas pode ser tão alta quanto 25% em hospedeiros imunocomprometidos.

Pneumonia por *Staphylococcus aureus*

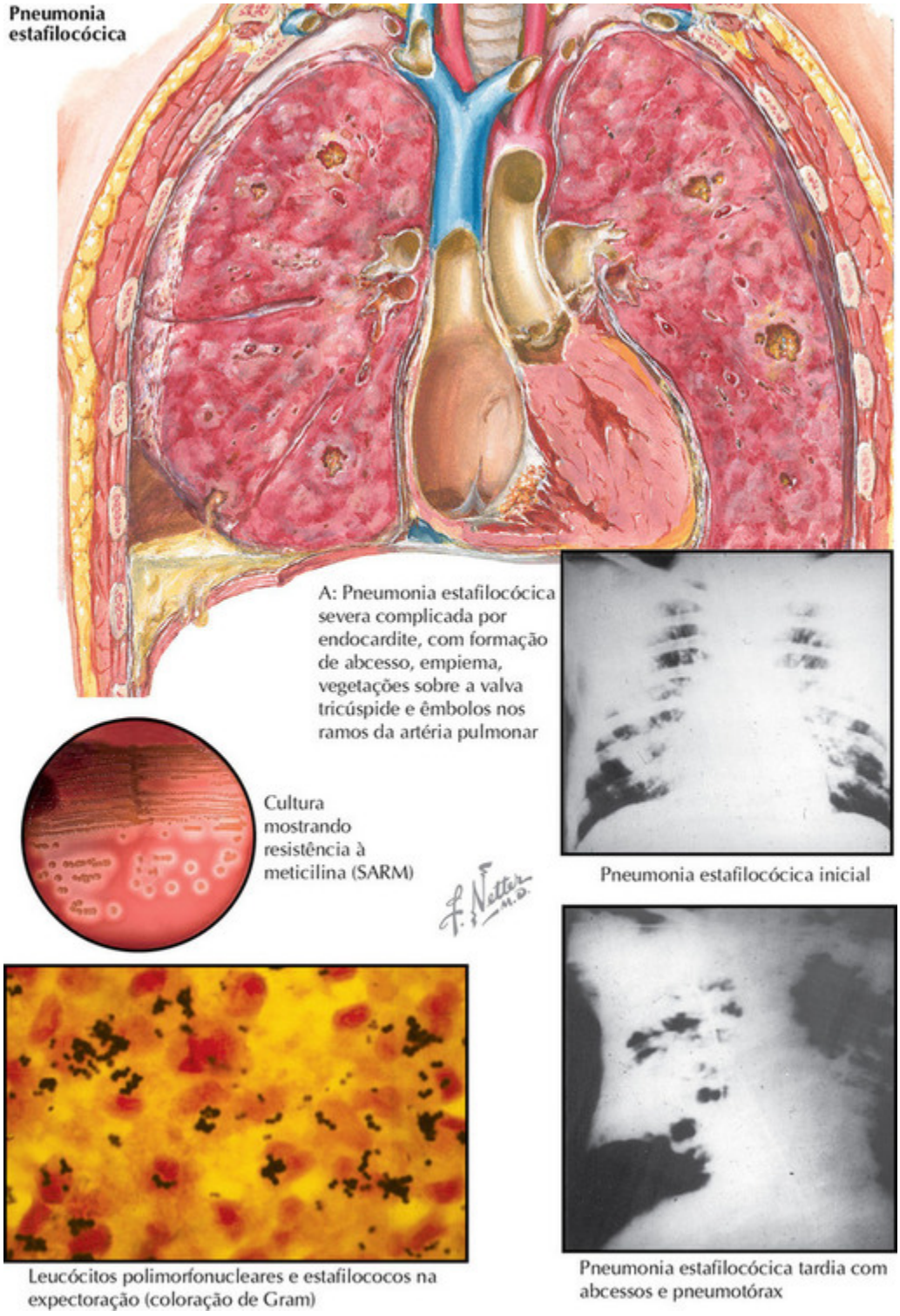


FIGURA 4-70

Staphylococcus aureus é um coco Gram-positivo necrosante que, em geral, tem a aparência de um agregado em formato de cacho de uva quando

corado nos tecidos e secreções. Ele pode levar a uma infecção em diversos locais do corpo, incluindo pulmão, podendo ser responsável por todas as formas de pneumonia, incluindo a pneumonia adquirida na comunidade (PAC), pneumonia associada a cuidados de saúde (PACS) e pneumonia nosocomial. Apesar de o organismo levar a uma infecção pulmonar profundamente arraigada, também pode disseminar-se por via hematógena a partir do pulmão para múltiplos locais ao longo do corpo. O envolvimento do pulmão pode ocorrer não somente como resultado de uma pneumonia primária, mas também secundária a uma bacteremia originada em diversos locais, inclusive pele e uma endocardite no lado direito do coração. A virulência desse organismo é promovida por sua habilidade de adquirir material exógeno a partir de outros micro-organismos (sequências de inserção, transposons e bacteriófagos) que são responsáveis pela invasão tecidual e pela aquisição de resistência a medicamentos. A PAC pode ser causada por micro-organismos sensíveis a antibióticos ou por *S. aureus* resistente à meticilina (SARM), o último sendo observado tanto na comunidade quanto em infecções hospitalares.

Epidemiologia

Em geral, o *S. aureus* não é a causa mais comum para PAC, porém tem sido tradicionalmente observado em indivíduos idosos, em pessoas com doença pulmonar crônica (fibrose cística e bronquiectasia) e como a causa da pneumonia bacteriana como complicação da *influenza*. Por muito tempo, cepas de *S. aureus* resistente à meticilina adquiridas na comunidade (SARM-AC) têm surgido primariamente em infecções de pele e tecidos moles, mas também como causa de PAC severa. A frequência de PAC causada por SARM-AC ainda é relativamente baixa, porém ocorre esporadicamente, havendo maior frequência em determinadas áreas geográficas, especialmente na temporada de *influenza*. A SARM-AC é uma doença clonal, emanada do clone USA300 de S. *aureus*, e é clínica e bacteriologicamente diferente das cepas de SARM que causam a pneumonia nosocomial. A SARM-AC pode infectar indivíduos previamente saudáveis, geralmente como complicação de uma infecção viral prévia, embora a SARM nosocomial tenda a infectar indivíduos debilitados e cronicamente doentes. Em geral, a SARM-AC é uma infecção necrosante

que pode ser mediada por diversas toxinas estafilocócicas, incluindo a toxina leucocidina de Panton-Valentine.

Características clínicas

A infecção hematógena do pulmão, que leva a uma pneumonia estafilocócica, pode ocorrer nos viciados em drogas com endocardite no lado direito do coração ou a partir de tromboflebite venosa séptica (com origem em um cateter venoso central ou em uma infecção da veia jugular). Nos pacientes com infecção pulmonar primária, a doença tende a ser severa e geralmente bilateral, multilobar, de rápida progressão e necrosante. Pacientes apresentam início repentino de quadro de febre, taquipneia e tosse com esputo purulento, podendo progredir rapidamente para choque séptico e insuficiência respiratória. A radiografia pode demonstrar efusão pleural, infiltrados cavitários, abcesso pulmonar ou pneumatoceles (uma sequela tardia da infecção). O empiema é uma complicação comum, porém complicações extrapulmonares incluem endocardite e meningite.

Tratamento

O tratamento para organismos sensíveis a antibióticos é feito com penicilina antiestafilocócica (p. ex., oxacilina ou nafcilina) ou com uma cefalosporina de primeira geração. Para a SARM, é possível administrar vancomicina, mas a linezolida pode ser um agente mais efetivo porque tem melhor penetração nos sítios respiratórios de infecção. O tratamento deve continuar por 4 a 6 semanas nas infecções que apresentam complicações, como aquelas complicadas por uma bacteremia ou pela disseminação para localizações extrapulmonares. Pode ocorrer reinfecção, com a taxa de mortalidade excedendo 30%. Como a patogênese da pneumonia por SARM-AC pode estar relacionada com a produção de toxinas bacterianas, o tratamento envolve tanto um agente antibacteriano quanto uma antitoxina (p. ex., linezolida isolada ou em combinação com vancomicina ou clindamicina).

Pneumonia por *Haemophilus influenzae*

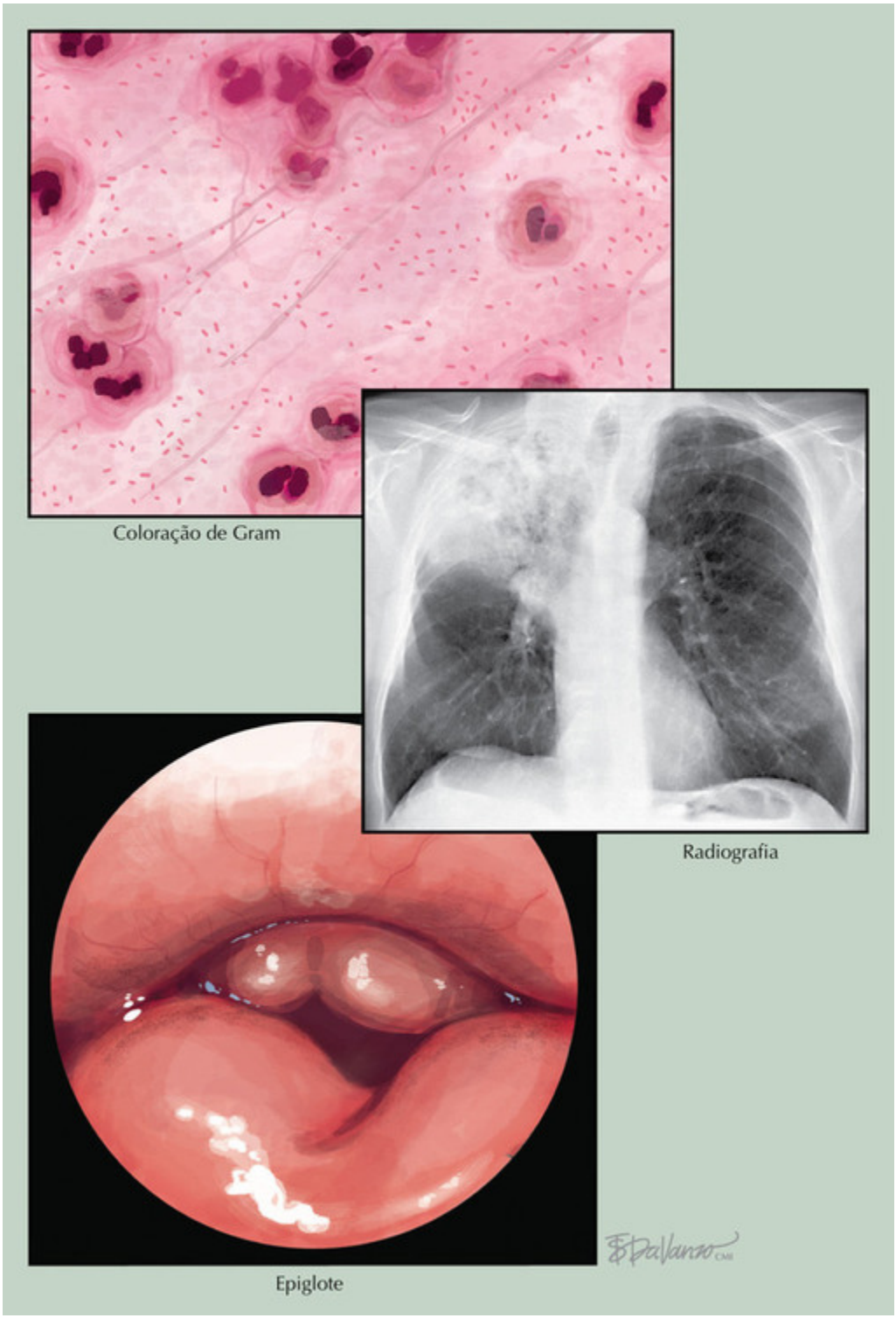


FIGURA 4-71

Esse bastonete do tipo cocobacilo Gram-negativo pode ocorrer como uma forma tipável encapsulada ou como uma forma não tipável não

encapsulada, e, em ambas as formas, podem causar pneumonia. Os organismos não tipáveis também constituem uma causa comum de bronquite e são colonizadores frequentes na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). O organismo encapsulado apresenta sete tipos, mas o tipo B responde por 95% de todas as infecções invasivas. Anticorpos IgG opsonizantes (direcionados contra o polissacarídeo PRP da cápsula e contra os antígenos de membrana) são necessários para fagocitar os organismos encapsulados e, como os organismos encapsulados requerem uma resposta mais elaborada por parte do hospedeiro do que os organismos não encapsulados, geralmente são mais virulentos. Mesmo que muitos estudos tenham demonstrado nos adultos, particularmente aqueles com DPOC, que a infecção por bactérias não encapsuladas é mais comum do que a infecção por organismos encapsulados, anticorpos opsonizantes também são necessários para controlar as bactérias não encapsuladas. Os pacientes que desenvolvem pneumonia causada por essas bactérias geralmente apresentam algum grau de comprometimento em sua resposta de defesa, podendo incluir uma disfunção tanto na resposta humoral quanto na fagocitose local. Todavia, esse organismo pode ser observado, ainda, nos pacientes que apresentam como risco único o hábito de fumar.

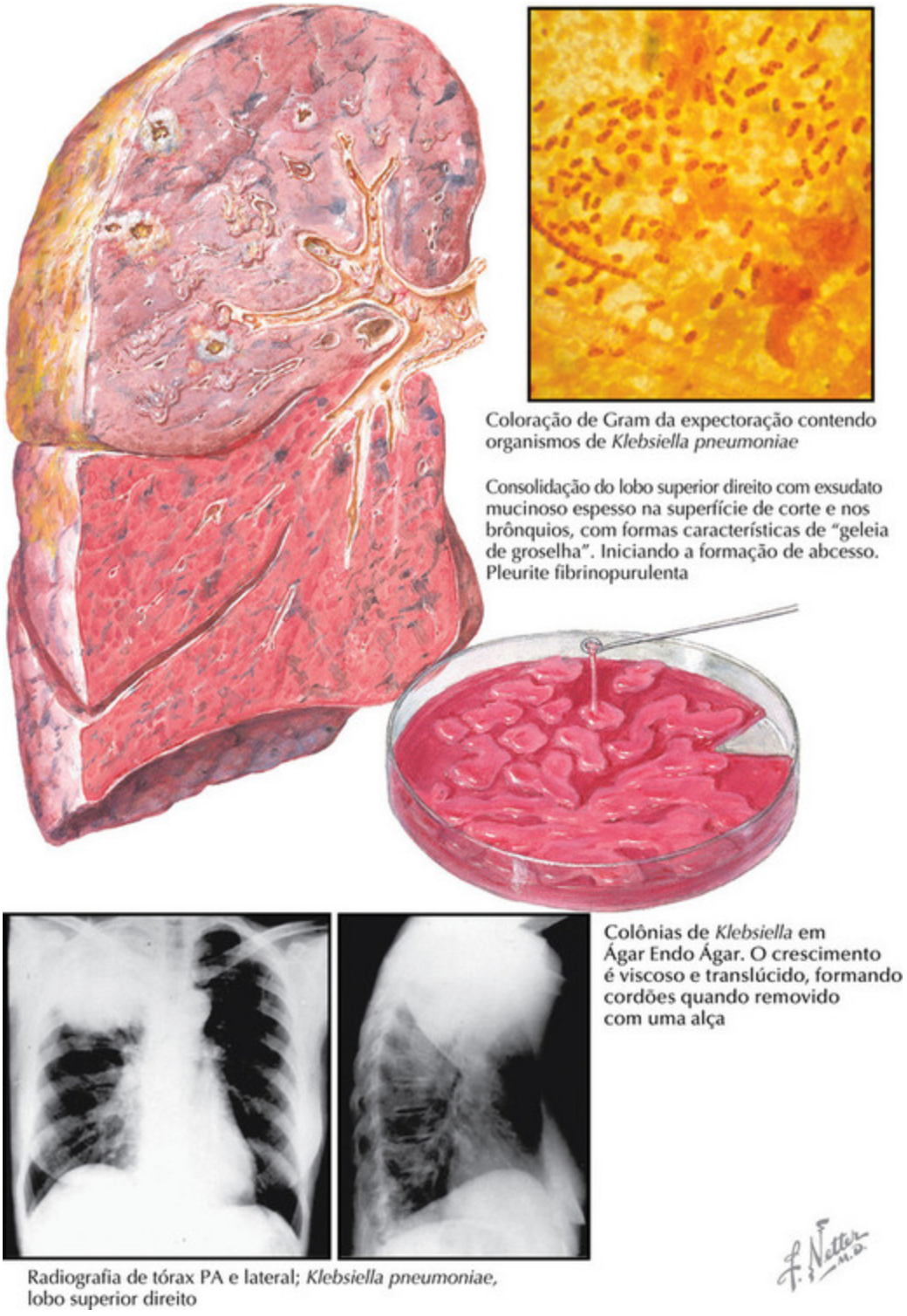
Quando a pneumonia está presente, alguns pacientes podem desenvolver bacteremia, particularmente aqueles com pneumonias segmentares, e não com broncopneumonia. Estima-se em 15% o total de casos de pneumonia segmentar, porém mais do que 70% desses pacientes possuem bacteremia. Apesar disso, somente 25% dos casos de broncopneumonia apresentam bacteremia. O organismo encapsulado do tipo B é mais comumente observado nos pacientes com pneumonia segmentar do que naqueles com broncopneumonia. Em pacientes com DPOC, a broncopneumonia é mais comum do que a pneumonia segmentar.

Pacientes com pneumonia segmentar apresentam um início repentino de febre e dor pleurítica no peito, em conjunto com irritação na garganta. Aqueles com broncopneumonia apresentam uma febre um pouco mais baixa, taquipneia e sintomas constitucionais. Broncopneumonia assimétrica multilobar é o padrão radiográfico mais comum. Reação pleural também é comum, sendo observada em mais de 50% dos pacientes com pneumonia segmentar e em aproximadamente 20% dos pacientes com broncopneumonia. Complicações podem incluir empiema, abcesso

pulmonar, meningite, artrite, pericardite, epiglotite e otite média (particularmente nas crianças).

Tradicionalmente, o tratamento tem sido feito com a administração de ampicilina, porém, atualmente, mais de 40% dos isolados de *Haemophilus influenzae* não tipáveis e mais de 50% dos organismos do tipo B são resistentes devido à produção de enzimas do tipo β-lactamase por parte das bactérias. Atualmente, antibióticos que surtem efeito são as cefalosporinas de terceira geração, combinações entre β-lactâmicos e inibidores de β-lactamase, macrolídeos de nova geração (azitromicina é mais efetiva do que a claritromicina) e fluorquinolonas. Um conjugado vicinal contra os organismos do tipo B está disponível, porém não é utilizado nos adultos com risco de pneumonia, e sim em crianças, com início aos 2 meses de idade, a fim de prevenir infecções invasivas como a meningite.

Pneumonia causada por bactérias Gram-negativas



Coloração de Gram da expectoração contendo organismos de *Klebsiella pneumoniae*

Consolidação do lobo superior direito com exsudato mucinoso espesso na superfície de corte e nos brônquios, com formas características de "geleia de groselha". Iniciando a formação de abcesso. Pleurite fibrinopurulenta

Colônias de *Klebsiella* em Ágar Endo Ágar. O crescimento é viscoso e translúcido, formando cordões quando removido com uma alça

Radiografia de tórax PA e lateral; *Klebsiella pneumoniae*, lobo superior direito

FIGURA 4-72

Bactérias Gram-negativas (BGN) entéricas constituem causas incomuns de PAC, porém têm sido relatadas em até 10% dos pacientes,

particularmente naquelas com pneumonia adquirida em comunidades (PAC) relacionadas com unidades de tratamento intensivo. As BGN entéricas que têm sido relatadas como causadoras de PAC são *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Serratia marcescens* e *Acinetobacter* spp. (que têm sido particularmente prevalentes na Ásia e nos veteranos de guerra da região do Golfo Pérsico). Com a separação dos pacientes com pneumonia associada aos cuidados de saúde (PACS) daqueles com PAC, a frequência de PAC por BGN pode ser relativamente baixa devido a muitos fatores de risco necessários para que esses organismos aloquem o paciente na categoria PACS. Riscos identificados para BGN na PAC incluem comorbidade pulmonar (em especial, doença pulmonar obstrutiva crônica, tratamento com corticosteroides e pacientes com bronquiectasia), provável aspiração, hospitalização prévia e tratamento prévio com antibióticos. Esses dois últimos fatores de risco são identificados, em geral, em pacientes com PACS. Os pacientes que residem em casas de saúde também podem apresentar-se frequentemente infectados com esses organismos, mas eles deveriam ser classificados como possuidores de PACS. Pacientes com PAC associada à BGN apresentam uma taxa de mortalidade maior do que pacientes com outras formas de PAC. Em geral, esses organismos são associados a choques sépticos e hiponatremia, e os pacientes podem apresentar malignidade subjacente, doença cardiovascular e histórico de fumante. Como discutido a seguir, as BGN são uma causa comum de pneumonia adquirida no hospital (PAH), especialmente pneumonia associada a ventilação mecânica (PAVM), respondendo pela maioria dos pacientes com um diagnóstico etiológico estabelecido. Mais detalhes sobre *P. aeruginosa* são fornecidos na seção sobre PAH.

Klebsiella pneumoniae é um bastonete Gram-negativo não encapsulado que causa tanto PAC quanto PAH, assim como abcessos pulmonares. Em geral, é adquirida por micro ou macroaspiração, a partir de uma orofaringe previamente colonizada. A imagem histológica é de áreas periféricas de edema com consolidação central. O organismo difere de outros patógenos associados à PAC devido ao fato de frequentemente levar ao desenvolvimento de uma pneumonia necrosante com infiltrados cavitários e formação de abcessos. Conhecida como pneumonia de Friedländer, nome do médico que primeiro observou essa condição, essa doença acomete

predominantemente pacientes do sexo masculino e, em geral, indivíduos de meia-idade ou mais velhos, sendo o alcoolismo a condição coexistente mais comum.

Quando a PAC é causada por *K. pneumoniae*, a condição tem início repentino, apresenta tosse produtiva, dor pleurítica, tremores e colapso cardiovascular nos pacientes que apresentam uma doença crônica subjacente. Em geral, a tosse está associada a esputo, que, frequentemente, é espesso e purulento, com sangue (refletindo a necrose), ou o esputo é fino, com aparência de groselha (chamado “geleia de groselha”). Ao exame físico, o paciente aparenta estar intoxicado, apresenta febre alta e taquicardia, além de achados de consolidação lobar. Embora não seja comum ou específico, o achado radiográfico clássico é um abaulamento da fissura do lobo superior, geralmente no lado direito, representando uma consolidação lobar com abaulamento para baixo, devido ao denso infiltrado. Abcessos pulmonares e broncopneumonia também podem ocorrer como apresentações primárias, porém os abcessos pulmonares podem complicar a pneumonia, assim como uma pericardite, uma meningite ou um empiema. A síndrome do abcesso pulmonar associado a *K. pneumonia* difere daquela observada quando há infecção por bactérias anaeróbicas. Em comparação com os abcessos associados a bactérias anaeróbicas, a condição é mais aguda, o esputo não tem cheiro pútrido, cavitações múltiplas geralmente estão presentes e diabetes subjacente é mais comum.

O diagnóstico é realizado pela visualização de bastonetes Gram-negativos na coloração de Gram e no cultivo do esputo de um paciente com fatores de risco e características clínicas compatíveis. O tratamento dura aproximadamente 10 a 14 dias, dependendo da resposta clínica, geralmente com duas drogas que são ativas contra o organismo, de modo a garantir sua eficácia e evitar uma resistência emergente durante o tratamento. Cefalosporinas de terceira geração não devem ser utilizadas como agente único, pois podem selecionar positivamente organismos resistentes com β-lactamases cromossômicas indutíveis. Medicamentos antimicrobianos efetivos incluem aminoglicosídeos, penicilina antipseudomônica ou cefalosporinas de quarta geração, aztreonam, carbapenemicos ou, algumas vezes, fluorquinolonas. Em alguns hospitais, a infecção nosocomial causada por *K. pneumoniae* produtora de carbepenemase tem sido descrita. O

tratamento dos pacientes infectados com esses organismos são desafiadores e, frequentemente, não tem êxito.

Pneumonia viral adquirida na comunidade

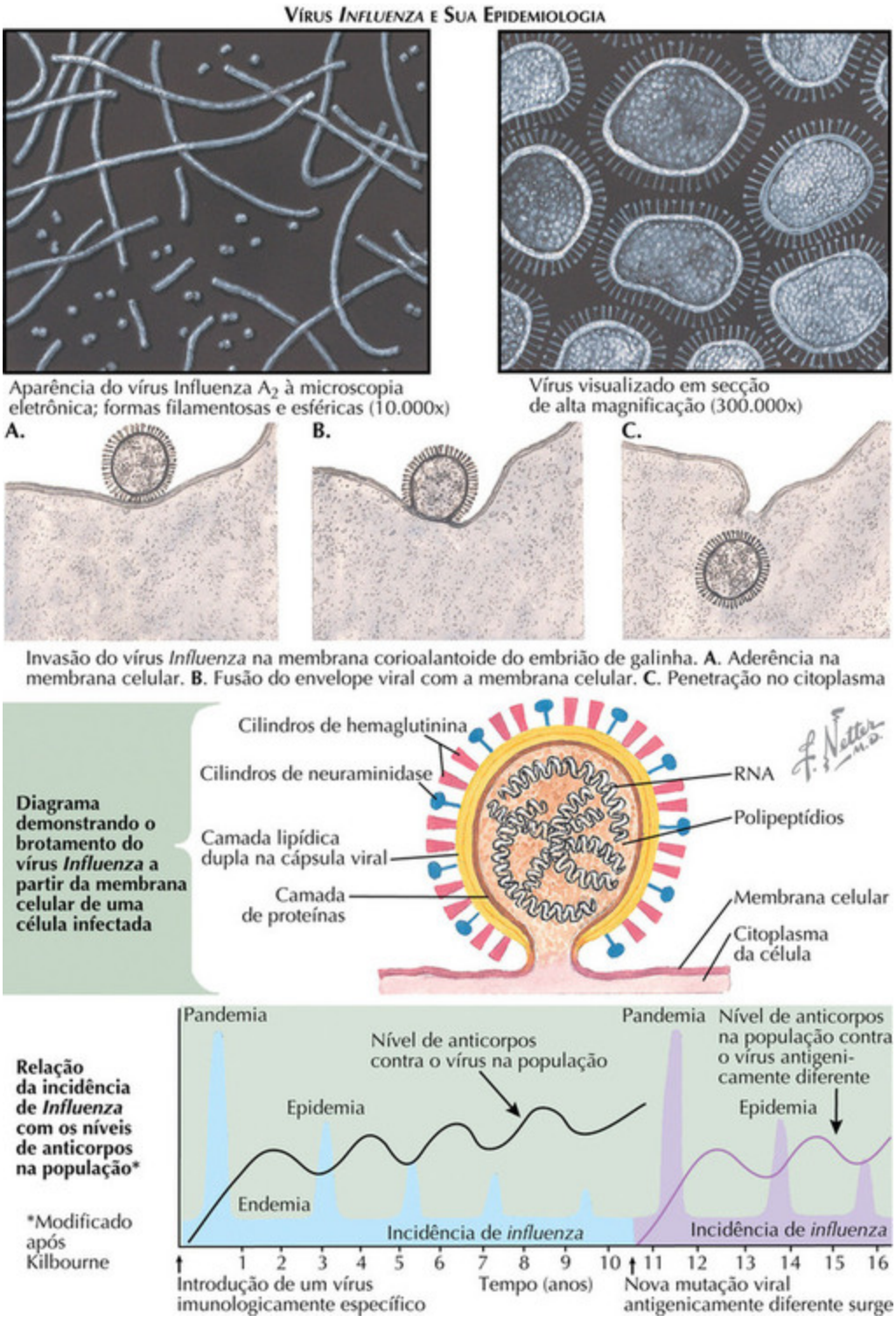


FIGURA 4-73

É difícil estimar a frequência dos vírus como causadores da pneumonia adquirida na comunidade (PAC), pois poucos pacientes realizam testes

sorológicos (titulações aguda e convalescente), alguns patógenos virais não possuem testes diagnósticos de rotina disponíveis e culturas virais de secreções do trato respiratório do início da pneumonia não são comumente coletadas ou não estão disponíveis. Na América do Norte, durante o outono e no início do inverno, deve-se levar em conta a *influenza* em todos os pacientes com PAC, pois pode conduzir a uma pneumonia primariamente viral ou a uma pneumonia secundária a uma infecção bacteriana. Um estudo cuidadoso realizado com mais de trezentos pacientes sem imunocomprometimento que apresentavam PAC verificou a presença de pneumonia viral por meio de sorologias pareadas e observou que 18% apresentavam causa viral, sendo que metade era de infecções virais puras e a outra metade de infecções mistas com pneumonias bacterianas. *Influenza* (A, mais do que a B), *parainfluenza* e adenovírus são os agentes virais mais comumente identificados.

Apesar de a *influenza* dos tipos A e B serem as causas mais comuns de pneumonia viral, é possível preveni-los em larga escala por meio de vacinação. Outros vírus também provocam formas severas de pneumonia, como evidenciado por experiências recentes com a síndrome respiratória aguda grave (SARS), que demonstrou o potencial epidêmico da disseminação pessoa a pessoa de uma infecção respiratória viral. A preocupação continuada com uma pneumonia viral epidêmica permanece com o foco atual na *influenza* aviária e no bioterrorismo baseado em agentes como os vírus Ebola e da varíola.

Agentes etiológicos virais

Influenza

Esse vírus de RNA pode ser dos tipos A, B e C, e a doença causada pelo tipo A é, em geral, mais grave. Ela é tida como a infecção respiratória a vírus mais importante em escala global ao apresentar as maiores taxas globais de morbidade e mortalidade (Figs. 4-73 e 4-74). A *influenza* B também pode causar doença severa, porém a *influenza* C causa uma doença discreta sem ocorrência sazonal. A *influenza* A possui dois antígenos glicoproteicos de superfície principais: a hemaglutinina (H, com 15 subtipos) e a neuraminidase (N, com nove subtipos), que podem variar de

ano para ano (mudança antigênica), tornando ineficiente a imunidade conquistada, ao menos parcialmente, e fazendo com que a doença apresente epidemias anualmente. Mudanças drásticas na *influenza* A podem ocorrer algumas vezes, e essa alteração antigênica pode deixar os indivíduos expostos a novos vírus contra os quais não estão imunizados. Isso leva ao desenvolvimento de pandemias em todo o planeta, com altas taxas de morbidade e mortalidade. Tanto a mudança antigênica quanto a imunidade minguante tornam essa infecção uma ameaça particular para as pessoas com alterações crônicas cardíacas ou respiratórias subjacentes, indivíduos idosos, pessoas com infecção por HIV e mulheres gestantes. O vírus tem um período de incubação de 2 a 4 dias, disseminando-se por meio de aerossóis ou por contato da mucosa com secreções infectadas. Na América do Norte, as epidemias anuais ocorrem no fim do outono e se estendem até o início da primavera, podendo ser causadas por um dos três tipos de *influenza*: A/H3N2, A/H1N1 e B. A *influenza* A pode coexistir com outras infecções virais, inclusive com o vírus sincicial respiratório (RSV) e o vírus da *parainfluenza*, especialmente nas pessoas idosas.

Varicela-Zoster

Esse vírus de DNA leva ao desenvolvimento de catapora, ou varicela, que é um exantema viral primariamente observado nas crianças. Entretanto, o vírus pode disseminar-se e levar a uma pneumonia viral nos adultos, especialmente nas mulheres gestantes (Fig. 4-75). Os adultos com varicela são mais suceptíveis ao desenvolvimento de uma doença disseminada do que as crianças. A maioria dos relatos tem demonstrado que, quando uma pneumonia por varicela complica a gestação, isso ocorre no terceiro trimestre, e, nesse momento, a infecção é mais severa e complexa do que aquelas que ocorrem mais cedo. A incidência de envolvimento pulmonar nas infecções primárias por varicela durante a gestação varia de 15% a 30%. Quando a varicela ocorre durante a gestação, não somente acomete a mãe, como também pode levar ao desenvolvimento de síndrome da varicela congênita, doença caracterizada por hipoplasia dos membros, marcas de cicatriz na pele, envolvimento do sistema nervoso central e outras lesões esqueléticas. Essa embriopatia tem sido relatada nas infecções que ocorrem até 26 semanas de gestação.

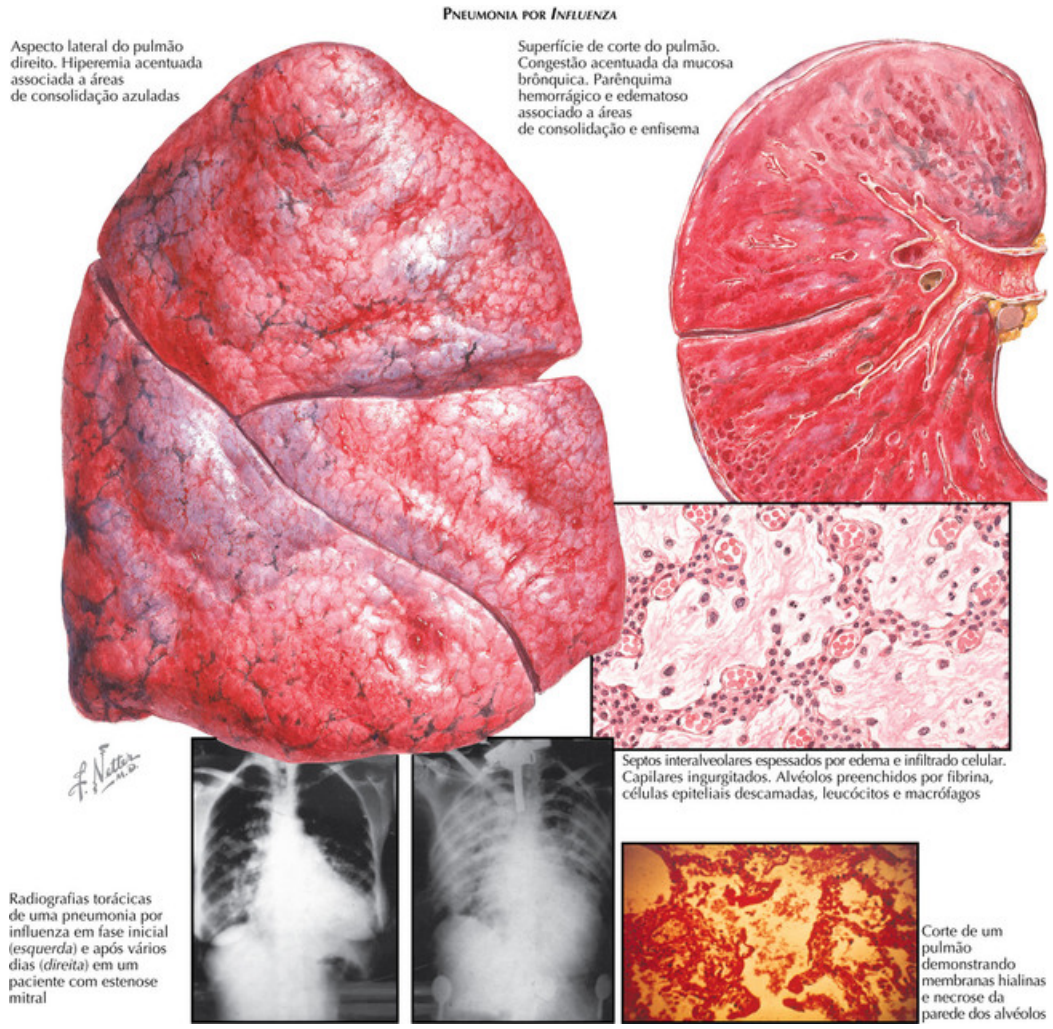


FIGURA 4-74

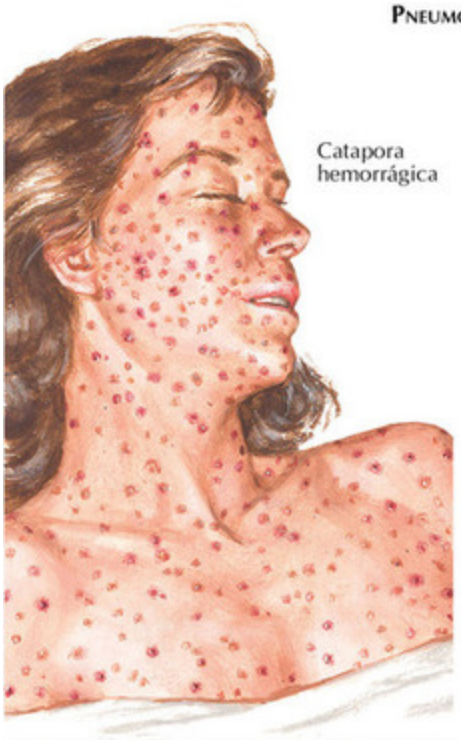
Citomegalovírus

De acordo com dados sorológicos, mais de 60% dos adultos foram infectados pelo citomegalovírus (CMV), mas essa pode ser uma causa de pneumonia em pacientes imunossuprimidos quando há reativação a partir de uma forma latente de infecção (Fig. 4-76), em especial nos pacientes com infecção por HIV. Nesses pacientes com infecção por HIV, a forma mais comum de infecção é a retinite, porém também pode ocorrer pneumonia.

Outros Patógenos Virais

A SARS também pode levar a um tipo de pneumonia viral primária causada por um coronavírus que, frequentemente, provoca insuficiência respiratória (Fig. 4-77). Outros patógenos virais importantes comuns são RSV (bronquiolite, especialmente nas crianças), rinovírus, adenovírus e vírus da *parainfluenza* (resfriado comum). Casos incomuns de pneumonia viral incluem aqueles causados por Hantavírus (inalação de material fecal de roedores, síndrome da dificuldade respiratória aguda (SDRA), neutrofilia, trombocitopenia, hematócrito elevado), sarampo e herpes simples (pacientes imunocomprometidos).

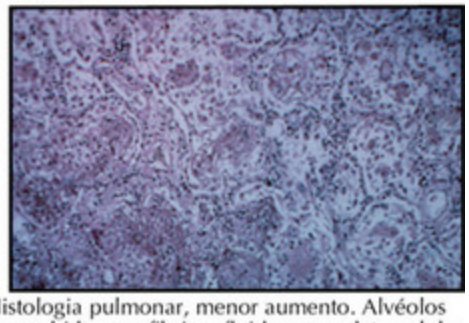
PNEUMONIA POR VARICELA



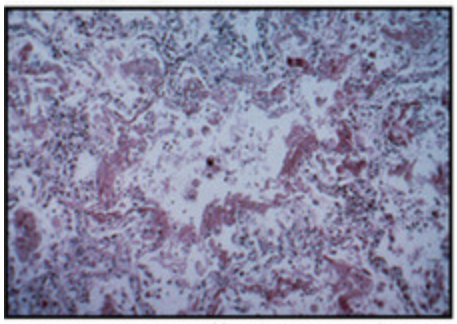
Catapora hemorrágica



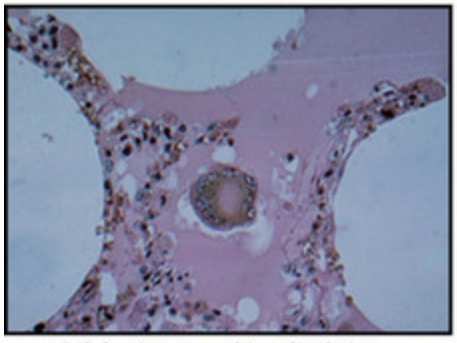
Pneumonia por varicela. Infiltrados nodulares nos dois lobos inferiores. Mais acentuados e coalescentes no lado direito



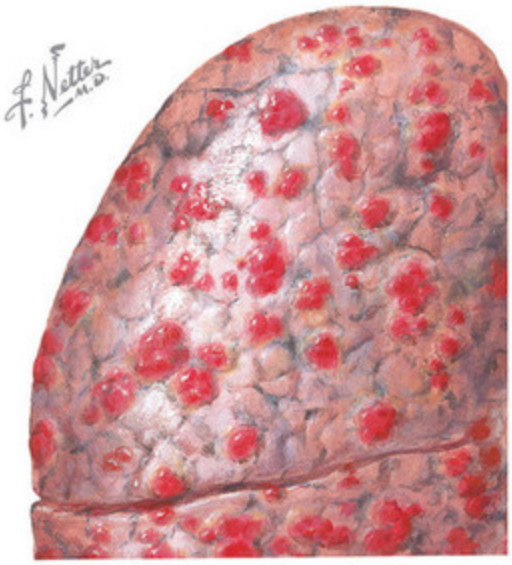
Histologia pulmonar, menor aumento. Alvéolos preenchidos por fibrina, fluido e exsudato celular



Maior aumento: Infiltrado mononuclear no interstício e alvéolos margeados por fibrina



Célula gigante multinucleada imersa em grande quantidade de fluido alveolar



Placas hemorrágicas pleurais

FIGURA 4-75

Patogênese

Infecções virais do trato respiratório inferior costumam envolver a árvore traqueobrônquica ou as pequenas vias aéreas, porém uma pneumonia primária também pode acontecer. O vírus se localiza inicialmente nas células epiteliais respiratórias e causa destruição dos cílios e da superfície da mucosa. A perda resultante da barreira mucociliar pode, então, predispor o paciente a uma pneumonia bacteriana secundária. Caso a infecção atinja os alvéolos, podem ocorrer hemorragia, edema e formação de membrana hialina, seguidos por SDRA. Por exemplo, o local principal de infecção pelo vírus *influenza* é a mucosa respiratória, levando a uma descamação da mucosa respiratória associada a degeneração celular, edema e inflamação das vias aéreas com células mononucleares. Quando ocorre envolvimento das vias aéreas do trato respiratório inferior por vírus, a radiografia torácica se apresenta normal, porém a radiografia apresenta alterações caso o paciente tenha uma pneumonia viral primária, uma superinfecção bacteriana ou pneumonias viral e bacteriana combinadas.

O estado das defesas imunitárias do paciente pode ditar a probabilidade de uma infecção por patógenos virais infectantes. Pacientes imunocomprometidos com AIDS, algum câncer ou um transplante de órgãos importante frequentemente são infectados por CMV, varicela-zoster e vírus do herpes simples. Como mencionado para o CMV, esses pacientes geralmente estão doentes como resultado da reativação a partir de uma infecção latente, contraída muitos anos antes.

Adultos previamente saudáveis podem ser infectados por *influenza* A e B, *parainfluenza*, adenovírus, vírus da SARS e RSV. A influenza também pode desenvolver-se com uma frequência mais elevada e com consequências mais severas em pacientes debilitados ou idosos. Crianças que ainda não são imunocompetentes são mais afetadas pelo RSV e pelo vírus da *parainfluenza*, que podem causar tanto infecções das vias aéreas quanto do parênquima do pulmão. Crianças e recrutas militares desenvolvem pneumonia por adenovírus e *influenza*.

Manifestações clínicas

Influenza

Pneumonia viral primária causada por *influenza* pode tornar-se uma doença severa, com infiltrados difusos e lesão parenquimatosa extensa, em conjunto com hipoxemia severa. Esse padrão frequentemente é observado em pacientes com doença cardiopulmonar subjacente, imunossupressão ou gravidez. Entretanto, muitos pacientes com pneumonia viral primária desenvolvem apenas uma discreta pneumonia atípica, com tosse seca e febre, e a radiografia apresenta um quadro mais grave do que o do paciente.

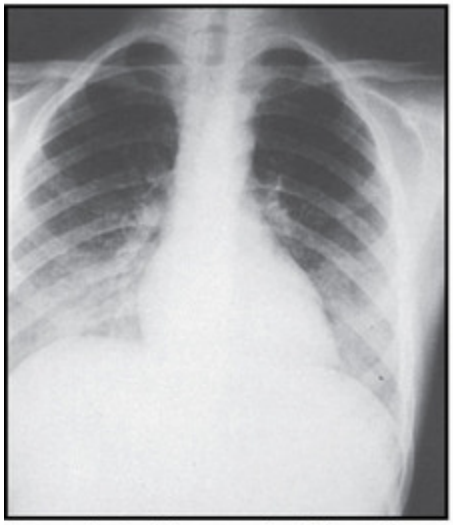
Embora metade das infecções por *influenza* sejam subclínicas, quando uma doença típica ocorre, dura 3 dias e é caracterizada por início repentino de febre, calafrios, mialgia severa, indisposição e dor de cabeça. Uma vez que os principais sintomas retrocedem, sintomas respiratórios predominam com tosse seca e queimação subesternal, que persistir por várias semanas. Quando uma pneumonia viral se desenvolve, a infecção segue o comprometimento clássico de 3 dias da doença, sem hiato, e caracterizada por tosse (seca ou produtiva) e dispneia severa. A radiografia torácica revela infiltrados bilaterais e o índice de mortalidade é elevado. Uma superinfecção pneumônica bacteriana se segue à doença primária causada por *influenza* em que há melhora do paciente após um hiato de 3 a 4 dias antes de a pneumonia começar. De acordo com essa configuração, a pneumonia geralmente é lobar e os patógenos mais comuns são pneumococos, *Haemophilus influenzae*, organismos entéricos Gram-negativos e *Staphylococcus aureus*. Outras complicações respiratórias incluem bronquiolite obliterante, difteria, hipersensibilidade respiratória e exacerbação de uma bronquite crônica. Complicações não respiratórias incluem miocardite e pericardite, síndrome de Guillain-Barré, convulsões, encefalite, coma, mielite transversa, choque tóxico e insuficiência renal.

SARS

Clinicamente, os pacientes com SARS apresentam, após um período de incubação de 2 a 11 dias, períodos de febre, tremores, calafrios, tosse seca, dispneia, indisposição, dor de cabeça e pneumonia frequente e SDRA. Dados laboratoriais demonstraram não somente hipoxemia, mas também níveis aumentados de enzimas que avaliam a função hepática. Durante a epidemia inicial, mais de 20% dos casos acometeram profissionais da área de saúde, particularmente aqueles expostos a aerossóis gerados pelos

pacientes infectados, como pode ocorrer durante a ventilação não invasiva e durante o processo de intubação endotraqueal. Até 15% a 20% dos pacientes infectados desenvolvem insuficiência respiratória, e o envolvimento do pulmão geralmente tem início no terceiro dia de hospitalização, porém a insuficiência respiratória frequentemente não tem início até o oitavo dia. A taxa de mortalidade para pacientes com SARS admitidos em uma unidade de tratamento intensivo tem sido superior a 30% e, quando os pacientes morreram, geralmente o processo estava relacionado com falência múltipla de órgãos e sepse. Não existem tratamentos específicos, porém relatos anedóticos têm sugerido benefícios no uso de pulsoterapia com esteroides e ribavirina.

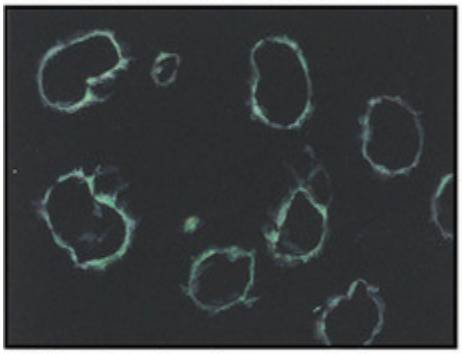
CITOMEGALOVÍRUS PNEUMONIA



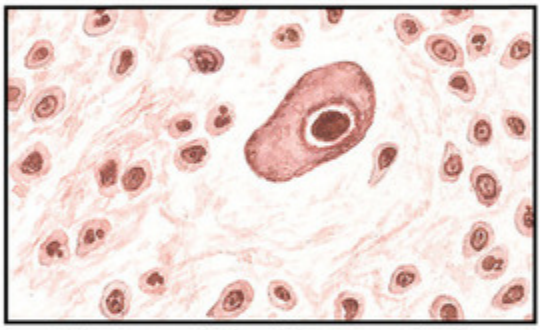
Densidades difusas nos dois lobos inferiores



Histologia pulmonar na pneumonia por citomegalovírus. Exsudato fibrinoso e celular nos alvéolos e no interstício associado a células que contêm inclusões e epitélio descamativo



Células infectadas pelo citomegalovírus coradas pela técnica de imunofluorescência



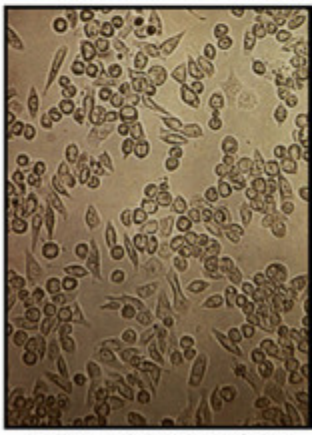
Visão aumentada da célula com corpúsculo de inclusão e citomegalia



Cultivo celular com células (HeLa) normais



Cultivo celular com células assumindo formato arredondado devido ao citomegalovírus



Cultivo celular com efeitos citopatogênicos tardios devido ao citomegalovírus

FIGURA 4-76

Varicela

Varicela pode levar a uma pneumonia e tem um período de incubação que varia entre 14 e 18 dias. Clinicamente, a pneumonia por varicela se apresenta 2 a 5 dias após o início da febre, erupções vesiculares (catapora) e indisposição, e é anunciada pelo início dos sintomas pulmonares, incluindo tosse, dispneia, dor pleurítica no peito e até hemoptise. Em uma série de pacientes, todos os indivíduos com pneumonia por varicela apresentavam ulcerações na mucosa oral. A gravidade da doença pode variar de infiltrados radiográficos assintomáticos a insuficiência respiratória fulminante e lesão pulmonar aguda (LPA). Tipicamente, radiografias torácicas revelam infiltrados intersticiais, miliares difusos ou nodulares que desaparecem após 14 dias, a não ser que seja complicada por LPA ou insuficiência respiratória. Descreve-se que a gravidade dos infiltrados apresenta picos que se pareiam com os picos das erupções cutâneas. Uma sequela tardia da pneumonia por varicela é a calcificação pulmonar difusa.

Outras

As diferenciações clínicas principais entre os diversos agentes virais que podem causar pneumonia dizem respeito ao tipo de hospedeiro que se torna infectado (antes discutido) e ao tipo de manifestações extrapulmonares que acompanham a pneumonia. Sinais extrapulmonares podem sugerir um agente viral específico. Erupções podem ser observadas nas infecções por varicela-zoster, CMV, sarampo e infecções por enterovírus. Uma faringite pode ser acompanhada por infecção pelo adenovírus, *influenza* e enterovírus. É possível observar hepatite em conjunto com CMV e mononucleose infecciosa (vírus Epstein-Barr). A retinite é comum na infecção por CMV, porém a pneumonia não é distintiva. Os pacientes apresentam dispneia, tosse seca e infiltrados pulmonares bilaterais difusos associados a hipoxemia.

Diagnóstico

O diagnóstico de doença viral pode ser clínico ou confirmado por meio de métodos laboratoriais específicos. Os vírus podem ser isolados por meio de técnicas especiais de cultura, caso as amostras sejam apropriadamente colhidas e preparadas. *Swabs* de vias respiratórias superiores, esputo,

lavados bronquiais, *swabs* retais e amostras teciduais devem ser colocados em meio de transporte viral o mais cedo possível durante o curso da doença do paciente, enquanto a eliminação viral ainda é pronunciada. A broncoscopia atua como o método diagnóstico mais importante na obtenção de amostras a partir do trato respiratório de pacientes imunocomprometidos. Essas amostras respiratórias podem ser cultivadas em laboratório, em conjunto com determinadas linhagens celulares, e a proliferação viral pode ser detectada em 5 a 7 dias. Mais recentemente, os meios de cultura estéreis permitiram a identificação de vírus no prazo de 1 a 2 dias. De acordo com esse método, uma amostra clínica é centrifugada em meio de cultura em monocamada e, então, é corada utilizando-se anticorpos específicos contra vírus. A doença viral também pode ser rapidamente diagnosticada utilizando-se imunofluorescência ou ensaio de imunoadsorção enzimática (ELISA) para testar as amostras dos pacientes para antígenos virais. Reações de imunofluorescência para *influenza*, *parainfluenza*, RSV, adenovírus, sarampo, rubéola, coronavírus e herpes-vírus estão disponíveis. O ELISA também está disponível para a maior parte desses agentes. A sorologia pode ser utilizada retrospectivamente, a fim de diagnosticar eventual infecção viral, porém esse método pode encontrar dificuldade caso não haja suspeita direta acerca de vírus específicos e o teste não seja solicitado. Uma nova técnica que pode apresentar alto valor diagnóstico se baseia na utilização de sondas genéticas que detectam DNA ou RNA viral específicos. Atualmente, essa metodologia está disponível para CMV, vírus varicela-zoster, herpes simples e adenovírus.

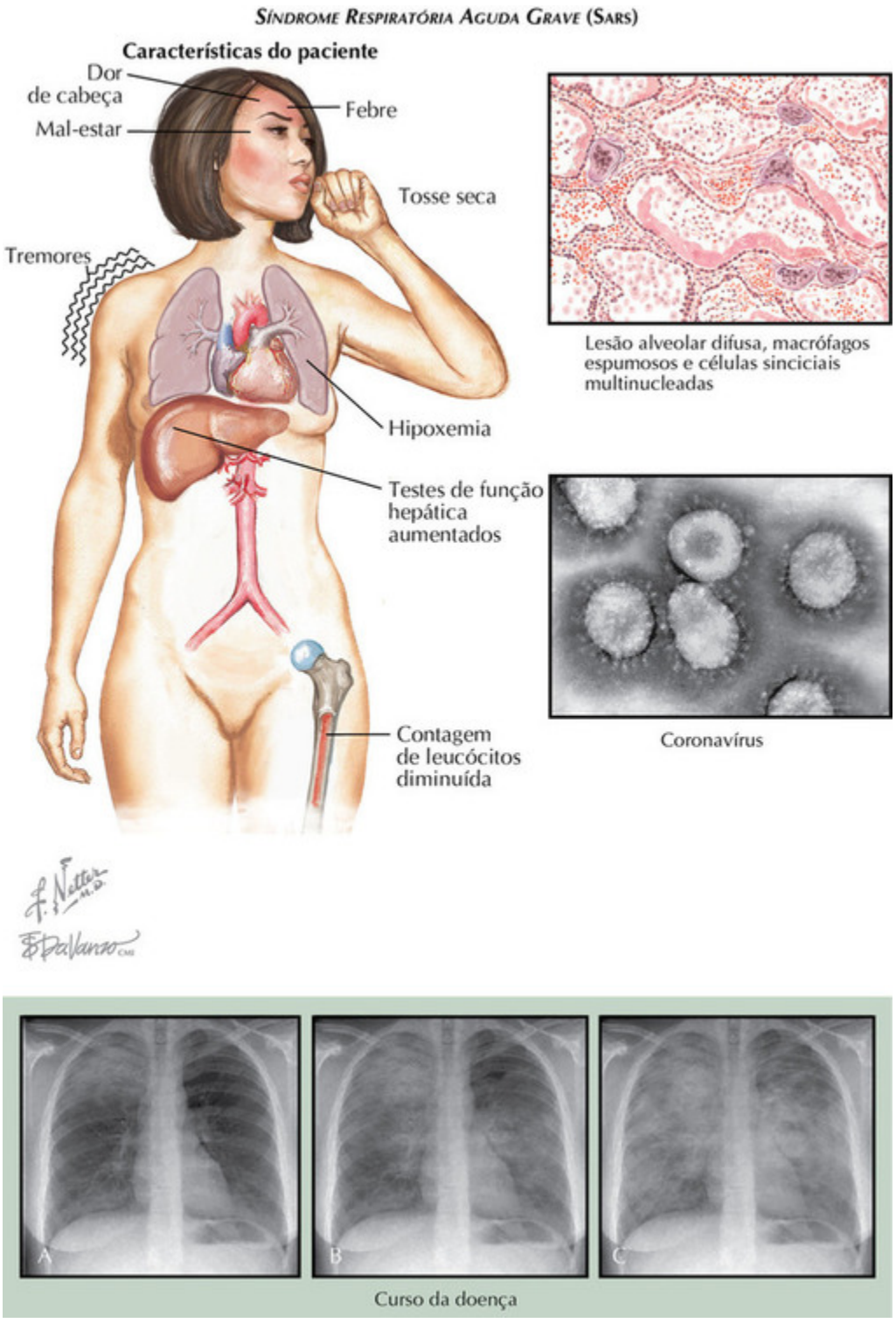


FIGURA 4-77

Tratamento

Com o interesse atual no conhecimento sobre as infecções virais, alguns tratamentos específicos baseados em agentes antivirais têm-se tornado disponíveis. Os pacientes com pneumonia causada pelos vírus herpes simples e varicela-zoster podem ser tratados com aciclovir. A *influenza* A pode ser tratada ou prevenida com o uso de 200mg/dia de amantadina por via oral ou rimantadina, a qual age na proteína M2 do *influenza* A, ou mesmo pelos novos inibidores de neuraminidase, oseltamivir e zanamivir (que também são ativos contra o *influenza* B). A dose de amantadina deve ser reduzida na presença de insuficiência renal, e pode ocorrer confusão mental em 3% a 7% dos indivíduos tratados. A rimantadina, um derivado da amantadina, também é efetiva no tratamento de pacientes com *influenza* A. Ela pode ser administrada uma vez ao dia, por causa de sua longa meia-vida, e apresenta menos efeitos colaterais no sistema nervoso central e em outros locais do que a amantadina. Os inibidores de neuraminidase podem ser utilizados durante uma infecção aguda e reduzem a duração dos sintomas caso sejam administrados dentro de 36 a 48 horas. A ribavirina em aerossol tem sido utilizada para tratar pacientes com RSV, SARS e *influenz*a B. Os pacientes com infecção por CMV têm sido tratados com sucesso utilizando-se o análogo do aciclovir DHPG (gancidovir), valganciclovir ou foscarnet.

Todos os pacientes com pneumonia causada por varicela requerem tratamento agressivo com agentes antivirais (aciclovir), e muitos pesquisadores utilizaram o aciclovir, um inibidor da DNA polimerase, mesmo em pacientes grávidas, demonstrando que se trata de um medicamento seguro para ser utilizado durante a gestação, pela ausência de teratogenicidade. O tratamento recomendado dura 7 dias. A avaliação de algumas séries curtas de pacientes sugeriu benefício no tratamento adjuvante com o uso de corticosteroides em doses moderadas. Durante a gestação, mulheres que são expostas à varicela podem receber imunoglobulinas profiláticas para varicela, que podem atenuar a embriopatia fetal caso administradas em um período de até 96 horas após a exposição.

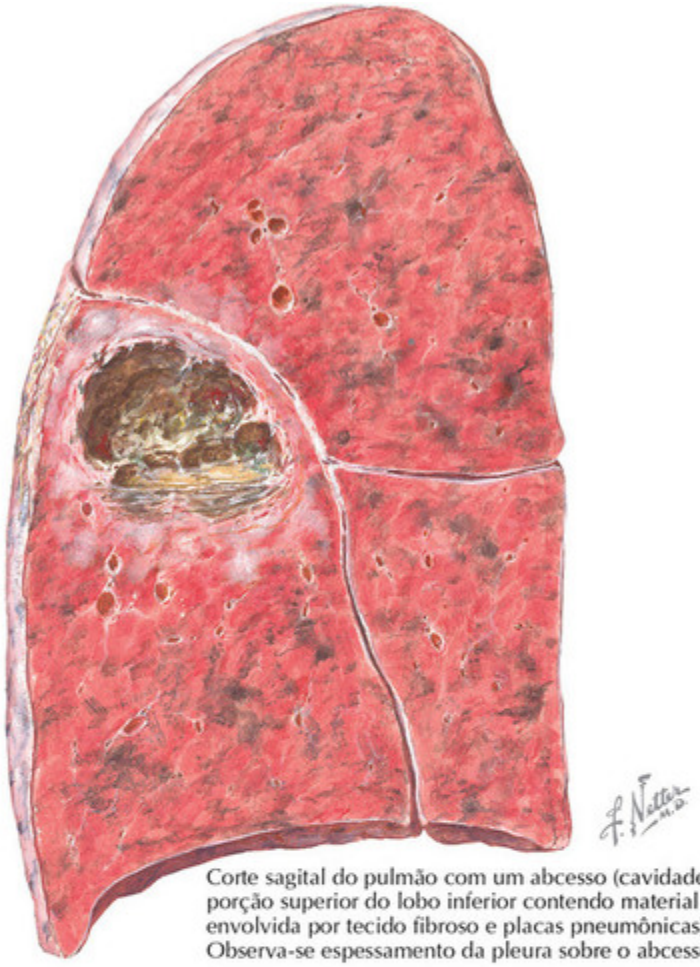
Prevenção

Há vacina disponível para *influenza*, e a imunização deve ser administrada em todos os pacientes de risco anualmente, utilizando-se uma vacina direcionada contra as estirpes que, antecipadamente, são tidas como mais prováveis de se associar a epidemias. Em geral, emprega-se uma vacina quimicamente inativada, produzida originalmente em ovos de galinha embrionados (razão pela qual não podem ser utilizadas em indivíduos alérgicos a ovo). A vacina anual é trivalente, com duas estirpes de *influenza* A (uma H3N2 e outra H1N1) e uma de *influenza* B. Uma vacina viva atenuada também está disponível para indivíduos na faixa etária de 5 a 49 anos. A vacina inclui antígenos de *influenza* A e de *influenza* B e, em geral, têm-se mostrado efetiva. Entretanto, há preocupação com seu uso em pacientes portadores de HIV ou que apresentam imunossupressão severa por causa da natureza viva da vacina.

A vacinação parenteral contra *influenza* deve ser administrada anualmente, ao final do outono e início do inverno, em pacientes de alto risco. Esses pacientes são aqueles que estão sob risco de complicações (pessoas com mais de 65 anos, residentes de casas de saúde ou instalações de cuidados continuados, pessoas com doença cardíaca ou pulmonar crônica, pacientes com diabetes, insuficiência renal ou imunossupressão, mulheres que estarão no segundo ou terceiro trimestre de gestação na temporada de *influenza* e crianças na faixa etária entre 6 e 23 meses) e aqueles que podem transmitir *influenza* a indivíduos de alto risco (profissionais de saúde, aqueles que trabalham em casas de repouso e têm contato com os residentes, pessoas que abrigam pacientes de alto risco em casa e pessoas que têm contato com indivíduos de alto risco).

Caso uma epidemia de *influenza* se desenvolva em um ambiente fechado (p. ex., uma casa de saúde) entre pacientes não imunizados, deve-se instituir um tratamento antiviral em associação com a vacinação, e o tratamento antiviral deve continuar por 2 semanas, até que a vacina surta efeito. Tanto a amantadina quanto os inibidores de neuraminidase podem ser utilizados nesse perfil, lembrando-se que a amantadina é ativa somente contra o *influenza* A, enquanto os inibidores de neuraminidase atuam tanto para *influenza* A quanto para *influenza* B.

Abcesso pulmonar



Corte sagital do pulmão com um abcesso (cavidade na porção superior do lobo inferior contendo material fluido envolvida por tecido fibroso e placas pneumônicas). Observa-se espessamento da pleura sobre o abcesso



Radiografia torácica frontal demonstrando uma massa grande no lobo superior direito com áreas de ar e fluido e parede espessa

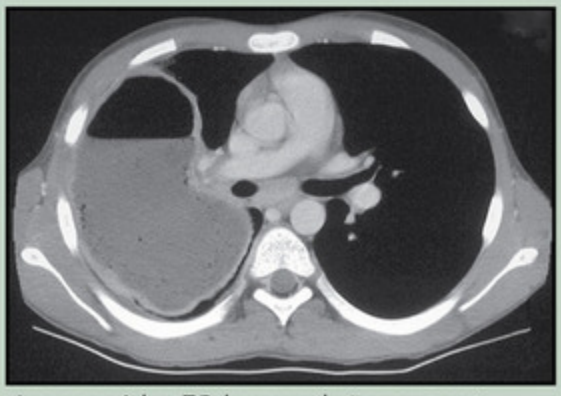


Imagem axial na TC da mesma lesão, novamente demonstrando áreas de ar e fluido e uma parede espessa ao redor que se abrilhanta com o contraste, assim como bolsas de ar dentro da massa, indicando necrose

FIGURA 4-78

Um abcesso pulmonar é um processo infeccioso necrosante supurativo (em geral, com mais de 2cm de diâmetro) dentro do parênquima pulmonar,

causado tanto por uma doença respiratória quanto por uma doença sistêmica. A maioria dos abcessos é primária e resulta de uma necrose em uma condição pulmonar existente (em geral, uma pneumonia infecciosa), embora o processo de necrose e a infecção secundária possam ser o resultado de uma neoplasia pulmonar. Cerca de 8% a 18% dos abcessos pulmonares estão associados a neoplasias em todas as faixas etárias, porém, nos pacientes com mais de 45 anos, até 30% dos casos apresentam associação com câncer. O carcinoma de células escamosas primário do pulmão é o câncer mais comumente associado à formação de abcessos. Um abcesso também pode resultar de um processo sistêmico, como um êmbolo vascular séptico (p. ex., em uma endocardite no lado direito), ou pode ser uma complicação secundária a uma condição pulmonar, como a presença de êmbolos brônquicos (p. ex., corpos estranhos aspirados) ou a ruptura de um abcesso extrapulmonar para dentro do pulmão (p. ex., empiema).

Embora qualquer patógeno com potencial necrosante possa causar um abcesso (como *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, parasitos ou micobactéria), o abcesso pulmonar clássico é causado por bactérias anaeróbicas. Nos últimos 40 anos, a incidência diminuiu dez vezes, apesar de a taxa de mortalidade ter-se reduzido em 5% a 10%, presumivelmente por causa da maior disponibilidade de antibióticos para tratar a pneumonia.

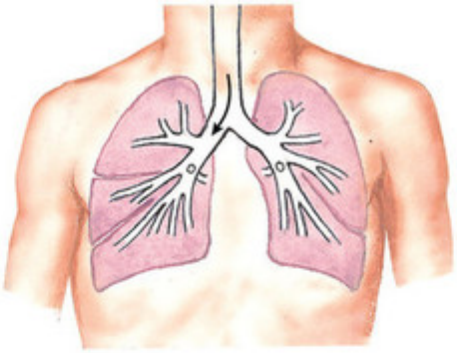
Patogênese

A maioria dos abcessos pulmonares é causada por uma microbiota bacteriana mista, incluindo anaeróbicos, em mais de 90% dos casos. Organismos aeróbicos podem estar presentes em até 50% dos pacientes, porém, na maioria, coexistem com organismos anaeróbicos. Tipicamente, um abcesso ocorre quando material orogengival infectado está presente em um hospedeiro com predisposição a aspirar esse material para dentro do pulmão e que não pode eliminar o desafio adequadamente, por causa de alterações na consciência ou em decorrência de ampla exposição ao inóculo (em uma aspiração massiva). A alteração na consciência pode predispor à aspiração e causar comprometimento na limpeza, porém a aspiração também pode ocorrer em indivíduos com disfunções na orofaringe ou no esôfago. Os pacientes sob risco são aqueles com histórico de alcoolismo, distúrbios convulsivos, sobredose por uso de drogas, pacientes sob anestesia

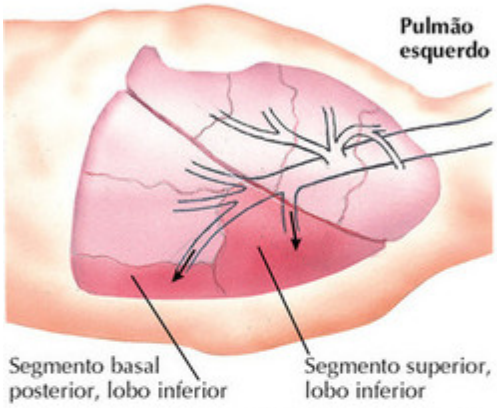
geral, vômito prolongado, distúrbios neurológicos (p. ex., derrame, miastenia *gravis*, esclerose lateral amiotrófica), divertículo esofágico e fístulas gastropulmonares. A aspiração de material orogengival é patogênica, particularmente em paciente com higiene dentária pobre, embora a aspiração de conteúdos gástricos nem sempre leve à infecção, especialmente se o aspirado for composto apenas por ácido, levando, nesse caso, a uma possível pneumonia química.

Com base em dados obtidos em animais e alguns seres humanos, o desenvolvimento de um abcesso pulmonar ocorre entre 7 e 14 dias após a aspiração de material orogengival infeccioso para dentro dos bronquíolos terminais. A localização do abcesso é determinada pela gravidade e a posição do corpo no momento da aspiração, sendo a porção basal dos lobos inferiores, a porção superior do lobo inferior e as porções posteriores dos lobos superiores os locais mais comumente afetados. Em geral, o pulmão direito está mais envolvido do que o esquerdo por causa da linha reta que é seguida a partir da traqueia em direção a ele (Fig. 4-79). Com base nesses princípios, caso um abcesso ocorra em um paciente desdentado (sem organismos anaeróbicos orais) ou em uma localização diferente daquelas decretadas pela gravidade, deve-se levantar a suspeita de uma obstrução endobrônquica, uma fístula gastropulmonar ou uma infecção por organismo anaeróbico (p. ex., tuberculose [TB]).

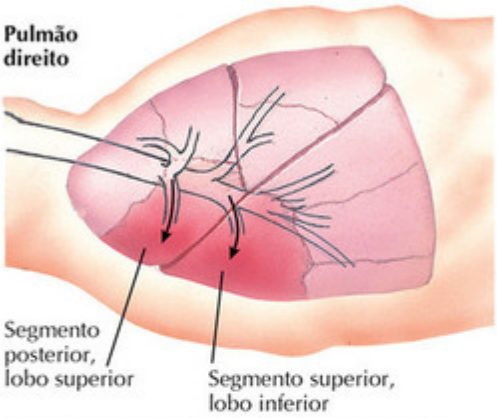
Os organismos aeróbicos que mais comumente causam abcesso pulmonar são *Peptostreptococcus* spp. (um coco anaeróbico Gram-positivo), *Fusobacterium nucleatum, Fusobacterium necrophorum, Porphyromonas* spp. (anteriormente classificada no gênero *Bacteroides*) e *Prevotella melaninogenicus* (também previamente classificada no gênero *Bacteroides*). Embora a maioria dos processos necrosantes do pulmão seja causada por organismos anaeróbicos, outros patógenos necrosantes incluem *Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Klebsiella pneumonia, Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus pyogenes, Pseudomonas pseudomallei, Haemophilus influenazae* (especialmente tipo B), *Legionella pneumophila, Nocardia asteroides, Actinomyces* e, raramente, pneumococo, parasitas (*Paragonimus westermani, Entamoeba histolytica)*, fungos e micobactérias.



O brônquio principal direito está mais alinhado com a traqueia do que o esquerdo, de modo que aspirações são mais prováveis e a incidência de abcessos é maior no lado direito



Embora o pulmão esquerdo seja acometido com menos frequência, os segmentos superior e basal posterior são mais vulneráveis neste lado



Em decúbito dorsal, o segmento posterior do lobo direito superior e o segmento superior do lobo inferior são mais vulneráveis a abcessos por aspiração devido à influências gravitacionais



Múltiplos abcessos pulmonares após embolização séptica



Abcessos distais à obstrução brônquica (neste caso devido a um carcinoma)

FIGURA 4-79

Características clínicas

Um abcesso pulmonar agudo apresenta sintomas com menos de 2 semanas de duração e, em geral, é causado por um patógeno bacteriano aeróbico virulento, embora pacientes com abcessos pulmonares crônicos (sintomas que duram mais de 4 a 6 semanas) apresentem mais provavelmente um câncer subjacente ou uma infecção por um agente anaeróbico menos virulento. A maioria dos pacientes com um abcesso pulmonar tem uma apresentação clínica insidiosa, e os sintomas duram até 2 semanas antes da avaliação clínica. Os achados incluem tosse, esputo com odor desagradável, hemoptise (em 25% dos pacientes), febre, calafrios, suores noturnos, anorexia, dor pleurítica no peito (em 60% dos pacientes), perda de peso e hipocratismo. A presença de esputo com odor desagradável ou esputo pútrido é altamente sugestiva de uma infecção anaeróbica. Histórico de perda de peso também é comum em cerca de 60% dos pacientes, podendo variar de 7kg a 9kg. Esse achado leva à suspeita da presença de algum câncer.

Testes diagnósticos

A cultura do esputo pode apresentar algum valor caso identifique um patógeno bacteriano aeróbico específico. Entretanto, como a amostra é expectorada através da orofaringe, a demonstração de organismos anaeróbicos (que devem ser solicitados especificamente no exame) é de utilidade limitada. A broncoscopia pode ter valor para descartar eventual obstrução endobrônquica e para promover a drenagem do abcesso. Caso o abcesso esteja associado a um empiema, assim como em 30% das vezes, a cultura do fluido pleural pode ter alguma utilidade. A radiografia é necessária para definir a presença de lesões pulmonares cavitárias e demonstra uma lesão cavitária solitária medindo de 2cm a 4cm de diâmetro, com áreas niveladas semelhantes ao nível ar-água. Quando há uma inflamação extensa envolvendo o abcesso, é provável que uma infecção esteja em curso. Neoplasias tendem a apresentar menos infiltrado à radiografia. As cavitações pulmonares causadas por TB aparecem diferentemente e tendem a possuir uma parede fina e sem áreas niveladas semelhantes a ar-água. Algumas vezes, é necessário utilizar uma tomografia computadorizada (TC) para diferenciar um abcesso pulmonar de um empiema, sendo que o último está, em geral, confinado ao espaço pleural.

Durante a visualização de uma TC, enquanto um abcesso pulmonar aparece como uma cavidade de parede espessa e irregular sem compressão pulmonar associada, um empiema tem a parede fina e lisa, associada à compressão do pulmão não acometido. Quando um abcesso pulmonar é complicado por uma fístula broncopleural, a diferenciação de um empiema pode ser dificultada. Caso a radiografia revele múltiplas lesões cavitárias, geralmente sugere uma pneumonia necrosante causada por um organismo aeróbico virulento e a possibilidade de ocorrência de êmbolos sépticos pulmonares.

Tratamento

Antes de os antibióticos estarem disponíveis, o tratamento incluía cuidados de suporte, drenagem postural associada ou não a broncoscopia, além de cirurgia. Atualmente, o princípio do tratamento se baseia nos antibióticos direcionados aos organismos aeróbicos orogengivais. Em geral, o antibiótico inicial é a penicilina ou a clindamicina administradas por via intravenosa. Embora a penicilina seja, historicamente, a primeira escolha para o tratamento, testes recentes que compararam a clindamicina com a penicilina observaram que a clindamicina está associada a uma menor taxa de falha terapêutica e à resolução dos sintomas em menos tempo. O metronidazol não é recomendado e apresenta uma taxa de falha terapêutica superior a 40%. Em geral, o tratamento é de longa duração, realizado até que os infiltrados pulmonares tenham sido resolvidos ou até que a lesão residual seja pequena e estável e que a cavidade se tenha fechado. Muitos pacientes necessitam de um total de 6 a 8 semanas de tratamento antimicrobiano. Complicações do abcesso pulmonares incluem formação de empiema como resultado de uma fístula broncopleural, hemoptise acentuada, ruptura espontânea para dentro de porções não envolvidas no pulmão e ausência de resolução da cavidade do abcesso. Embora incomuns, essas complicações frequentemente levam à necessidade de um tratamento médico prolongado, assim como uma intervenção cirúrgica, tanto por meio de toracostomia com tubo, no caso de empiema, quanto por meio de ressecção pulmonar, no caso de hemoptise acentuada. A cirurgia para abcesso pulmonar também é utilizada na redução de uma infecção fulminante ou em pacientes que apresentaram falha terapêutica.

Visão geral sobre a pneumonia associada a cuidados de saúde, pneumonia adquirida no hospital e pneumonia associada a ventilação mecânica

Pneumonia associada a cuidados de saúde definições e epidemiologia

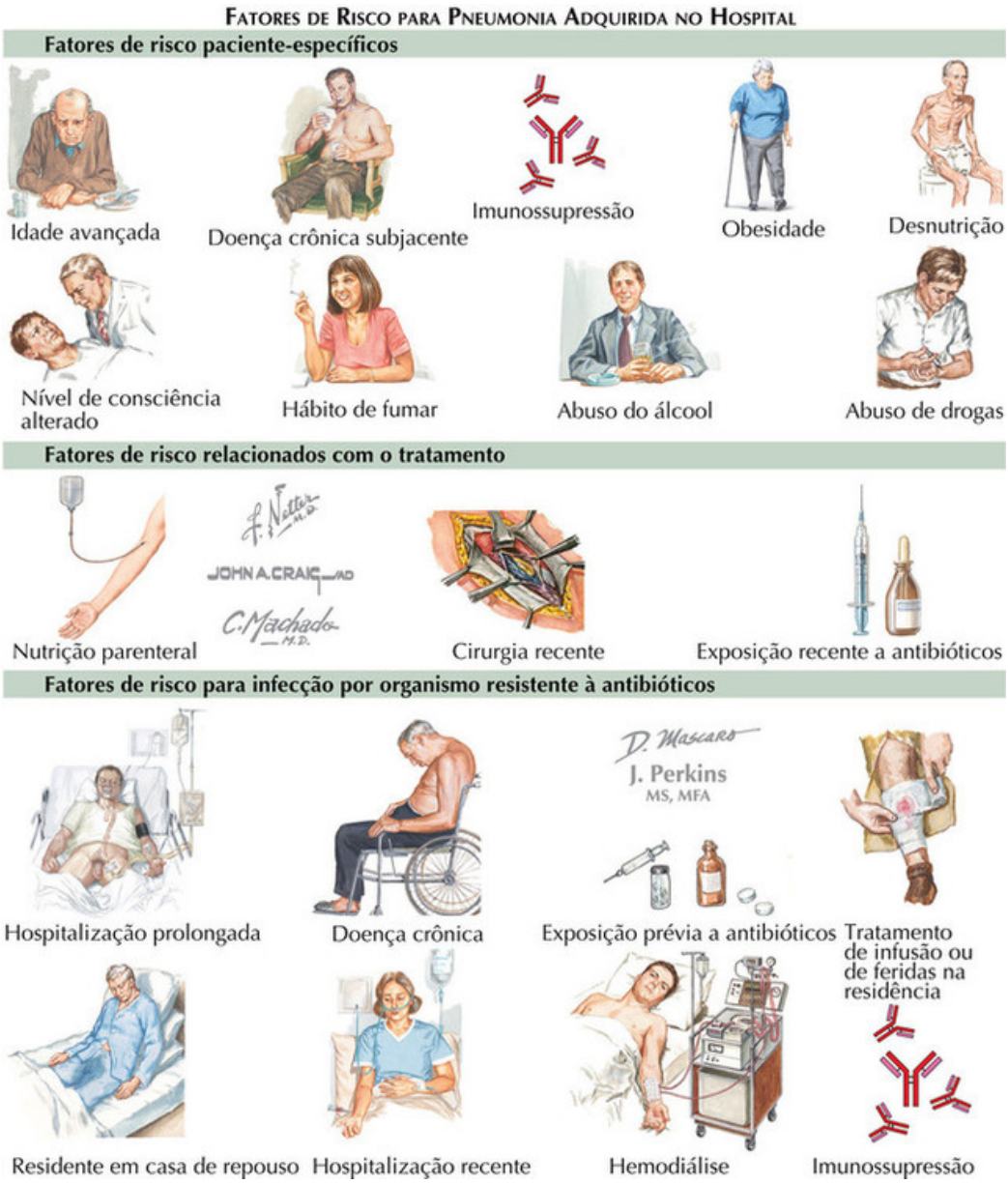


FIGURA 4-80

A pneumonia associada a cuidados de saúde (PACS) acomete pessoas que tiveram contato com um ambiente relacionado com os cuidados em saúde antes de desenvolver a pneumonia e, por conseguinte, pode estar sob risco de colonização e infecção com patógenos potencialmente resistentes a medicamentos. Esse grupo inclui pacientes que estiveram em hospitais por pelo menos 2 dias nos últimos 90 dias, aqueles provenientes de uma casa de repouso ou instituição de saúde, pessoas que se submeteram a hemodiálise ou tratamento de feridas em casa, além daquelas expostas a um membro da

família que apresenta patógenos resistentes a medicamentos. Como esses pacientes estão sob risco de infecção por micro-organismos patogênicos Gram-negativos e Gram-positivos multirresistentes a drogas (MRD), não apresentam PAC, e sim PACS. Os fatores de risco clínico para patógenos MRD incluem pneumonia severa, estado funcional ruim, tratamento antimicrobiano recente (nos últimos 3 meses), hospitalização recente e imunossupressão (incluindo tratamento com corticosteroide).

É importante reconhecer pacientes com PACS porque alguns terão um espectro mais complexo de agentes etiológicos do que aqueles com pneumonia adquirida na comunidade (PAC), inclusive maior taxa de mortalidade, maior tempo de permanência, maior frequência de aspiração e recebimento mais frequente de antibioticoterapia empírica incorretamente realizada. Quanto a esse aspecto, os pacientes com PACS se assemelham àqueles com pneumonia adquirida no hospital (PAH).

Pneumonia adquirida no hospital e pneumonia associada a ventilação mecânica definições e epidemiologia

Em pacientes críticos, a pneumonia é a segunda infecção mais comum em unidade de tratamento intensivo (UTI) e a que mais provavelmente está mais relacionada com a mortalidade. Por definição, ocorre PAH após o paciente ter sido hospitalizado por, pelo menos, 48 horas, acometendo pacientes que estão intubados e são ventilados mecanicamente – e até mesmo aqueles que não estão. Caso o paciente tenha sido intubado por, pelo menos, 48 horas e, então, desenvolva pneumonia, denomina-se pneumonia associada a ventilação mecânica (PAVM).

A PAH ocorre com alta frequência em qualquer população de pacientes com a função de imunidade deficiente (resultado de uma séria doença subjacente ou por causa de uma disfunção na imunidade associada a tratamento) e exposição aumentada do trato respiratório inferior a bactérias (por meio de aspiração com ou sem uso de um tubo endotraqueal no local). A PAVM está presente em 20% a 50% dos pacientes ventilados mecanicamente, dependendo dos critérios diagnósticos utilizados na avaliação dos fatores de risco da população que está sendo considerada. O

risco de pneumonia aumenta com a duração da ventilação mecânica. Até 40% das PAVM são de instalação súbita (nos primeiros 5 dias de hospitalização).

Em adição à ventilação mecânica, outros fatores de risco para pneumonias nosocomiais incluem idade superior a 60 anos, desnutrição (albumina sérica < 2,2g/dL), lesão pulmonar aguda (síndrome da dificuldade respiratória aguda), coma, queimaduras, cirurgia abdominal ou torácica recente, falência múltipla de órgãos, transfusão acima de quatro bolsas de sangue, transporte a partir de uma UTI, tratamento antibiótico anterior, elevação do pH gástrico (devido ao uso de antiácidos ou de agentes bloqueadores da histamina do tipo 2), grande volume aspirado, utilização de tubo nasogástrico (em vez de um tubo colocado no jejuno ou um tubo inserido pela boca), utilização de pressão inadequada no *cuff* de um tubo endotraqueal (permitindo a aspiração de secreções orais para o trato respiratório inferior), sedação e paralisia prolongadas, manutenção dos pacientes em decúbito dorsal na cama, utilização exclusiva de nutrição parenteral, além de reintubação repetida.

A taxa de mortalidade nos pacientes com PAH pode ser tão elevada quanto 50% a 70% nos pacientes ventilados mecanicamente. Além disso, o risco relativo de mortalidade nos pacientes que adquirem PAVM, em comparação com aqueles que não o fazem, é próximo do dobro, pois a presença de PAVM pode prolongar a permanência no hospital por até, pelo menos, 6 a 7 dias. Os principais contribuintes para a mortalidade atribuída à PAVM são tratamento antibiótico inapropriado (que não é ativo contra os patógenos identificados como agentes etiológicos), presença de determinados organismos de alto risco multirresistentes a drogas (p. ex., *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. ou *Staphyloccocus aureus*) e o desenvolvimento de uma doença em um paciente clínico (em vez de cirúrgico). Outros fatores de risco para morte devido a PAH incluem coma na admissão, níveis de creatinina abaixo de 1,5mg/dL, transferência a partir para UTI, alterações radiográficas bilaterais, idade superior a 60 anos, uma condição subjacente fundamentalmente fatal, choque, tratamento antibiótico anterior, pneumonia atuando como superinfecção, falência múltipla de órgãos generalizada e um escore aumentado na APACHE (do inglês Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation – Avaliação de Fisiologia Aguda e Doença Crônica) durante o tratamento para pneumonia.

Causa e testes diagnósticos

Há uma grande variedade de esquemas de classificação para a PAH disponível, dividindo os pacientes em categorias baseadas na probabilidade de associação a patógenos específicos. Caso o paciente apresente uma infecção precoce (nos 5 primeiros dias de hospitalização) e não apresente fatores de risco para patógenos MRD (hospitalização recente, tratamento antibiótico recente, presença de PACS), então, provavelmente, está infectado por um grupo de “patógenos principais”. Esse grupo inclui organismos

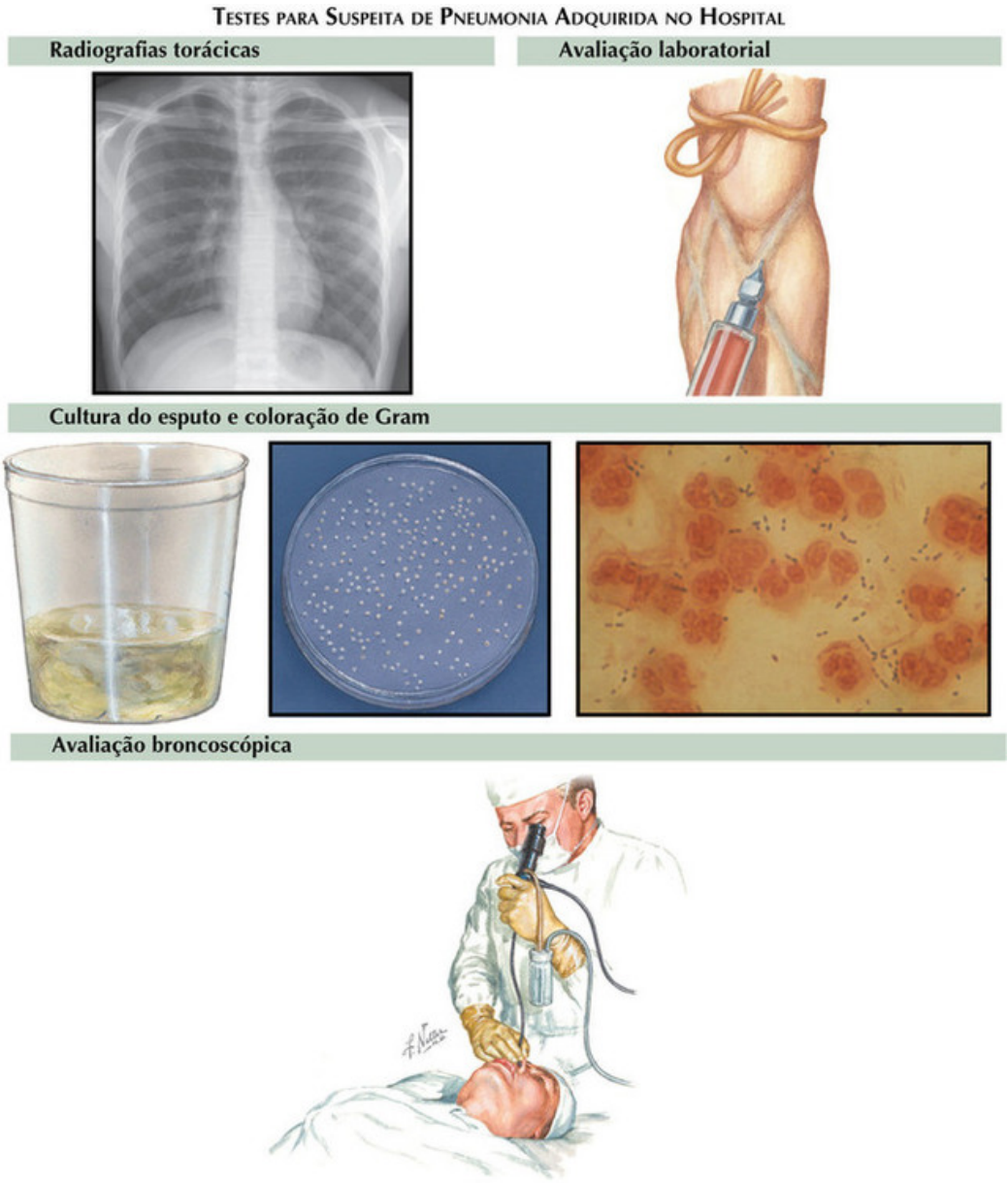


FIGURA 4-81

Gram-negativos não resistentes (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia marcescens* e *Proteus* spp.), *S. aureus* sensível a meticilina e pneumococo. Por outro lado, caso o paciente possua uma infecção de início tardio (quinto dia ou mais) ou qualquer um dos fatores de risco para patógenos MRD, estará não somente em risco de infecção pelos patógenos principais, mas também por organismos Gram-negativos MRD, como *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. e produtores de beta-lactamase em amplo espectro (BLAE), como *Klebsiella* e *Enterobacter* spp. ou mesmo

organismos Gram-positivos MRD, como o *S. aureus* resistente a meticilina (SARM).

O diagnóstico de PAH, particularmente PAVM, é controverso, porque os critérios de diagnóstico clínico são sensíveis porém não específicos para infecção. Esses incluem o achado de um infiltrado pulmonar novo ou progressivo associado a pelo menos dois dos seguintes achados: temperatura abaixo de 36°C ou acima de 38,3°C, contagem de leucócitos superior a 10.000/mm^3 ou abaixo de 5.000/mm^3, e esputo purulento. Outro achado clínico comum nos pacientes com pneumonia é a piora na oxigenação. Todos esses achados não são específicos para pneumonia, então são suplementados por meio de avaliação microbiológica para definir tanto a presença de pneumonia quanto do agente etiológico. Embora alguns estudos tenham sugerido que a abordagem clínica pode ser potencializada caso as decisões acerca do tratamento sejam orientadas por dados quantitativos provenientes da cultura, nem todos os estudos confirmaram esse achado e as culturas quantitativas não são rotineiramente utilizadas para estabelecer o diagnóstico de PAH e PAVM.

Inicialmente, o tratamento é empírico e se baseia nos prováveis agentes etiológicos. Em geral, é feito para um único agente quando somente patógenos principais são esperados, apesar de um regime de múltiplas drogas de amplo espectro ser utilizado caso patógenos MRD sejam possíveis. Com o resultado da cultura, o tratamento é focado no(s) organismo(s) identificado(s).

Resistência contra antibióticos

Quando um paciente desenvolve PAH ou PAVM, há elevada probabilidade de o agente etiológico ser resistente a antibióticos. De fato, nos pacientes com PAVM a frequência pode exceder 50% caso o paciente tenha permanecido no hospital por pelo menos 7 dias e tenha histórico de utilização prévia de antibióticos. Os organismos resistentes a drogas não são intrinsecamente mais virulentos do que os patógenos sensíveis. Entretanto, como sua presença frequentemente não é antecipada, o tratamento inicial pode ser inadequado, e esse fator contribui para o excesso de mortalidade associada a esses organismos quando causam PAVM.

Organismos gram-negativos multirresistentes a drogas

Pacientes com PAVM são mais comumente infectados pelos organismos Gram-negativos, incluindo *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumanni*, *K. pneumoniae* e as Enterobacteriacea produtoras de β-lactamase em amplo espectro (BLAE). Todos esses organismos podem ser resistentes a antibióticos, o que torna o tratamento difícil. Entre esses organismos, *P. aeruginosa* é o que mais comumente causa PAVM, porém *A. baumannii* ocorre com maior frequência, e muitos hospitais possuem epidemias de Enterobacteriacea produtos de BLAE e *K. pneumoniae* produtora de carbapenemase, o que faz com que esses desafios apresentados sejam relativamente intimidadores.

P. aeruginosa é um organismo especialmente virulento devido à produção de exoenzimas destrutivas e à resistência a uma ampla gama de antibióticos. Os pacientes frequentemente apresentam colonização do trato respiratório superior (orofaringe) antes da colonização e da infecção do pulmão, mas também pode ocorrer colonização do trato respiratório inferior. Na UTI, a pneumonia nosocomial é a principal preocupação, porém esse organismo também pode levar ao desenvolvimento de traqueobronquite associada a ventilação mecânica, uma infecção nas vias aéreas que, às vezes, progride para pneumonia. O organismo também está envolvido em infecções crônicas como bronquiectasia, com ou sem associação de fibrose cística. *P. aeruginosa* é um patógeno nosocomial tão prevalente porque pode proliferar, virtualmente, em qualquer ambiente, além de produzir uma ampla gama de fatores de virulência, que lhe permitem infectar praticamente qualquer local do corpo. Além disso, o organismo pode formar um biofilme em um tubo endotraqueal e persistir apesar dos antibióticos e dos mecanismos de defesa do hospedeiro. Quando um número crítico de bactérias está presente, elas podem coordenar seu crescimento em um biofilme e sobrepujar as defesas do hospedeiro por meio da troca de sinais, a qual é promovida pela liberação de substâncias sinalizadoras.

Staphylococcus aureus resistente a meticilina

Esse organismo foi mencionado como uma causa de PAC. A cepa de SARM que causa pneumonia nosocomial é diferente, mais resistente ao tratamento com antibióticos do que a cepa adquirida na comunidade, havendo, então, maior propensão ao desenvolvimento de infecção pulmonar. Diferentemente da SARM adquirida na comunidade, não se trata de uma doença clonal, e os fatores de virulência bacterianos estão tão presentes quanto na primeira. Os fatores de risco clinicamente importantes para SARM como um patógeno causador de pneumonia nosocomial são doença neurológica aguda, hemodiálise, doença cardíaca e transplante de órgãos sólidos. A maioria das pneumonias não é acompanhada de bacteremia, porém deve-se assumir a possibilidade de haver uma endocardite. Nesses casos, os pacientes podem desenvolver uma infecção metastática para cérebro, ossos e órgãos sólidos, o que torna necessário um tratamento mais prolongado (4 a 6 semanas).

Pneumonia no paciente imunocomprometido

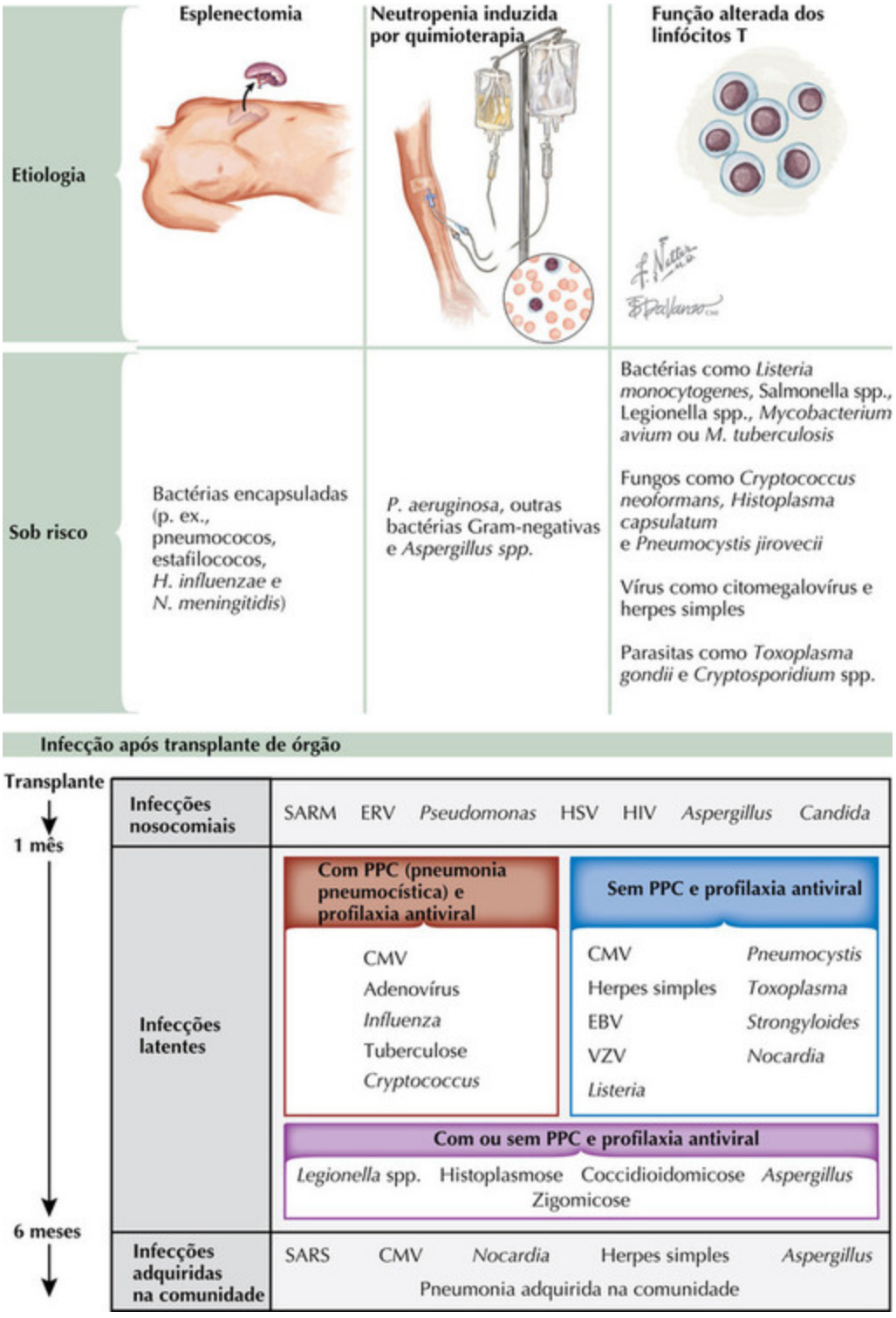


FIGURA 4-82

Quando pacientes com deficiências imunitárias específicas associadas a uma condição primária subjacente (frequentemente um câncer ou infecção

por HIV) ou como resultado de um tratamento medicamentoso (p. ex., quimioterapia ou imunossupressão para transplante) desenvolvem infecções respiratórias, são denominados hospedeiros imunocomprometidos (HICs). Nos últimos anos, a infecção por HIV tem levado ao desenvolvimento de uma grande e importante população de HICs que podem desenvolver pneumonia. Em qualquer HIC, um novo infiltrado pulmonar pode ser de origem infecciosa ou não infecciosa (p. ex., reação adversa a medicamentos, hemorragia pulmonar, lesão pulmonar aguda). Devido ao amplo espectro de potenciais patógenos e à seriedade da pneumonia nos HICs, o tratamento empírico é frequentemente suplementado por esforços vigorosos em se realizar um diagnóstico etiológico específico.

Em geral, a causa da infecção em um paciente classificado como HIC é ditada pelo tipo de deficiência imunitária (Fig. 4-82). Por conseguinte, pacientes que foram submetidos a uma esplenectomia (inclusive aqueles com anemia falciforme e autoesplenectomia) são geralmente infectados por bactérias não encapsuladas, como pneumococo, estafilococos, *Haemophilus influenza* e *Neisseria meningitidis*. Pacientes com neutropenia induzida por quimioterapia podem ser infectados por *Pseudomonas aeruginosa*, outras bactérias Gram-negativas e *Aspergillus* spp. Pacientes com função alterada dos linfócitos T, como aqueles que têm alguns linfomas ou infecção por HIV, podem ser infectados por bactérias como *Listeria monocytogenes*, *Salmonella* spp., *Legionella* spp., *Mycobacterium avium* ou *Mycobacterius tuberculosis*, fungos como *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum* ou *Coccidioides immitis*, vírus como o citomegalovírus (CMV) e o herpes simples, ou parasitas como *Pneumocystis jiroveci*, *Toxoplasma gondii* e *Cryptosporidium* spp. Nos pacientes infectados por HIV, o tipo de infecção que se desenvolve está diretamente relacionado com a contagem de linfócitos CD4+ do paciente. Aqueles que apresentam pouca disfunção imunitária e uma contagem CD4+ superior a 500 por mm^3 geralmente não desenvolvem infecção oportunista, e sua pneumonia predominante é bacteriana, especialmente causada por pneumococos. Aqueles que apresentam contagem entre 200 e 500 por mm^3 são suscetíveis a infecções por bactérias e *M. tuberculosis*. À medida que a contagem CD4+ diminui, o risco de infecção oportunista aumenta e os pacientes com uma contagem abaixo de 200 por mm^3 correm risco de contrair infecções por *P. jiroveci*. Com uma contagem abaixo de 100 por mm^3 a toxoplasmose deve ser uma

preocupação; abaixo de 50 por mm^3, CMV, *M. avium* e *Cryptococcus* spp. são mais prováveis.

Os pacientes imunocomprometidos devem ser submetidos a uma avaliação clínica cuidadosa, dando-se especial atenção a pele, trato gastrointestinal, sistema nervoso central, fundo de olho, fígado e pulmões. Tosse e dispneia podem estar presentes, mas os sintomas respiratórios podem ser mínimos, com poucos atuando como o único achado. Um agente etiológico pode ser sugerido por determinados achados extrapulmonares em conjunto com uma deficiência imunitária específica. Lesões de pele podem ocorrer em infecções causadas por *P. aeruginosa*, *Aspergillus* spp., *M. tuberculosis*, *Nocardia* spp., varicela-zoster, herpes simples, *Cryptococcus* spp. e *Blastomyces* spp. O sistema nervoso central pode ser acometido por *Nocardia* spp., pneumococos, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *M. tuberculosis*, *Legionella* spp., *Aspergillus* spp., *Cryptococcus* spp., *Toxoplasma* spp., varicela-zoster e CMV. Alterações na função hepática podem ser observadas nas infecções por CMV, *Legionella* spp., *Nocardia* spp., na tuberculose, histoplasmose, toxoplasmose e infecção por *Staphyloccocus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*. Pode ocorrer diarreia nas infecções por *Legionella* spp., *Cryptosporidium* spp., CMV ou herpes simples.

Após o transplante de órgãos, os pacientes podem adquirir uma infecção relacionada com o processo de hospitalização, à presença de uma condição grave ou à imunossupressão para transplante. No primeiro mês após o transplante, as infecções do paciente ocorrem por bactérias nosocomiais e *Candida* spp. No período compreendido entre 1 e 6 meses após o transplante, as infecções são relacionadas com a imunossupressão e podem ser causadas por CMV, *P. jiroveci* e agentes fúngicos (hifas como *Aspergillus* spp. e zigomicetos e leveduras como *Histoplasma* spp. e *Coccidioides* spp.), *L. monocytogenes* e *Legionella* spp. Após 6 meses, esses mesmos patógenos podem causar infecção nos pacientes severamente imunossuprimidos, embora uma infecção viral crônica (p. ex., pelo CMV) possa desenvolver-se nos pacientes menos severamente imunossuprimidos.

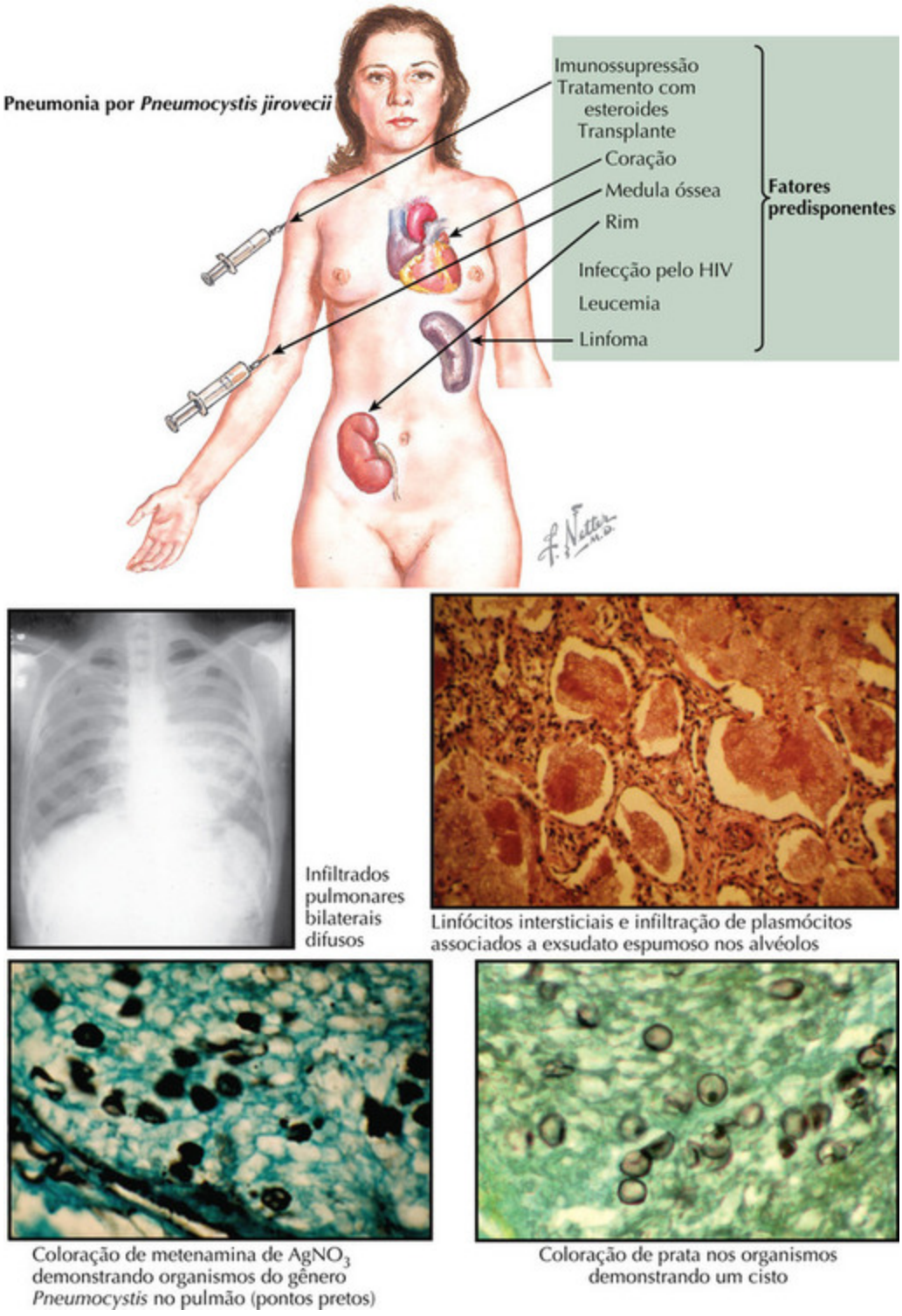


FIGURA 4-83

Radiografias torácicas podem revelar padrões específicos de determinados patógenos. É possível observar lesões focais nos pulmões em

doenças bacterianas, fúngicas e micobacterianas. Infiltrados difusos são detectáveis nas infecções por *P. jiroveci*, CMV, *Legionella*, na tuberculose miliar, na pneumonia viral e em infecções por *Aspergillus* spp. e *Candida* spp. Em geral, a abordagem envolve um tratamento baseado nos fatores de risco para patógenos específicos, suplementado por procedimentos diagnósticos (com frequência, broncoscopia ou uma biópsia aberta do pulmão), especialmente nos pacientes não responsivos.

Pneumonia associada a infecção por HIV

Pacientes com infecção por HIV apresentam deficiência na função das células T, porém também apresentam disfunção na resposta imunitária humoral e podem ser infectados por bactérias, vírus ou parasitas. As pneumonias mais comumente associadas aos pacientes imunossuprimidos pela infecção por HIV são causadas por *P. jiroveci* (Fig. 4-83) e pneumococos. Na infecção inicial por HIV com imunossupressão profunda, a infecção por *P. jiroveci* é comum, porém, após o tratamento com agentes antirretrovirais, patógenos bacterianos são os mais comumente relacionados com uma infecção respiratória. *P. jiroveci* pode ser reconhecido por meio das colorações de metenamina de prata ou Giemsa, geralmente a partir de amostras teciduais do pulmão ou fluidos provenientes de lavados broncoalveolares (LBA). A maioria dos pacientes provavelmente adquiriu *P. jiroveci* em fontes ambientais antes do início da infecção por HIV, e a pneumonia representa uma reativação, porém novas infecções e reinfecções também são possíveis. A maioria dos pacientes é apresentada com um curso subagudo de febre, tosse, dispneia e perda de peso. Dor no peito, indisposição, cansaço e suores noturnos também podem ocorrer, e alguns pacientes podem ser assintomáticos. A radiografia torácica geralmente revela infiltrados alveolares ou intersticiais difusos bilaterais. Infiltrados assimétricos ou focais podem ser observados ocasionalmente, assim como também é possível detectar nódulos pulmonares solitários e doença nos lobos superiores. Achados menos comuns incluem pneumotórax e efusão pleural. A doença no lobo superior e o pneumotórax eram relatados no passado, especialmente em pacientes que recebem pentamidina na forma de aerossol para profilaxia da infecção por *P. jiroveci*.

Em geral, o diagnóstico da infecção por *P. jiroveci* é feito broncoscopicamente, por meio de LAB ou biópsia transbrônquica. Além de uma radiografia compatível, outros achados clínicos incluem leucopenia e linfopenia, lactato desidrogenase sérica elevada, candidíase oral e um gradiente aumentado de tensão alveolar de oxigênio arterial. *P. jiroveci* pode coexistir com outras infecções oportunistas, como a causada por CMV, toxoplasmose ou doenças micobacterianas. Com o tratamento, o avanço é mais lento no paciente com AIDS do que em outros HICs com infecção por *P. jiroveci*. A febre pode persistir por 7 a 10 dias, e a sobrevida global relacionada com infecção atinge níveis tão altos quanto 90%. O tratamento é iniciado com administração intravenosa de trimetoprima/sulfametoxazol (15-20mg/kg/dia de trimpetroprima e 75-100mg/kg/dia de sulfametoxazol), mas o paciente pode não tolerar esse tratamento ou não responder a ele. Isso faz com que um tratamento alternativo com agentes como a pentamidina (4mg/kg/dia) ou atovaquone (750mg por via oral, três vezes ao dia) seja iniciado. O trimetrexato e a pentaminida em aerossol têm sido tentados, porém o efeito costuma ser menos efetivo do que o observado no tratamento padrão. A maioria dos regimes de tratamento é continuada por 21 dias e, caso a doença leve a uma hipoxemia, com PO_2 arterial abaixo de 70mmHg, devem-se adicionar corticosteroides, a fim de adequar a resposta inflamatória do hospedeiro à destruição dos organismos que acompanham o tratamento. Após a recuperação da pneumonia, os pacientes devem receber uma quimioprofilaxia contra infecções recorrentes, que pode ser realizada por administração oral de trimetoprima/sulfametoxazol ou de agentes alternativos.

Actinomicose

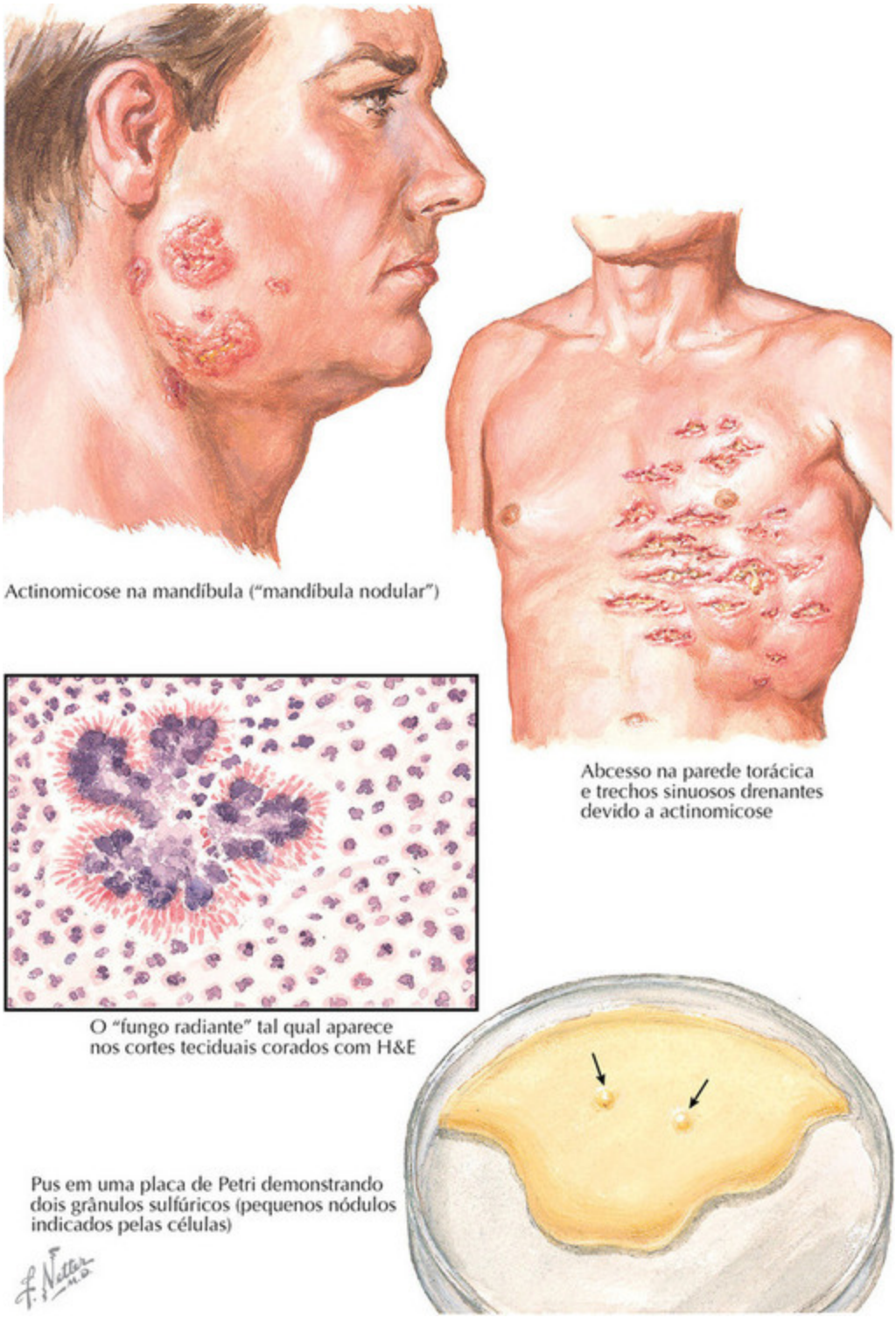


FIGURA 4-84

A actinomicose é uma infecção bacteriana granulomatosa ou supurativa causada por bactérias Gram-positivas ramificantes não esporulantes

pertencentes ao gênero *Actinomyces*. *Actinomyces* spp. são anaeróbicos estritos ou facultativos. Sua morfologia celular é variável, geralmente difteroide ou filamentosa, embora formas bacilares e cocoides também possam ocorrer. *Actinomyces* são bactérias verdadeiras, e seus filamentos são mais estreitos do que hifas fúngicas e, diferentemente dos últimos, prontamente se fragmentam em formas bacilares. Adicionalmente, *Actinomyces* spp. se reproduzem por meio de fissão binária, e não por meio da formação de esporos ou brotação, como acontece com os fungos. Eles fazem parte da flora oral normal dos sulcos gengivais e das criptas tonsilares. Sua prevalência está aumentada em indivíduos com higiene oral pobre, nos sulcos periodontais, nas placas dentárias ou nos dentes com cárie.

Actinomicose é uma infecção endógena cosmopolita de ocorrência esporádica. Homens são 1,5 a 3 vezes mais acometidos do que mulheres. *Actinomyces israelli* geralmente é o causador da actinomicose, embora várias outras espécies causem a doença nos seres humanos. Os tipos clínicos de actinomicose e sua incidência incluem as formas cervicofacial (55%), pulmonar (20%), abdominal (20%) e disseminada (5%). Uma característica-chave da actinomicose é a tendência a se disseminar através de barreiras anatômicas, incluindo fáscias, e o desenvolvimento de múltiplos tratos sinuosos. A infecção cervicofacial geralmente se segue a uma extração dentária ou outro trauma na mucosa oral, e é caracterizada por uma massa firme e dura na região da mandíbula (“mandíbula nodular”) que supura e dá origem a múltiplas fístulas cutâneas. A higiene oral pobre é um importante fator predisponente. Outras condições predisponentes incluem diabetes, imunossupressão, desnutrição e lesão tecidual local.

A actinomicose pulmonar pode resultar diretamente de um foco cervicofacial ou da extensão diafragmática, a partir de uma lesão intra-abdominal. Geralmente, essa condição é secundária à aspiração de um organismo proveniente da boca e, em geral, há envolvimento dos lobos inferiores. Os sintomas iniciais incluem febre discreta e tosse com esputo purulento. Com a formação de abcessos, o esputo pode apresentar estrias sanguinolentas. Caso não seja tratada, a infecção se dissemina para a pleura através da parede torácica, causando empiema, abcessos nos tecidos moles e múltiplas cavitações drenantes. Os sinais clínicos e radiográficos da

actinomicose pulmonar são semelhantes àqueles da nocardiose, da tuberculose e de outros distúrbios pulmonares.

A infecção abdominal ocorre com mais frequência após uma apendectomia ou perfuração intestinal, a qual pode ser traumática ou espontânea. A actinomicose abdominal é mais comum no ceco do que no apêndice, onde, frequentemente, está associada à formação de cavitações. Na actinomicose disseminada, virtualmente qualquer órgão pode estar envolvido.

Actinomyces spp. formam grânulos sulfúricos característicos no tecido infectado, os quais, porém, não são observados *in vitro*. Pus deve ser colocado em uma placa de Petri estéril e, posteriormente, examinado contra um fundo preto com o auxílio de uma lupa em busca desses grânulos. Caso estejam presentes, esses grânulos são observados como manchas branco-amareladas a brancas, variando em tamanho, desde quase invisíveis até 5mm de diâmetro. Sob microscopia com uso de óleo de imersão, amostras submetidas à coloração Gram revelam grânulos corados que apresentam um emaranhado de delicados filamentos Gram-positivos em formato de roseta com tacos na periferia.

O diagnóstico de actinomicose é confirmado por meio de cultura e, ocasionalmente, pela evidência histopatológica de *Actinomyces* na infecção. *Actinomyces* spp. são organismos fastidiosos de crescimento lento que necessitam de meios enriquecidos em condições anaeróbicas ou microaerofílicas e até 14 a 21 dias como período ótimo para crescimento. Portanto, o laboratório de microbiologia clínica deve ser informado caso haja suspeita sobre *Actinomyces* spp, os quais são, quase que invariavelmente, isolados como parte de uma flora polimicrobiana. Entretanto, o significado dessas bactérias coexistentes na patogênese da actinomicose não é claro, e esses patógenos não demandam tratamento específico com antibióticos.

Tratamento

Com frequência, a abordagem de um paciente com actinomicose necessita de um longo curso de antibióticos e intervenção cirúrgica nos casos complicados. A penicilina em doses elevadas é o tratamento de eleição para a actinomicose. Recomenda-se a administração de penicilina V ou de

amoxicilina por via oral, por 2 a 6 meses, no caso de infecções discretas sem supuração significativa ou tratos fistulosos. Alternativas aceitáveis para a penicilina incluem tetraciclinas, eritromicina e clindamicina. Nos pacientes com uma actinomicose cervicofacial mais severa que requeira cirurgia, recomenda-se o tratamento com penicilina G por 4 a 6 semanas, seguida por penicilina V oral por 6 a 12 meses.

Em adição aos antibióticos, uma intervenção cirúrgica pode ser necessária para a remoção do tecido necrosado ou de lesões fibróticas recalcitrantes, bem como para drenar os abcessos extensos por meio de marsupialização dos tratos sinuosos persistentes. O prognóstico é excelente com o procedimento medicamentoso-cirúrgico. Entretanto, pode haver recorrência, razão pela qual é aconselhável haver uma observação prolongada do paciente após o tratamento.

Nocardiose

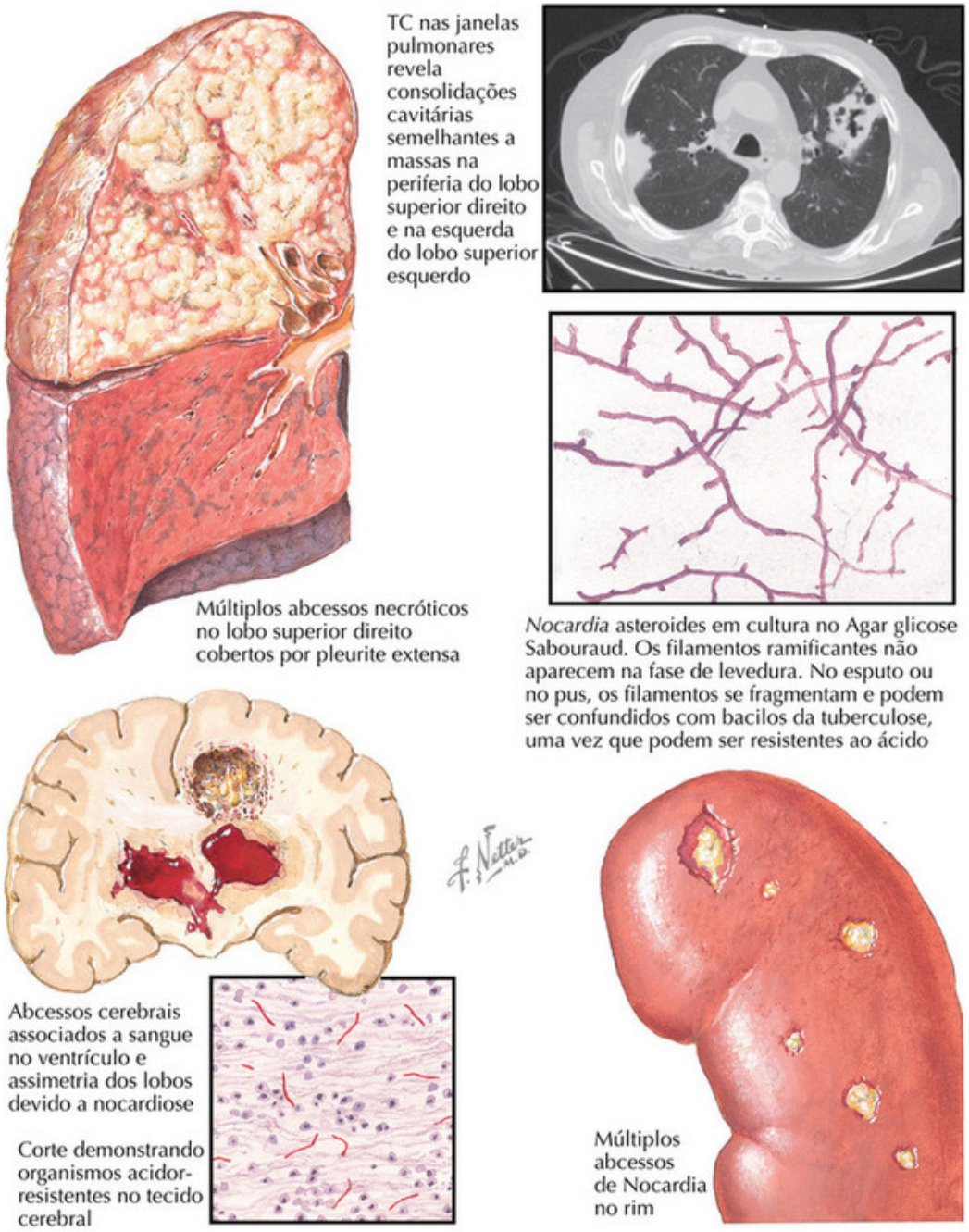


FIGURA 4-85

A nocardiose é uma infecção bacteriana supurativa incomum causada por actinomicetos aeróbicos pertencentes ao gênero *Nocardia*. Embora os pulmões, a pele e os tecidos subcutâneos estejam normalmente envolvidos, a doença pode disseminar-se para qualquer outro órgão, em especial para o sistema nervoso central (SNC). Outra característica da nocardiose é a

tendência de recidivar ou progredir, apesar da instituição de um tratamento apropriado.

O gênero *Nocardia* inclui mais de cinquenta espécies, pelo menos 33 das quais causando doença nos seres humanos – as mais comuns são as do complexo *Nocardia asteroides. Nocardia* é uma bactéria Gram-positiva altamente evoluída, imóvel, não encapsulada, aeróbica, parcialmente acidoorresistente, com uma ramificação filamentosa característica que se fragmenta em formas bacilares ou cocoides. A característica acidorresistente e o crescimento sob condições aeróbicas ajudam a distinguir *Nocardia* de *Actinomyces*.

Nocardia spp. ocorre globalmente e existe no solo, em material vegetal apodrecido e ambientes aquáticos saprófitos. A inalação é a via mais comum de infecção, apesar de a ingestão, a inoculação direta e a transmissão nosocomial também terem sido descritas. Indivíduos de todas as idades podem infectar-se, e os homens adquirem a doença com mais frequência, provavelmente devido à exposição ocupacional. Em geral, a nocardiose é uma infecção oportunista, e um terço dos casos ocorre em hospedeiros imunocompetentes. Condições que causam imunocomprometimento e predispõem à ocorrência de nocardiose incluem o tratamento com glicocorticoides, câncer, transplante hematopoiético e de órgãos, além de infecção por HIV. Condições predisponentes menos comuns incluem diabetes melito, alcoolismo, doença granulomatosa crônica, proteinose pulmonar alveolar, tratamento com inibidores de fator de necrose tumoral-α e tuberculose.

A localização e a extensão da doença podem ser utilizadas para se classificar a nocardiose como uma doença pulmonar, do SNC, cutânea e disseminada. Nos pulmões, a nocardiose produz uma doença crônica a fulminante, enquanto, em outras vísceras e na pele, causa supuração crônica, formação de tratos sinuosos e de abcessos. A disseminação hematógena pode ocorrer em praticamente qualquer órgão.

Os sintomas apresentados na nocardiose pulmonar são frequentemente semelhantes àqueles da pneumonia ou da tuberculose. Manifestações radiográficas incluem nódulos únicos ou múltiplos (com ou sem cavitação), consolidação lobar, infiltrados reticulonodulares ou intersticiais e efusões pleurais. Empiema, mediastinite, pericardite e síndrome da veia cava superior podem ocorrer após disseminação contígua.

Abcessos cerebrais causados por *Nocardia* podem ocorrer em qualquer região do cérebro e se apresentam clinicamente em associação com febre, dor de cabeça, meningismo, convulsões e deficiências neurológicas focais. A nocardiose do SNC também pode apresentar-se como uma massa em pacientes imunocompetentes ou, mais raramente, como uma meningite crônica ou subaguda.

Manifestações da nocardiose cutânea incluem ulcerações, pioderma, celulite, nodulações e abcessos subcutâneos. Também pode haver envolvimento dos vasos linfáticos regionais e formação de um micetoma envolvendo tecidos subcutâneos e ossos, em associação com seios drenantes. A nocardiose disseminada é determinada quando existem dois locais não contíguos acometidos.

A nocardiose deve ser sugerida quando o paciente apresentar lesões cerebrais, de tecido mole ou cutâneas na existência de um processo pulmonar recente concomitante. A infecção por *Nocardia* também deve ser sugerida em pacientes com pneumonia supurativa não responsiva aos agentes antimicrobianos convencionais, particularmente naqueles com imunossupressão. O diagnóstico diferencial inclui, inicialmente, infecções micobacterianas, fúngicas, parasitárias e bacterianas, assim como câncer.

O diagnóstico definitivo depende do isolamento do patógeno a partir de uma amostra clínica. Com frequência, é necessário colher uma amostragem invasiva, e o laboratório clínico necessita dispor de meios e métodos de coloração específicos. A aparência característica após a coloração de Gram e a resistência parcial ao ácido em exame direto de amostras clínicas podem levar a um diagnóstico presumido rápido. *Nocardia* spp. necessitam de 5 a 21 dias para crescer em cultura. Caso possível, isolados de *Nocardia* devem ser enviados para laboratórios de referência, a fim de se proceder a uma identificação precisa e confirmar os testes de suscetibilidade.

Tratamento

Os isolados de *Nocardia* spp. são variavelmente resistentes a antibióticos. O tratamento com um único agente oral é inadequado para a infecção cutânea em um paciente imunocompetente. Trimetoprima/sulfametoxazol é o tratamento medicamentoso de eleição. Recomenda-se a cobertura empírica com dois ou três agentes nas infecções severas (p. ex.,

trimetoprima/sulfametoxazol, em combinação com amicacina). Com o envolvimento do SNC, deve-se adicionar ao protocolo uma cefalosporina de terceira geração ou imipenem. O tratamento inicial deve ser administrado por via intravenosa por 3 a 6 semanas, até haver melhora clínica. O tratamento deve ser continuado e baseado em dois medicamentos orais, como trimetoprima/sulfametoxazol, minociclina ou amoxicilina/clavulanato por um tempo total de 6 a 12 meses. Uma intervenção cirúrgica pode ser necessária no cérebro e nos grandes abcessos de tecidos moles não responsivos a antibióticos, nos casos de empiema, produção de fluído mediastinal e de pericardite. Uma terapia de manutenção oral prolongada para prevenir recidivas é necessária nos pacientes persistentemente imunossuprimidos. A taxa de pacientes com nocardiose pulmonar varia de 14% a 40%. A doença disseminada apresenta uma taxa de mortalidade de 7% a 44% nos indivíduos imunocompetenes e de 85% nos hospedeiros imunocomprometidos.

Histoplasmose

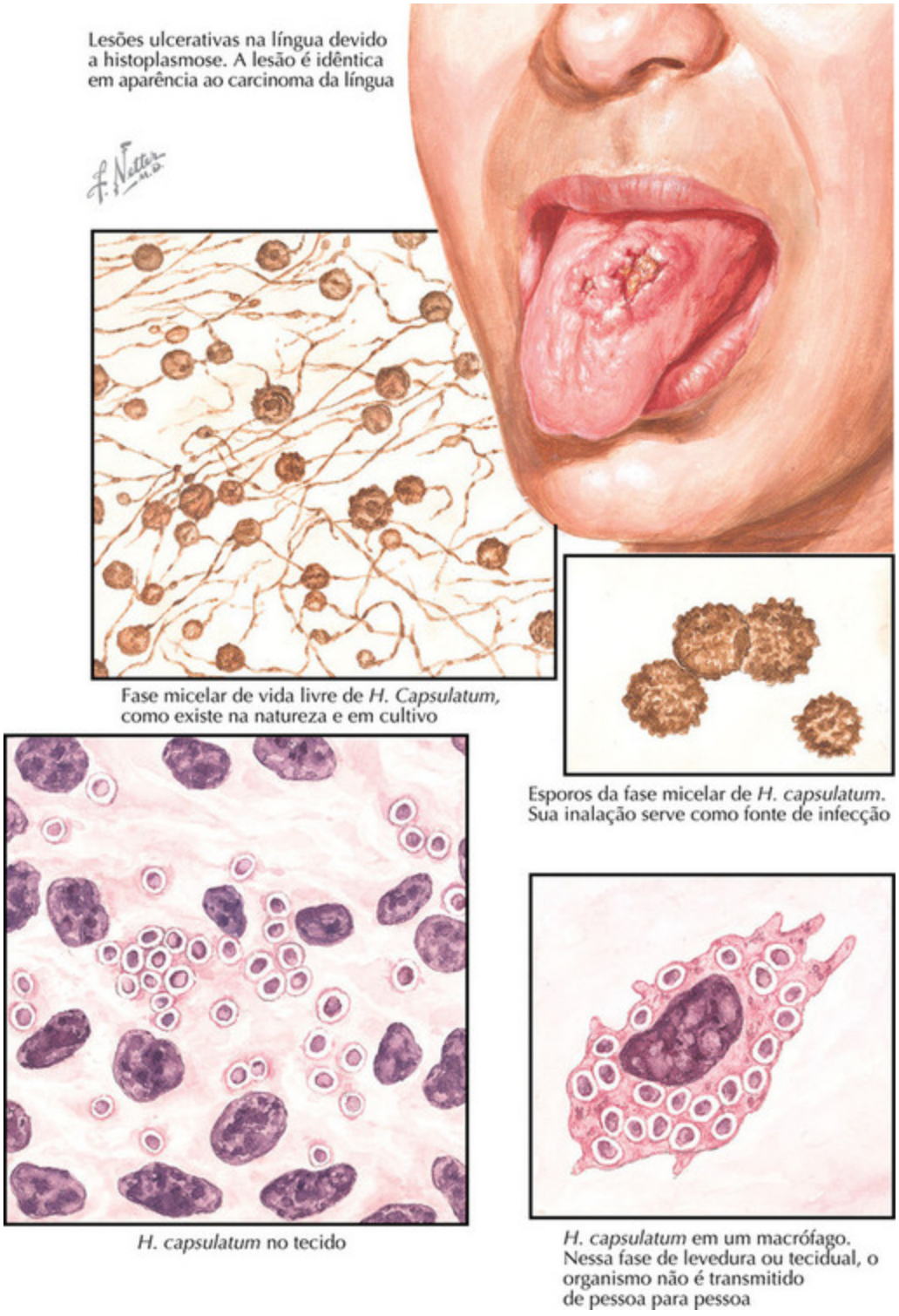


FIGURA 4-86

A histoplasmose é causada pela inalação dos esporos do fungo *Histoplasma capsulatum*. O organismo existe amplamente na natureza, e é

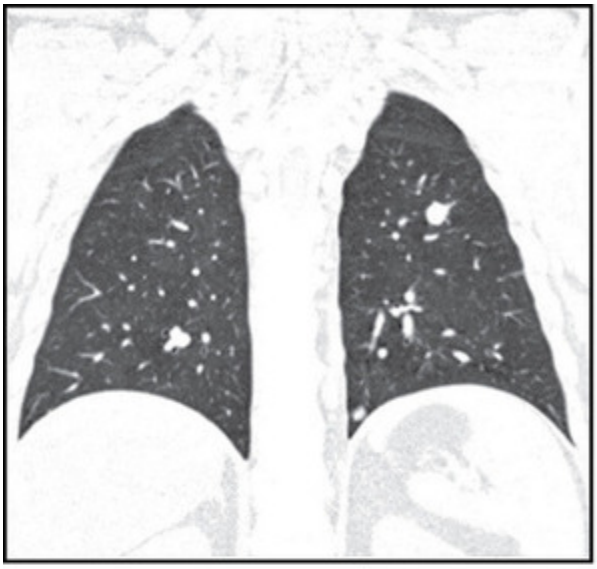
encontrado nos Estados Unidos, sendo mais comum nos vales dos rios St. Lawrence e Missouri-Ohio-Mississippi. Também existe na maioria dos vales de rios em todo o planeta, entre o 45º paralelo norte e o 45º paralelo sul. As excretas de morcegos e aves aparentam fornecer, nas fezes, os elementos essenciais que favorecem a esporulação do fungo no solo. Portanto, locais comumente associados à exposição a *H. capsulatum* incluem galinheiros, cavernas, prédios abandonados, viveiros e lotes de madeira. Atividades associadas à exposição incluem escavação, construção, demolição, corte e coleta de madeiras e exploração de cavernas. Entretanto, na maioria dos casos, os pacientes não relatam essas exposições ou somente o fazem quando são especificamente questionados.

Infecções por *H. capsulatum* são extremamente comuns, estimando-se que mais de 50 milhões de pessoas já se infectaram nos Estados Unidos e mais de 500 mil novas infecções são geradas por ano. O desfecho da infecção aguda depende do tamanho do inóculo, da presença de uma doença pulmonar subjacente, do estado imunitário geral e da imunidade específica para *H. capsulatum*. Em mais de 95% dos casos, a infecção é subclínica. Em alguns, a doença pode manifestar-se como uma síndrome semelhante a uma gripe ou como uma pneumonia discreta ou severa, a qual geralmente é autolimitante ou, em geral, não é diagnosticada. Essa doença se apresenta, em geral, como uma infecção pulmonar subaguda que é observada semanas a meses após a exposição. Os sintomas costumam ser discretos, e as radiografias revelam infiltrados focais e linfadenopatia mediastínica ou hilar. Os sintomas e resolvem dentro de várias semanas, porém o cansaço e a astenia podem persistir por meses.

Quando há uma exposição aguda e intensa, infiltrados reticulonodulares ou miliares são observados e a infecção pode progredir para insuficiência respiratória ou disseminação extrapulmonar progressiva. Nos pacientes com doença pulmonar subjacente, a doença pulmonar pode tornar-se crônica, progressiva, e simular, com fidelidade, a tuberculose cavitária. A doença crônica também pode apresentar-se como uma broncolitíase, um granuloma mediastínico e como uma mediastinite fibrosante. Em ocasiões mais raras, *H. capsulatum* pode disseminar-se de forma aguda, através do corpo até a medula óssea, pele, fígado, baço, meninges e trato alimentar, particularmente nos pacientes imunossuprimidos (p. ex., HIV-positivos, transplantados, pacientes em tratamento com inibidores do fator de necrose

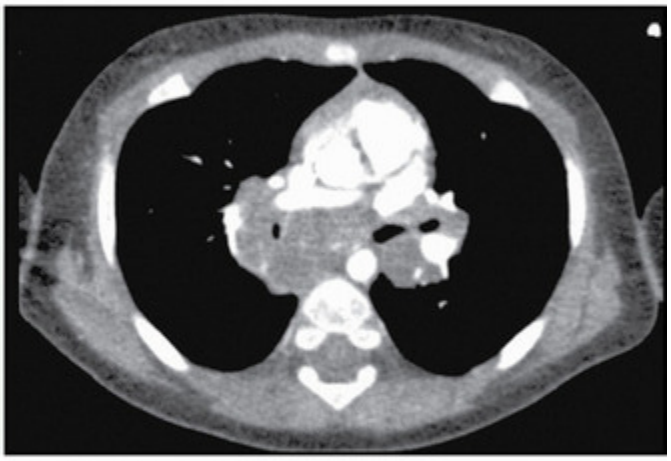
tumoral-α) ou aqueles alocados nos extremos das idades. Além disso, a histoplasmose crônica progressiva disseminada ocorre raramente em adultos mais velhos imunocompetentes.

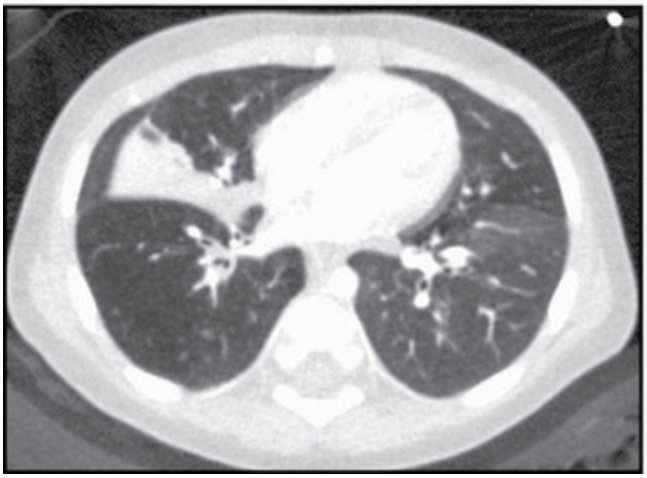
Outras manifestações pulmonares de histoplasmose podem incluir uma pequena densidade nodular única, associada a linfadenopatia hilar unilateral, idêntica àquela observada no complexo de Ghon, um nódulo único ou uma lesão em formato de moeda, a qual pode simular um carcinoma broncogênico, múltiplos nódulos pulmonares simulando metástase tumoral, efusões pleurais, linfadenopatia mediastínica simulando linfoma e linfadenopatia hilar bilateral simulando sarcoidose.



Reconstrução coronal de uma TC demonstrando nódulos pulmonares bilaterais nas janelas pulmonares

Reconstrução axial de uma TC contrastada no nível da carina demonstrando linfadenopatia maciça subcarinal e hilar bilateral





TC das janelas pulmonares demonstrando atelectasia do lobo médio provavelmente causada por compressão extrínseca do brônquio devido a linfadenomegalia

FIGURA 4-87

Quando os esporos da fase micelar de *H. capsulatum* conseguem adentrar no corpo, convertem-se na fase tecidual ou de levedura. Eles se apresentam

nos tecidos e nas secreções respiratórias como organismos intracelulares ovoides, encapsulados, com 3 μm a 5 μm de diâmetro, demonstrando um brotamento de base estreita. As alterações histopatológicas que o acompanham incluem granulomas, agregados linfoistiocíticos e infiltrados difusos de células mononucleares.

O diagnóstico se baseia na combinação de histopatologia, culturas, detecção de antígenos (em amostras respiratórias e na urina) e testes sorológicos (incluindo a fixação do complemento e a imunodifusão). Na doença pulmonar difusa, testes antigênicos e culturas são úteis, embora os resultados da sorologia sejam frequentemente negativos. Na doença pulmonar aguda localizada, a sorologia frequentemente é positiva, porém a detecção dos fungos é mais difícil. Na doença pulmonar crônica, os resultados da sorologia e da cultura são frequentemente positivos. Em geral, a broncoscopia é necessária para se obterem amostras respiratórias adequadas e, em algumas ocasiões, é preciso realizar biópsias de linfonodos ou pulmão para se chegar ao diagnóstico.

O tratamento é indicado nos casos de pneumonia aguda, que, algumas vezes, são severos, na doença pulmonar crônica progressiva e na histoplasmose disseminada. Outras formas de histoplasmose demandam tratamento específico somente no caso de haver progressão do quadro.

Tratamento

Pacientes com histoplasmose discreta a moderada são tratados com itraconazol, embora a anfotericina B seja indicada para as infecções moderadamente severas e para as severas, especialmente como tratamento inicial. O uso concomitante de corticosteroides por 1 a 2 semanas auxilia no tratamento da doença severa aguda, que se manifesta como síndrome da dificuldade respiratória aguda. Em geral, o tratamento antifúngico dura de 6 a 12 semanas.

A utilização de itraconazol por 18 a 24 meses tem demonstrado sucesso no tratamento de pacientes com histoplasmose pulmonar crônica. Após o término bem-sucedido do tratamento, podem ocorrer recidivas em 10% a 20% dos pacientes ao longo de 5 anos. Portanto, esses pacientes devem ser cuidadosamente seguidos nesse período. Na doença disseminada, pacientes gravemente doentes devem ser tratados inicialmente com anfotericina B,

seguida por itraconazol por, pelo menos, 1 ano. Pacientes com doenças menos graves podem ser tratados desde o início com itraconazol.

Coccidioidomicose

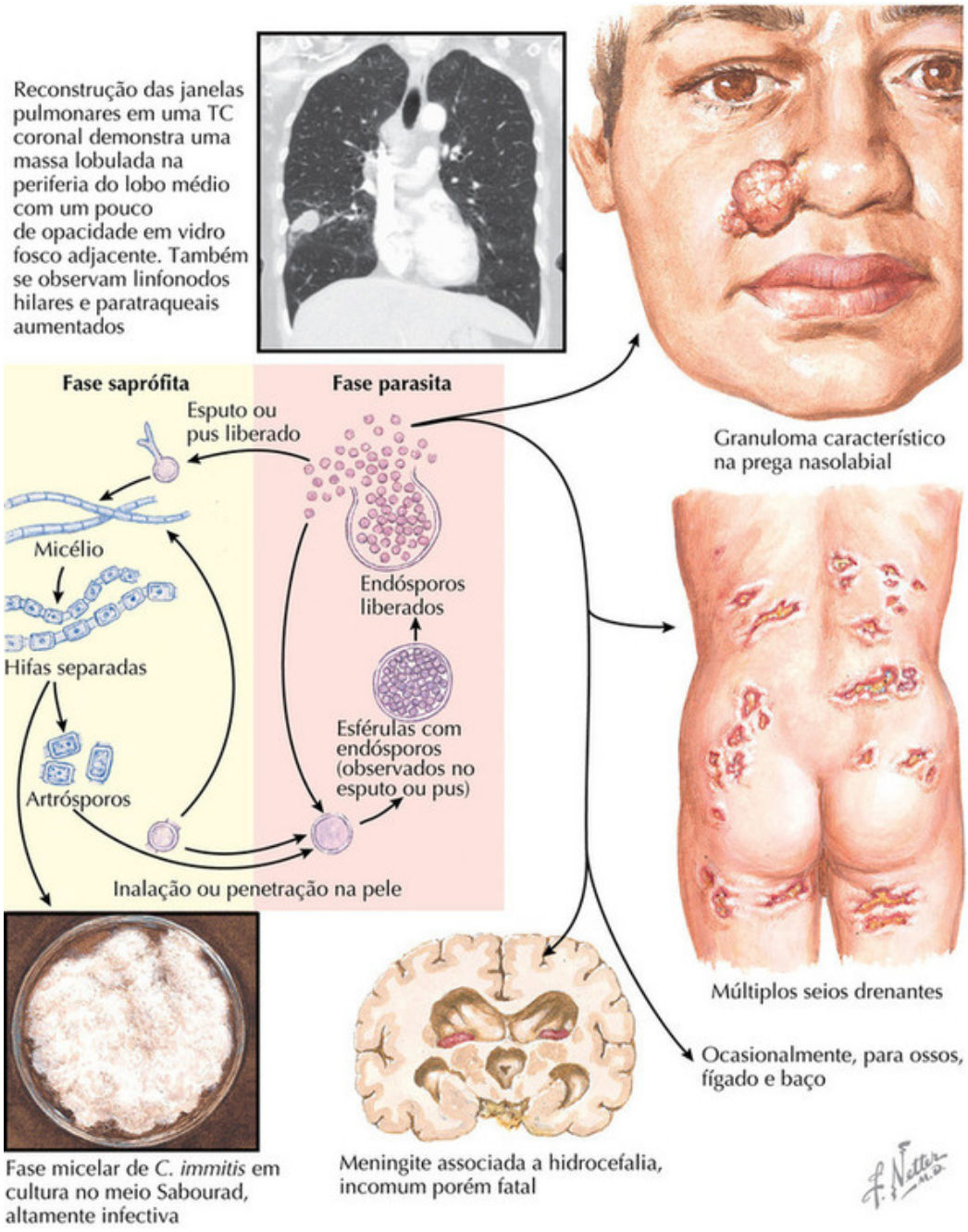


FIGURA 4-88

A coccidioidomicose é uma infecção causada pelos fungos dimórficos *Coccidioides immitis* e *Coccidioides posadasii. Coccidioides* spp. são endêmicos nos desertos do sudoeste dos Estados Unidos e em partes do México e Américas do Sul e Central. A doença clínica varia de uma pneumonia autolimitante (febre do vale) a uma doença disseminada, especialmente nos pacientes imunossuprimidos.

Coccidioides spp. crescem na forma micelar alguns centímetros abaixo da superfície do solo do deserto. Sob a condição seca, os micélios se quebram em esporos altamente infecciosos compostos por células únicas (artroconídias) de 3 μm a 5 μm de tamanho que permanecem suspensos no ar por longos períodos. Durante a inalação, uma artroconídia aumenta bastante de tamanho, formando esférulas semelhantes a uma levedura, no interior das quais os esporos se desenvolvem. A ruptura das esférulas maturas libera endósporos para dentro do tecido infectado. Cada endósporo é potencialmente capaz de produzir outra esférula.

Entre as pessoas que vivem em áreas endêmicas, o risco de exposição a *Coccidioides* spp. é de aproximadamente 3% ao ano em um padrão sazonal que tipicamente se apresenta maior nos períodos secos após uma estação chuvosa. As infecções também podem ocorrer em indivíduos que estão simplesmente passando por uma área endêmica. O sudeste do estado do Arizona e a Califórnia respondem por 90% das infecções observadas nos Estados Unidos. O aumento na população dessas áreas resultou em taxas aumentadas de novas infecções para até 150 mil casos por ano. As infecções são subclínicas em mais da metade dos casos, havendo somente desenvolvimento posterior de uma hipersensibilidade cutânea tardia contra a coccidioidina.

Uma doença clinicamente significativa conhecida como febre do vale pode apresentar-se de maneira subaguda, associada a sintomas respiratórios e sistêmicos, frequentemente com a duração de semanas a meses. A manifestação clínica mais frequente é a pneumonia adquirida na comunidade, com um período de incubação de 1 a 3 semanas. Os sintomas mais comumente observados são dor no peito, tosse, febre e cansaço. Artralgias, eritema nodoso e eritema multiforme ocorrem ocasionalmente, e uma hemoptise pode sugerir o desenvolvimento de lesões cavitárias.

Radiografias torácicas podem apresentar achados banais em até 50% de todos os pacientes, mesmo naqueles com queixa respiratória. Alterações comuns incluem infiltrados unilaterais ou bilaterais e linfadenopatia hilar ipsilateral. Com menos frequência, é possível observar linfadenopatia mediastínica e efusões pleurais. Em geral, a inflamação pulmonar primária se resolve espontaneamente, deixando no local um nódulo residual ou uma cavidade periférica de parede fina em cerca de 5% dos casos. A disseminação é observada em cerca de 1% dos pacientes em direção a

qualquer órgão, porém os mais comuns são pele, ossos, articulações e sistema nervoso central. Fatores de risco para uma doença pulmonar complicada e para disseminação incluem defeito na imunidade celular, como observado na infecção por HIV, transplante de órgãos ou tratamento com altas doses de glicocorticoides. Mulheres gestantes, especialmente durante o terceiro trimestre, e indivíduos de origem africana ou filipina estão sob risco de disseminação. A diabetes melito tem sido associada a infecção pulmonar de resolução lenta e cavitação residual.

O diagnóstico da coccidioidomicose é difícil, devido à sua apresentação clínica inespecífica e ao fato de o diagnóstico não ser levado em conta. O diagnóstico específico precoce é importante, uma vez que reduz a realização de testes diagnósticos desnecessários, o emprego inapropriado de antibióticos e a morbidade decorrente de uma doença pulmonar progressiva ou disseminada. Um diagnóstico definitivo requer o isolamento de *Coccidioides* spp. em cultura a partir de amostras respiratórias. Entretanto, o crescimento pode levar de vários dias a semanas. A propagação de *Coccidioides* spp. no laboratório clínico representa um risco de saúde significativo para os profissionais do laboratório, os quais devem ser notificados quando uma amostra suspeita de *Coccidiodes* spp. é enviada para avaliação. Testes sorológicos são confiáveis para o diagnóstico de coccidioidomicose, exceto, algumas vezes, nos doentes em fase inicial e nos pacientes imunocomprometidos. Um ensaio de imunodifusão que detecta anticorpos séricos das classes IgG e IgM direcionados para *Coccidioides* spp. é o teste mais comumente utilizado, embora ensaios de fixação do complemento sejam utilizados para se avaliarem outros fluidos corporais, como o fluido cerebroespinal. A maioria dos pacientes perde reatividade sorológica com alguns meses de infecção, o que leva a manutenção da reatividade a apontar lesões residuais ou infecção ativa. Testes sorológicos seriados são, portanto, úteis para a resolução do quadro.

Tratamento

A maioria dos pacientes com coccidioidomicose pulmonar sem complicações apresenta resolução da infecção sem a utilização de tratamento antifúngico específico. Entretanto, esse tratamento pode beneficiar alguns pacientes, tanto por meio da diminuição do curso da

doença quanto pela prevenção de complicações. Devido à falta de dados adequados provenientes de ensaios, recorre-se ao julgamento clínico para identificar tais pacientes. Indicadores comumente utilizados para o tratamento incluem sintomas que persistem por mais de 2 meses, mais de 10% de perda no peso corporal, suores noturnos que persistem por período superior a 3 semanas, inabilidade para trabalhar, infiltrados pulmonares unilaterais ou bilaterais extensos, linfadenopatia hilar proeminente ou persistente e titulações de anticorpos à fixação do completo acima de 1: 16. O tratamento também é indicado para pacientes sob risco ou que manifestam doença pulmonar complicada ou disseminada.

O tratamento com agentes azólicos como cetoconazol, fluconazol ou itraconazol por 3 a 6 meses é o protocolo geralmente utilizado. Os últimos dois agentes são mais bem tolerados. O posaconazol e o voriconazol podem apresentar bons resultados em casos refratários. O emprego de anfotericina B por via intravenosa é reservado aos casos que progridem rapidamente ou nas infecções que ocorrem em órgãos vitais, como a medula espinal. Após a descontinuação do tratamento, é necessário haver um acompanhamento acurado, devido à elevada taxa de recidiva em até um terço dos pacientes.

Blastomicose

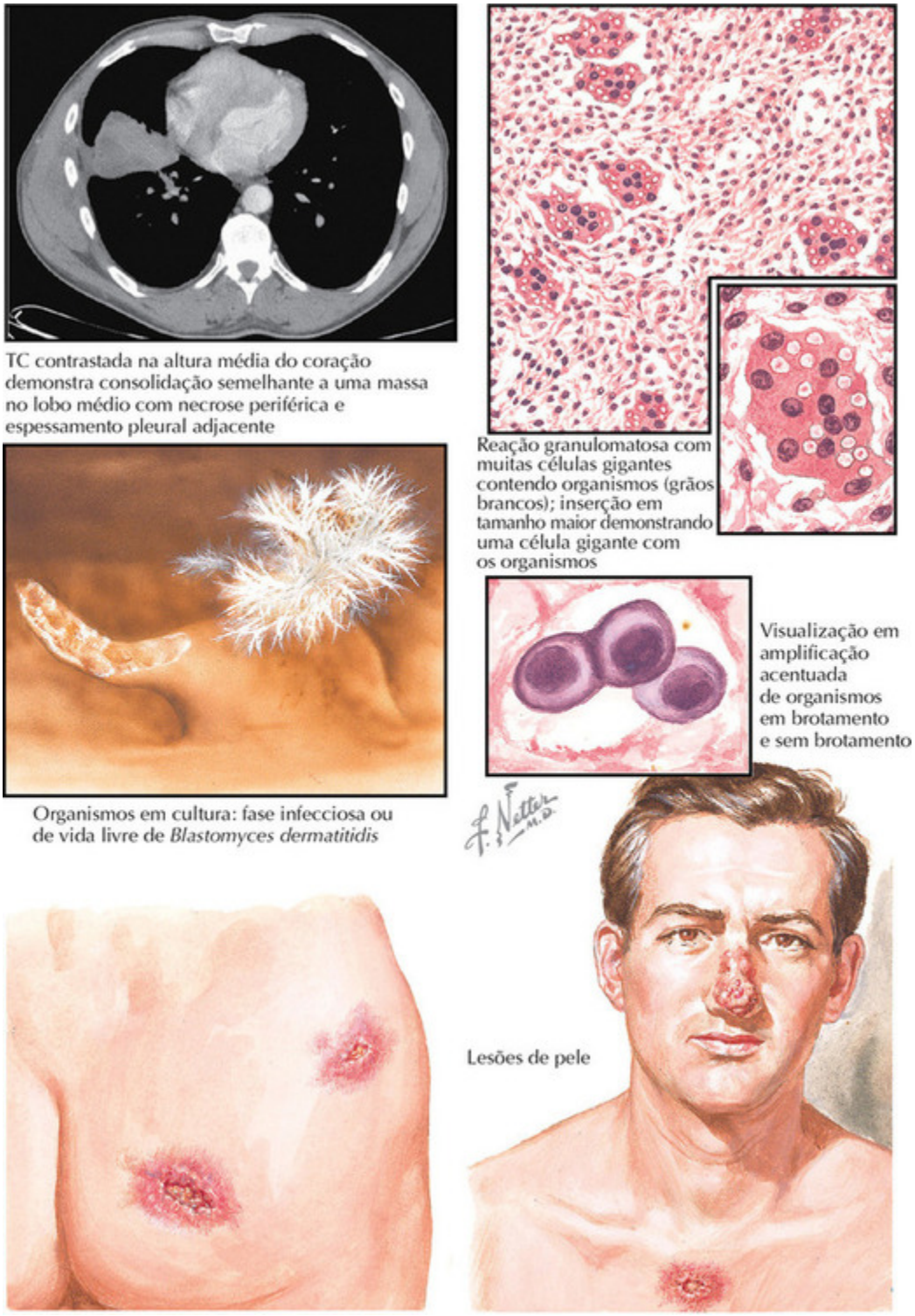


FIGURA 4-89

A blastomicose é uma infecção piogranulomatosa sistêmica que envolve, primariamente, os pulmões, causada pela inalação de esporos infectantes do

fungo difásico *Blastomyces dermatitidis*. Esse organismo existe no solo ou em vegetação de floresta sob a forma micelar. Quando os esporos (conídias) do crescimento micelar adentram no corpo, em geral por inalação e, raras vezes, por inoculação direta, o organismo se converte em uma fase de levedura. A fase de levedura é encontrada em tecido infectado, pus, esputo ou outros exsudatos corporais, apresentando-se como um organismo não infectante. As células da levedura são multinucleadas, geralmente medindo de 8 μm a 15 μm de diâmetro, caracterizadas por uma parede celular espessa refringente, sendo que sua reprodução se dá por brotamento.

O nicho ecológico de *Blastomyces* spp. é o solo que contém material vegetal em decomposição ou madeira decomposta, havendo condições úmidas para potencializar seu crescimento. Em consequência, um fator comumente associado tanto à doença endêmica quanto à epidêmica é a exposição ao solo, associada a trabalho ou recreação. A blastomicose ocorre primariamente na América do Norte, em especial nos vales dos rios Mississipi-Ohio, os estados do meio-oeste e as regiões fronteiriças dos Grandes Lagos e do rio St. Lawrence. Em ordem de incidência, a África vem depois da América do Norte, com casos eventuais identificados no México, nas Américas Central e do Sul, Índia e Oriente Médio.

Em contraste com as conídias, a forma de levedura de *B. dermatitidis* é mais resistente a fagocitose e morte causada por leucócitos polimorfonucleares, monócitos e macrófagos alveolares. A conversão para a forma de levedura provavelmente contribui para a infecção e a persistência de *Blastomyces* spp., e a cápsula e a Bad-1, uma glicoproteína de 120 Kd, atuam como fatores de virulência importantes expressos nessa forma.

A principal defesa contra *B. dermatitidis* adquirida pelo hospedeiro é a imunidade celular, embora a imunidade humoral (mediada por anticorpos específicos) não aparente conferir resistência ou acelerar a recuperação clínica. Uma grande variedade de antígenos de *Blastomyces* atua como alvo de linfócitos T antígeno-específicos e de macrófagos ativados por linfocinas após a infecção clínica.

A blastomicose pode apresentar-se como uma doença pulmonar, com o envolvimento de múltiplos órgãos (disseminada), ou, com menos frequência, como uma doença unicamente extrapulmonar. A incidência das últimas duas formas tem diminuído devido à disponibilidade de tratamento

efetivo para cerca de 18% dos pacientes. A infecção pulmonar por *Blastomyces* pode ser assintomática ou manifestar-se como uma pneumonia aguda ou crônica. Disseminação hematógena ocorre com frequência. É comum haver doença extrapulmonar na pele, nos ossos e no sistema genitourinário, porém praticamente qualquer órgão pode ser infectado, inclusive o sistema nervoso central (SNC).

A pneumonia aguda que ocorre na infecção por *B. dermatitidis* se assemelha à *influenza* ou a uma pneumonia bacteriana. A infecção crônica se apresenta como uma pneumonia crônica ou um potencial câncer. As manifestações radiográficas são de inflamação pulmonar, nódulos grandes e pequenos ou massas, cavitação e padrões miliares difusos. As lesões podem ser uni ou bilaterais e podem envolver qualquer um ou todos os lobos pulmonares. Elas podem simular de maneira muito próxima a aparência de um carcinoma broncogênico, assim como tuberculose e outros distúrbios pulmonares.

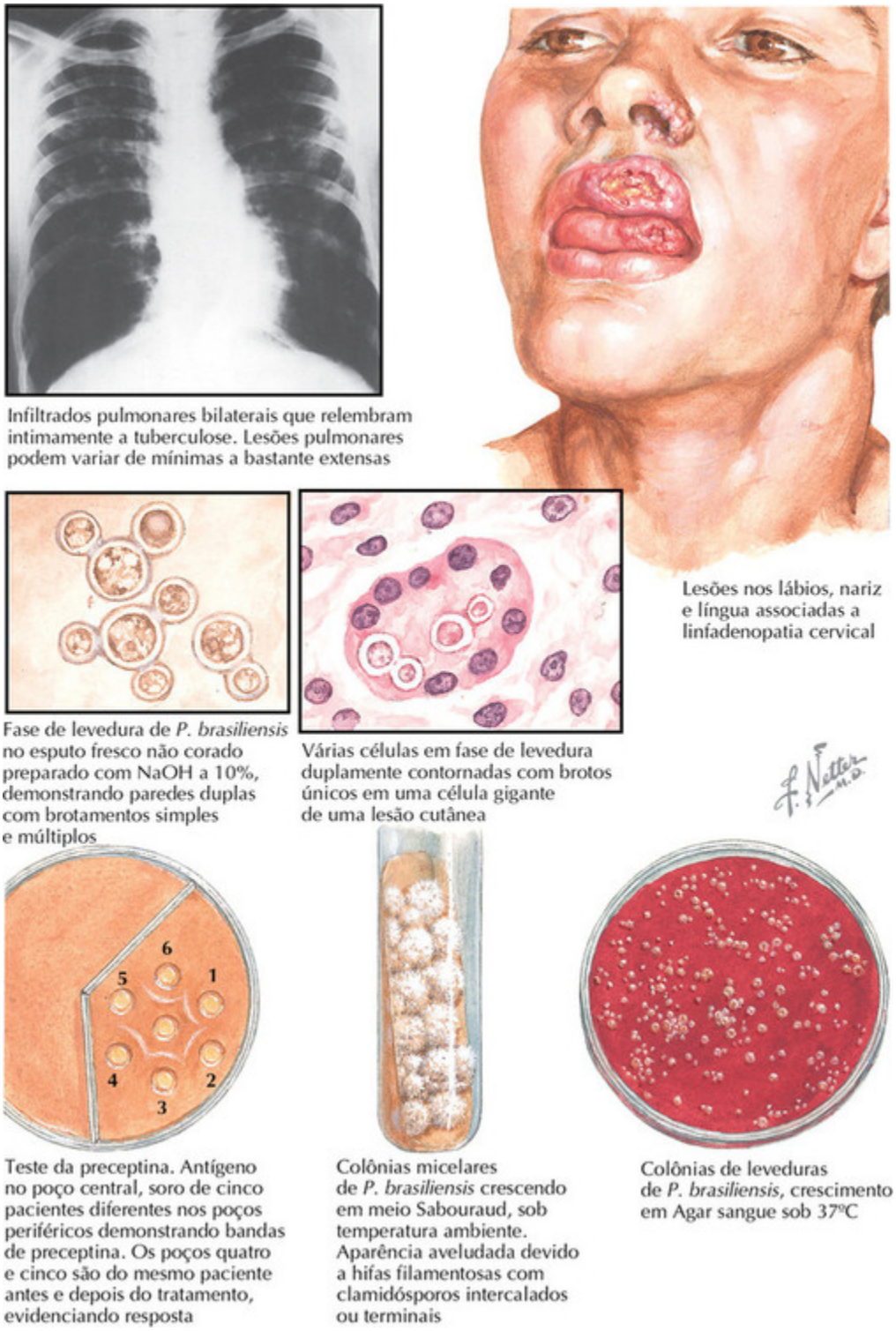
Realiza-se o diagnóstico de blastomicose por meio da presença do agente etiológico no esputo do paciente, em amostras broncoscópicas, na urina, em outros exsudatos ou no tecido corporal. A visualização direta do organismo em amostras citológicas e histológicas pode fornecer um diagnóstico rápido. Para a blastomicose pulmonar, o exame direto das amostras respiratórias apresenta sensibilidade de 50% a 90%, e a cultura das leveduras é diagnóstica em 86% a 100% dos casos. Atualmente, testes sorológicos disponíveis não apresentam utilidade nessa doença. Entretanto, está em avaliação um teste promissor na detecção de antígenos para aplicação em fluidos corporais.

Tratamento

Apesar de pacientes ocasionais com blastomicose pulmonar discreta a moderada poderem apresentar cura espontânea, a maioria necessita de tratamento específico. Tanto a anfotericina B quanto os agentes do grupo dos antifúngicos azólicos são ativos contra *B. dermatitidis*. Considerações acerca do tratamento incluem gravidade da doença, envolvimento do SNC e imunocompetência do paciente. Nos casos de doença severa, envolvimento do SNC ou se a imunossupressão estiver presente, recomenda-se a administração de anfotericina B por via intravenosa, de preferência em sua

formulação lipídica, por 1 a 2 semanas, até que se observe melhora, realizando, em seguida, a administração oral de itraconazol, até se preencher um período total de 12 meses de tratamento. Na doença discreta a moderada em um paciente imunocompetente sem envolvimento do SNC, o tratamento pode ser iniciado com a administração de itraconazol por via oral, com uma duração que varia de 6 a 12 meses. Outros agentes azólicos, como o fluconazol (alta dose) e o voriconazol, também podem ser utilizados se o itraconazol não for tolerado ou quando o SNC estiver envolvido, tendo em vista que a última droga tem pouca penetração no SNC. Caso o paciente não responda com os agentes azólicos, o tratamento deve ser modificado para anfotericina B. Pacientes adequadamente tratados apresentam baixa taxa de recidiva, ou seja, menos de 10% dos casos.

Paracoccidioidomicose



Infiltrados pulmonares bilaterais que relembram intimamente a tuberculose. Lesões pulmonares podem variar de mínimas a bastante extensas

Lesões nos lábios, nariz e língua associadas a linfadenopatia cervical

Fase de levedura de *P. brasiliensis* no esputo fresco não corado preparado com NaOH a 10%, demonstrando paredes duplas com brotamentos simples e múltiplos

Várias células em fase de levedura duplamente contornadas com brotos únicos em uma célula gigante de uma lesão cutânea

Teste da preceptina. Antígeno no poço central, soro de cinco pacientes diferentes nos poços periféricos demonstrando bandas de preceptina. Os poços quatro e cinco são do mesmo paciente antes e depois do tratamento, evidenciando resposta

Colônias micelares de *P. brasiliensis* crescendo em meio Sabouraud, sob temperatura ambiente. Aparência aveludada devido a hifas filamentosas com clamidósporos intercalados ou terminais

Colônias de leveduras de *P. brasiliensis*, crescimento em Agar sangue sob 37ºC

FIGURA 4-90

A paracoccidioidomicose, anteriormente conhecida como blastomicose sul-americana, é causada pela inalação de esporos do fungo termicamente

dimórfico *Paracoccidioides brasiliensis*. O organismo vive no solo ou no material vegetal sob a forma micelar e pode ser cultivado nessa fase em temperatura ambiente em Agar glicose Sabouraud. Após entrar no corpo, o fungo se transforma em uma levedura, que se reproduz com a produção de múltiplos brotamentos. Entretanto, também se observam organismos com brotamentos únicos. A forma de levedura do fungo também pode ser cultivada em Agar sangue em temperatura de 37° C, porém não é infecciosa.

A doença é geograficamente limitada à América Latina, do México à Argentina, com 80% das ocorrências no Brasil. Mesmo ocorrendo em um país endêmico, a doença não é distribuída de forma homogênea, provavelmente refletindo condições ambientais que favorecem a proliferação do fungo. Como a forma crônica da doença pode apresentar um período de incubação longo (≥ 30 anos), há incidência de casos em antigos residentes de áreas nas quais a doença é endêmica, após terem morado por anos na Europa ou nos Estados Unidos. Nessas circunstâncias, a doença tem sido inicialmente confundida com a tuberculose ou com outras micoses.

Provavelmente, o solo é o habitat natural de *P. brasiliensis*, o qual está relacionado com a alta incidência de exposição agrícola ou em construções por esses pacientes. As crianças respondem por menos de 10% dos casos e, nelas, não há predileção de gênero, porém, nos adultos, há predominância notável de 15: 1 no sexo masculino. O hábito de fumar aparenta ser um fator de risco para a doença entre os adultos.

As apresentações clínicas da doença incluem uma forma “adulta” crônica na maioria dos pacientes, uma forma aguda-subaguda “juvenil” em 15% a 20% dos casos e uma forma aguda disseminada recém-descrita em pacientes HIV-positivos. As duas últimas apresentações ocorrem em indivíduos mais jovens e acometem principalmente o sistema reticuloendotelial, apresentando poucas manifestações pulmonares. Em geral, a forma crônica ocorre nos indivíduos que estão na faixa etária de 40-60 anos e, quase sempre, é uma doença multifocal, com envolvimento predominantemente pulmonar. Sintomas pulmonares de dispneia, tosse e esputo são crônicos e inespecíficos. Durante o exame físico, alterações estão frequentemente ausentes, apesar dos achados radiológicos significativos. Em geral, radiografias torácicas demonstram infiltrados bilaterais simétricos alvéolo-intersticiais ou instersticiais nas zonas inferior

e central do pulmão, sem acometimento dos ápices, apresentando algumas áreas com pequenas cavitações. Tomografias computadorizadas de alta resolução revelam achados variados, incluindo atenuação em vidro fosco, nódulos, nódulos cavitários, espessamento dos septos interlobulares e distorção da arquitetura do órgão. Após o tratamento, observa-se fibrose residual em 50% dos casos e doença bolhosa em 25% dos pacientes.

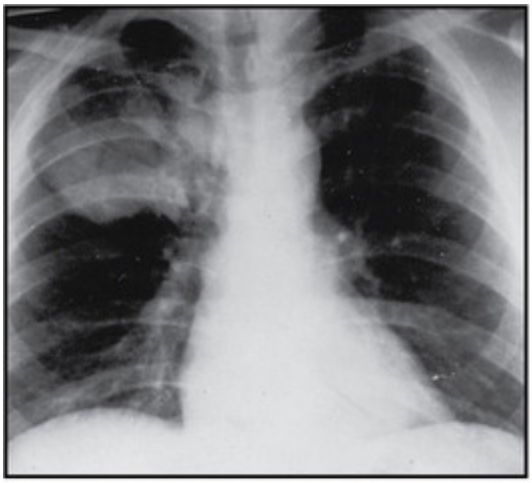
Lesões nas membranas mucosas das vias aéreas superiores (orofaríngea, laríngea e nasal) são comuns na paracoccidioidomicose. Essas lesões são indolores, hiperêmicas e cobertas por pontos hemorrágicos (em formato de amora), tendendo a ser progressivas e destrutivas. Linfonodos drenantes (submentoniano e cervical) estão frequentemente aumentados de volume. A disseminação para pele, ossos, glândulas adrenais, sistema nervoso central, trato gastrointestinal e gônadas pode ocorrer em associação com as manifestações clínicas correspondentes.

O diagnóstico definitivo depende da demonstração do agente etiológico por visualização direta das leveduras com 6 μm a 40 μm de tamanho e múltiplos brotamentos no tecido infectado ou por meio de isolamento em cultura. Testes de detecção de anticorpos e antígeno são exames complementares úteis para diagnosticar e orientar o prognóstico e a resposta ao tratamento.

Tratamento

Os agentes azólicos, especialmente o itraconazol, compõem o tratamento de eleição para essa infecção, produzindo uma taxa de resposta de 95% em um tratamento com curso de 6 meses. Apesar de as sulfonamidas, especialmente trimetoprim/sulfametoxazol, serem efetivas no tratamento de paracoccidioidomicose, esses medicamentos devem ser administrados por períodos muito longos (≤ 3 anos) e a recidiva é frequente. A anfotericina B deve ser reservada aos pacientes que se encontram em estado crítico.

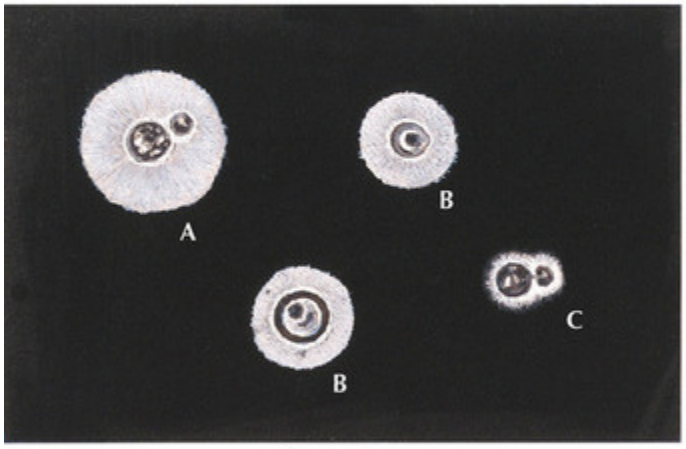
Criptococose



Criptococose pulmonar apresentando-se como uma lesão em massa, facilmente confundida com carcinoma



Criptococose pulmonar. Aumento dos linfonodos mediastínicos e efusão pleural à esquerda

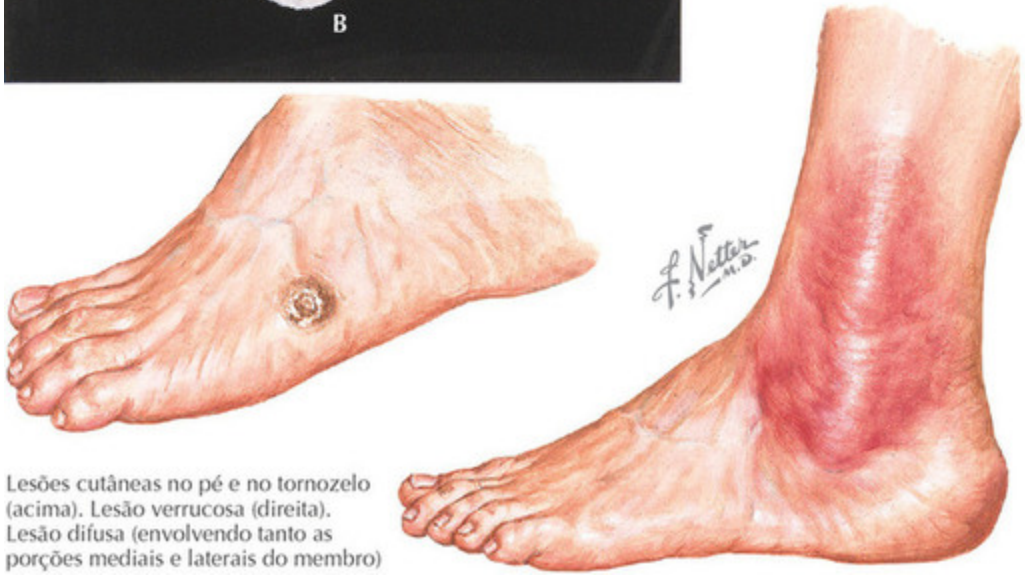


Preparado com nanquim demonstrando *C. neoformans*

A. Organismos de cápsula espessa brotando

B. Organismos sem brotamento

C. Forma não encapsulada (brotamento)



Lesões cutâneas no pé e no tornozelo (acima). Lesão verrucosa (direita). Lesão difusa (envolvendo tanto as porções mediais e laterais do membro)

FIGURA 4-91

A criptococose é causada por fungos leveduriformes intimamente relacionados com *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii.*

Cryptococcus é um fungo de fase única que não existe na forma micelar. *Cryptococcus neoformans* tem uma distribuição cosmopolita e pode ser encontrado em material vegetal putrefeito, assim como em solo contaminado por excretas de pombos. Entretanto, a exposição aos pombos não desempenha papel relevante na epidemiologia dessa infecção. É provável que tanto seres humanos quanto pombos sejam expostos a esse fungo através da exposição a material vegetal putrefeito, sendo que os pombos atuam como agentes carreadores do fungo, que se localiza em seu trato gastrointestinal. A maioria das infecções nos hospedeiros imunocomprometidos é causada por *C. neoformans*. O fungo *C. gattii* tem sido associado a determinadas variedades de eucalipto na Austrália e em outros locais do planeta, bem como a outras três variedades na ilha de Vancouver, no Canadá. Quase todas as infecções por *C. gattii* são observadas em pacientes imunocomprometidos.

Cryptococcus spp. provavelmente acessam o corpo humano através dos pulmões, por inalação na forma de basidiósporo desse fungo. Basidiósporos são menores do que as formas de leveduras, o que facilita sua deposição nos alvéolos e bronquíolos terminais após a inalação. A partir dos pulmões, o fungo pode disseminar-se para todos os órgãos. Embora o pulmão seja o local inicial da infecção, é o segundo local mais importante clinicamente, após o sistema nervoso central (SNC). Após a inalação, *C. neoformans* causa uma pequena inflamação pulmonar granulomatosa focal. A maioria dos casos é clínica e radiograficamente silenciosa. Entretanto, de maneira semelhante ao que acontece na tuberculose, esses focos de leveduras podem persistir em estado latente e causar uma infecção ativa posterior, caso o sistema imunitário do hospedeiro se torne comprometido.

A cápsula de *C. neoformans* é espessa e rica em polissacarídeos, com propriedades antifagocíticas, além de um importante fator de virulência. No laboratório, quando examinada ao microscópio, a cápsula pode ser visualizada como uma área clara em uma suspensão de nanquim. Outro fator de virulência importante é a enzima fenol oxidase, a qual é exclusiva de *C. neoformans* e pode ser utilizada como um indicador no laboratório.

Alguns pacientes imunocomprometidos podem apresentar infecção sintomática, que pode estar relacionada com a infecção por um inóculo grande ou uma cepa virulenta. Esses pacientes costumam apresentar-se com tosse, esputo, dor no peito, febre, perda de peso e hemoptise. Os achados da

radiografia torácica podem variar amplamente, incluindo nódulos solitários ou múltiplos, infiltrados pneumônicos, linfadenopatia hilar e mediastínica e efusão pleural. O diagnóstico é feito com base na visualização dos organismos leveduriformes encapsulados característicos do esputo, lavado broncoalveolar ou nas amostras teciduais e na cultura do micro-organismo a partir dessas mesmas amostras. A avaliação de antígenos séricos de *Cryptococcus* raramente é positiva, sugerindo uma doença disseminada e a necessidade de se avaliar o fluido cerebroespinal.

Pacientes imunocomprometidos representam a maioria dos casos de criptococose. A reativação de uma infecção latente é o mecanismo mais provável de infecção, porém novas infecções também são passíveis de ocorrência. Condições subjacentes incluem infecção por HIV, cânceres, transplante de células tronco ou de órgãos, doença crônica no fígado, rim ou pulmão, diabetes, sarcoidose, anemia falciforme, tratamento sistêmico com corticosteroides ou antagonistas do fator de necrose tumoral. Em pacientes sem infecção por HIV, os sintomas e as radiografias se assemelham aos achados na doença observada em pacientes imunocompetentes, porém a observação de dispneia e de doença disseminada é mais comum.

Nos pacientes com HIV, a infecção pulmonar é mais aguda e severa, e a maioria desses pacientes tem envolvimento do SNC. Esses pacientes apresentam, em geral, infiltrados intersticiais, mas infiltrados alveolares, massas, linfadenopatia e efusões pleurais também são observados. A coinfecção com outros patógenos oportunistas tem sido descrita nos pacientes infectados por HIV. O diagnóstico se baseia na microscopia e na cultura de secreções ou tecido respiratório. Os resultados do teste que avalia a presença de antígenos séricos de *Cryptococcus* são positivos na maioria desses pacientes. O envolvimento do SNC sempre deve ser avaliado nesses casos.

Tratamento

À exceção dos pacientes assintomáticos imunocompetentes que apresentam resultados negativos para o teste do antígeno sérico de *Cryptococcus*, indica-se tratamento para criptococose. Pacientes assintomáticos com resultados positivos no teste de antígeno sérico devem ser tratados como se tivessem uma doença discreta a moderada, de modo a prevenir uma

disseminação sistêmica sintomática. Para a doença pulmonar discreta a moderada nos pacientes imunocompetentes, recomenda-se a administração de fluconazol ou itraconazol por via oral durante 6 a 12 meses. Nos pacientes com doença extensa em múltiplos órgãos ou com envolvimento do SNC, a administração de anfotericina B e flucitosina por via intravenosa é indicada como tratamento de indução por 2 a 3 semanas, seguida por administração de fluconazol por via oral. A mesma abordagem terapêutica é recomendada para todos os pacientes imunocomprometidos com infecção por *Cryptococcus*, tendo em vista que o tratamento de indução deve ser fungicida. O prognóstico geralmente é bom com o tratamento atual para criptococose.

OceanofPDF.com

Aspergilose

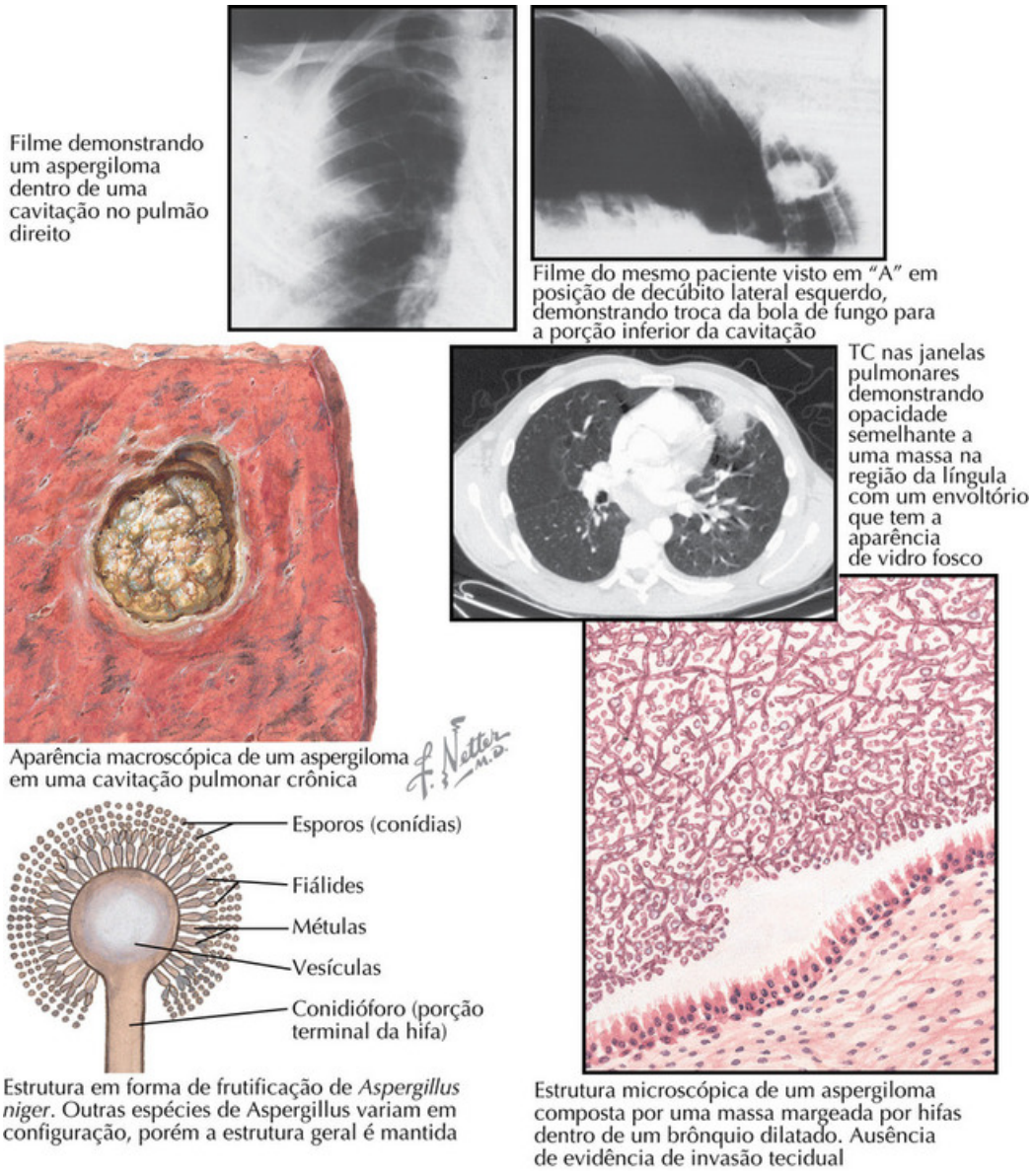


FIGURA 4-92

Os fungos do gênero *Aspergillus* constantemente fazem parte do meio ambiente natural e, em geral, coexistem com os seres humanos, em um processo de simbiose inofensivo. Entretanto, em condições especiais, algumas espécies atuam como patógenos oportunistas nos seres humanos. A

“aspergilose” é, na verdade, um espectro de vários distúrbios que incluem doença causada por alergia, colonização ou invasão tecidual causada por *Aspergillus* spp., incluindo *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus versicolor*, entre outros.

Aspergilose broncopulmonar alérgica

A aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) é uma reação de hipersensibilidade complexa que ocorre em resposta à colonização por *Aspergillus* spp. observada nos pacientes com asma ou fibrose cística. O quadro clínico é de doença subjacente, com episódios sobrepostos recorrentes de obstrução brônquica, febre, indisposição, expectoração de tampões mucosos amarronzados, eosinofilia no sangue periférico e, por vezes, hemoptise. Critérios-chave para o diagnóstico da ABPA incluem histórico de asma ou fibrose cística, reatividade imediata aos antígenos de *Aspergillus* no teste cutâneo, anticorpos séricos precipitantes para *A. fumigatus*, concentração sérica total de IgE superior a 1.000ng/mL, eosinofilia do sangue periférico superior a 500/mL, infiltrados pulmonares na radiografia torácica ou tomografia computadorizada (TC) do tórax, bronquiectasia central na TC do tórax e níveis elevados de IgE e IgG séricas específicas para *A. fumigatus*.

A administração de corticosteroides por via oral constitui a base do tratamento nos quadros agudos de ABPA. Nos pacientes que necessitam de corticosteroides com frequência, a administração de itraconazol por 3 a 6 meses pode reduzir a dosagem dos corticosteroides e potencializar a resposta clínica.

Aspergiloma

Os fungos do gênero *Aspergillus* frequentemente colonizam uma cavitação pulmonar preexistente, formando um aspergiloma intracavitário ou bola de fungo. A cavitação pode ser resultado de tuberculose, abcesso pulmonar, carcinoma, cisto enfisematoso, histoplasmose, sarcoidose, bronquiectasia ou outras condições de doença. Cavitações colonizadas ocorrem mais comumente nos lobos superiores, e os achados radiográficos são altamente característicos, demonstrando uma massa arredondada dentro da porção

inferior da cavitação, a qual é coberta por um menisco de ar. A massa se move dentro da cavitação quando a posição é alterada. A TC e a ressonância magnética podem ser úteis para definir melhor a cavidade e a presença de invasão no parênquima. O aspergiloma é composto por hifas fúngicas, células inflamatórias, fibrina, muco e debris amorfos. Na maioria dos casos, as hifas fúngicas não invadem a parede da cavidade, mas aparentam produzir irritação suficiente para causar, em alguns casos, hemorragia discreta ou severa. A detecção de uma massa dentro de uma cavitação pulmonar e a recuperação de *Aspergillus* spp. a partir de múltiplas culturas de esputo são fortemente sugestivas do diagnóstico de aspergiloma.

Os aspergilomas podem ser assintomáticos. Entretanto, ocorre hemoptise em 75% dos pacientes. Caso o sangramento seja acentuado, frequente ou cause risco de morte, indica-se tratamento. A remoção cirúrgica da bola de fungo e da cavitação é o método de tratamento preferido. Em pacientes inoperáveis, o tratamento com agentes azólicos (itraconazol, voriconazol ou posaconazol) ou a instilação intracavitária de anfotericina B podem ser úteis.

Aspergilose invasiva

A imunossupressão é, em geral, observada nos pacientes com aspergilose invasiva, sob a forma de neutropenia, tratamento com glicocorticoide, transplante de células tronco hematopoiéticas e de órgãos sólidos, AIDS avançada e doença granulomatosa crônica. Com menos frequência, a aspergilose invasiva ocorre nos pacientes com tumores sólidos e naqueles que se apresentam apenas discretamente imunossuprimidos, como pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica que se encontram sob a administração de corticosteroides. A partir dos pulmões, os quais estão mais frequentemente envolvidos, pode ocorrer disseminação generalizada para qualquer local do corpo. O curso da doença geralmente é fulminante.

A aspergilose invasiva é caracterizada pela progressão da infecção através dos planos teciduais e de invasão vascular com necrose tecidual e infarto subsequentes. A principal manifestação é febre não responsiva a antibióticos de amplo espectro. Dor no peito, tosse e hemoptise também podem ser observadas. Os resultados da radiologia torácica podem estar normais, porém revelam lesões nodulares, infiltrados assimétricos ou lesões

cavitárias. Durante um exame de TC, nódulos envolvidos por material com a aparência de vidro fosco, o chamado “sinal do halo”, podem ser observados. Isso reflete a hemorragia dentro do tecido que envolve a área de invasão pelo fungo.

Nos pacientes seriamente imunocomprometidos, a infecção por *Aspergillus* pode disseminar-se além do trato respiratório e se manifestar clinicamente como sepse. Virtualmente, pode ocorrer infecção de qualquer órgão, porém órgãos vasculares como rins, fígado, baço e o sistema nervoso central são os mais comumente acometidos.

O diagnóstico depende da combinação do julgamento clínico com a demonstração do fungo nas amostras teciduais obtidas no local presumido da infecção. Os testes da galactomanana sérica do *Aspergillus* e da D-glicana-β são úteis como complementos diagnósticos.

O tratamento da aspergilose invasiva inclui tentativas de se reverter a imunossupressão subjacente em associação com tratamento médico e cirúrgico. O voriconazol, um agente azólico, tornou-se o tratamento inicial de eleição para os pacientes com aspergilose invasiva. Nos pacientes intolerantes a voriconazol, uma formulação de anfotericina B com base lipídica pode ser utilizada. Para os pacientes que não respondem a esses dois agentes de primeira linha, pode-se tentar uma combinação de equinocandina (p. ex., caspofungina) com anfotericina B lipidificada ou com voriconazol. A cirurgia pode ser utilizada para debridar o tecido necrosado e para remover o tecido infectado em determinados pacientes.

Tuberculose

Introdução

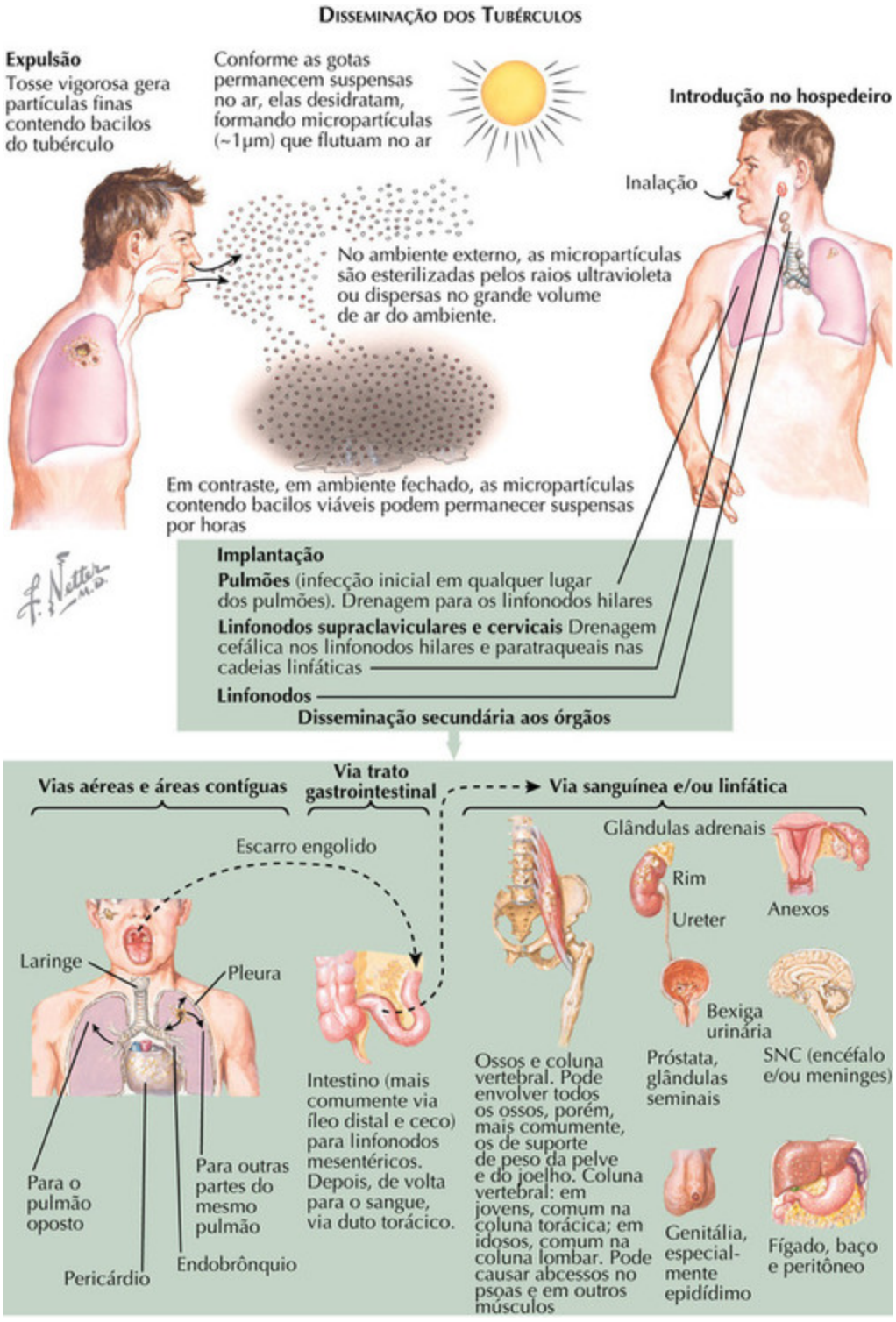


FIGURA 4-93

Mundialmente, a tuberculose (TB) permanece como uma causa importante de morbidade e mortalidade. Aproximadamente um terço da

população, mais de 2 bilhões de pessoas, é portador de uma infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis*, com o desenvolvimento de aproximadamente 9 milhões de casos anualmente. Devido a diagnóstico tardio, falta de acesso a medicamentos ou não adesão ao tratamento prescrito, aproximadamente 1,5 milhão de pessoas morrem todo ano de TB.

O aparecimento progressivo de formas de resistência a drogas de TB é ameaçador. Por volta de 1990, casos de "tuberculose resistente a múltiplas drogas" (MDR-TB) foram reconhecidos na cidade de Nova York e Miami, Flórida. Cepas de TB resistentes aos dois principais fármacos, isoniazida (INH) e rifampicina (RIF), foram associadas a surtos hospitalares, primariamente em pessoas com AIDS. De modo semelhante, surtos de alta letalidade foram reconhecidos em sequência em todo o mundo e, em 2007, a Organização Mundial da Saúde estimou que aproximadamente 500 mil novos casos de MDR-TB ocorriam anualmente. De modo mais assustador, em 2005, na África do Sul, notou-se uma epidemia ainda mais resistente, a TB extensivamente resistente a drogas (XDR-TB). Essas cepas evoluíram de MDR-TB e foram associadas à resistência, não apenas a INH e RIF, mas também a outras duas classes importantes de antibióticos, as fluoroquinolonas e os injetáveis de segunda linha, como amicacina, canamicina e capreomicina. Quarenta e sete nações de todos os continentes relataram casos de XDR-TB.

A incidência de HIV/AIDS acelerou profundamente as taxas de casos de morte nos últimos 25 anos. A coincidência de TB e AIDS foi mais pronunciada na África Sub-Saariana, mas é um problema crescente na China, Índia, Rússia e ex-União Soviética.

A falha na vacina de TB, o bacilo Calmette-Guérin (BCG), foi um elemento importante nas epidemias em desenvolvimento. Apesar de o BCG administrado na infância proteger contra algumas formas severas de TB infantil (meningeana, espinal ou doença disseminada), a vacina não reduziu a TB pulmonar, o causador da transmissão aerógena.

Nos Estados Unidos, as taxas de casos de TB reduziram-se principalmente devido ao aumento no uso de terapia com observação direta (DOT). Essa prática aumentou os tratamentos completos, reduziu a transmissão e fez com que a resistência adquirida a drogas caísse significativamente. Em 1992, nos Estados Unidos, quando DOT foi usada em menos de 20% dos casos, houve quase 27 mil casos para uma taxa de

10,4/100.000 pessoas, e mais de 400 casos de MDR-TB. Em 2007, houve menos de 14 mil casos, e a taxa caiu para 4,4/100.000. De forma notável, 58% desses casos ocorreram entre indivíduos estrangeiros, e a maioria trouxe a infecção de seu país de origem. Menos de 100 casos de MDR-TB foram vistos em 2007, a maioria entre indivíduos estrangeiros que chegaram com resistência prévia a drogas.

Transmissão e patogênese

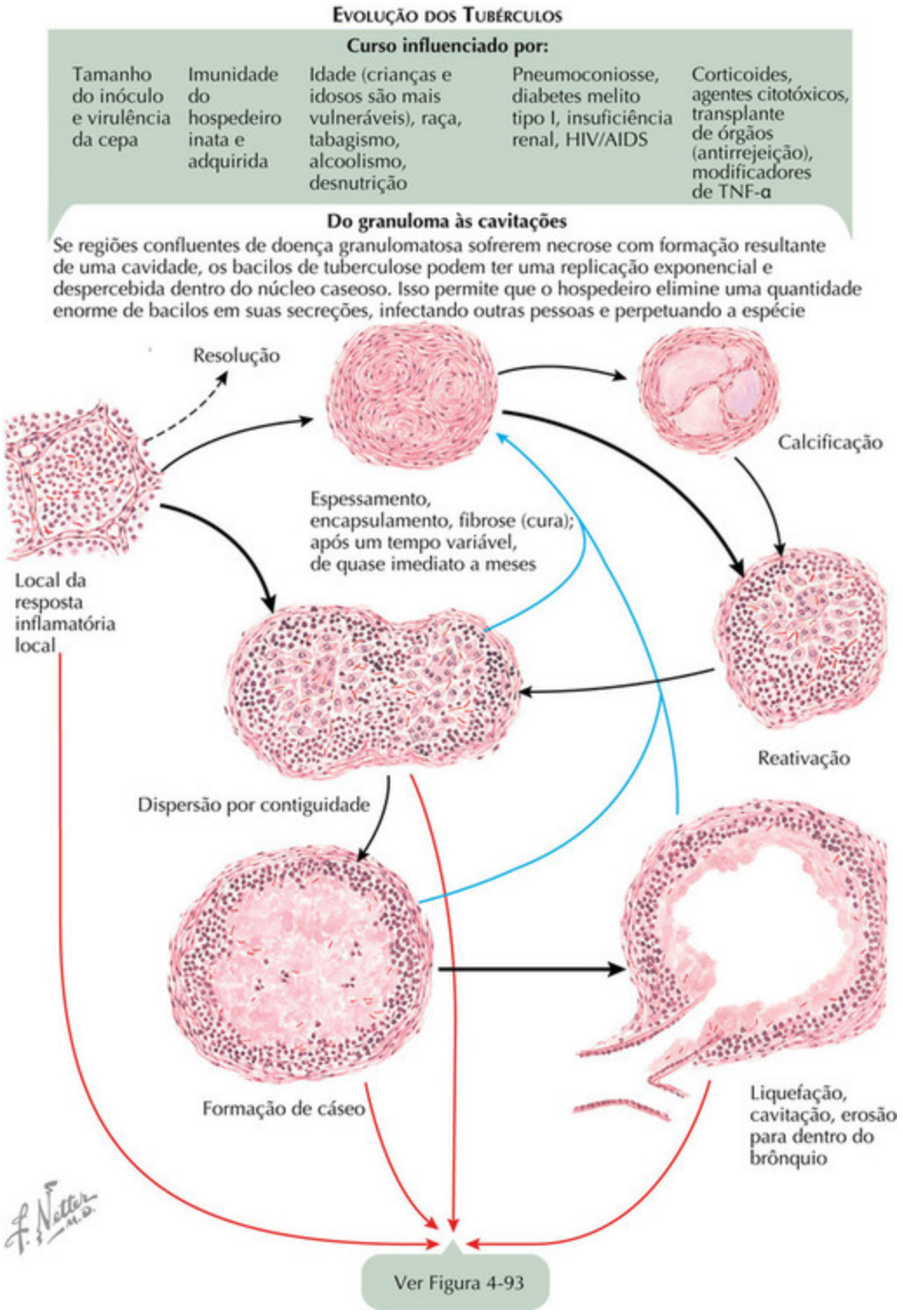


FIGURA 4-94

TB é, primariamente, transmitida pelos pacientes com esfregaço de escarro positivo para doença pulmonar. A tosse produz pequenas partículas,

que flutuam pelo ar e sofrem desidratação, formando micropartículas do tamanho aproximado de 1 μm. Elas podem alcançar os alvéolos, porque escapam do aprisionamento mucociliar das vias aéreas. A transmissão ocorre exclusivamente em ambientes fechados, em que essas partículas são concentradas e protegidas contra a radiação ultravioleta (Fig. 4-94).

Após terem sido capturados por macrófagos alveolares virgens, os bacilos replicam e, antes que a imunidade celular inibitória possa limitar seu crescimento, há uma disseminação difusa (Figs. 4-93 e 4-94). Na maioria dos casos, a defesa do hospedeiro prevalece. Os locais infectados involuem e apenas são detectadas as manifestações através do resultado reativo no teste cutâneo de tuberculina. Entretanto, em muitos locais, bacilos de tuberculose viáveis podem persistir por anos ou décadas com o potencial de causar "reativação" da TB, tanto em tecido pulmonar como no extrapulmonar. Entre os pacientes com imunidade comprometida (p. ex., indivíduos muito jovens, pessoas com AIDS, pacientes sob terapia imunossupressora), contudo, pode ocorrer uma doença progressiva disseminada poucos meses após a exposição.

A doença pulmonar é a apresentação mais comum da TB (Figs. 4-95 a 4-98). Entre bebês e crianças recém-infectados, há um padrão distinto descrito como *TB primária*. Esses pacientes jovens comumente reagem a novas infecções com linfadenopatia exuberante nos linfonodos peribronquial, hilar ou paratraqueal, drenando a região do pulmão onde a nova infecção ocorreu. Nesse momento, o foco original no parênquima pode ser muito pequeno ou invisível em radiografias torácicas. Após meses ou anos, essa lesão primária pode calcificar, deixando um "complexo de Ghon". Raramente ocorrem cavitações, e há um número muito limitado de bacilos de tuberculose na secreção respiratória. Entre esses pacientes, dentre os quais muitos não podem colaborar com a coleta de escarro, aspirados gástricos ou broncoscopia podem ser requisitados para o isolamento de organismos de TB.

Classicamente, a histopatologia das lesões de tuberculose envolve granulomas com necrose caseosa central ("ricota"). Bacilos, quando vistos, estão tipicamente na margem das paliçadas de macrófagos e linfócitos e dos debris necróticos. À medida que a doença avança, as lesões erodem as vias aéreas, permitindo a expulsão dos bacilos no ambiente. Entretanto, o componente crítico da transmissão é a formação de cavidades. No ambiente

da parede da cavidade, os bacilos de tuberculose passam por uma replicação extracelular logarítmica. Pacientes com doença cavitária podem liberar de 10^6 a 10^8 bacilos por milímetro de escarro.

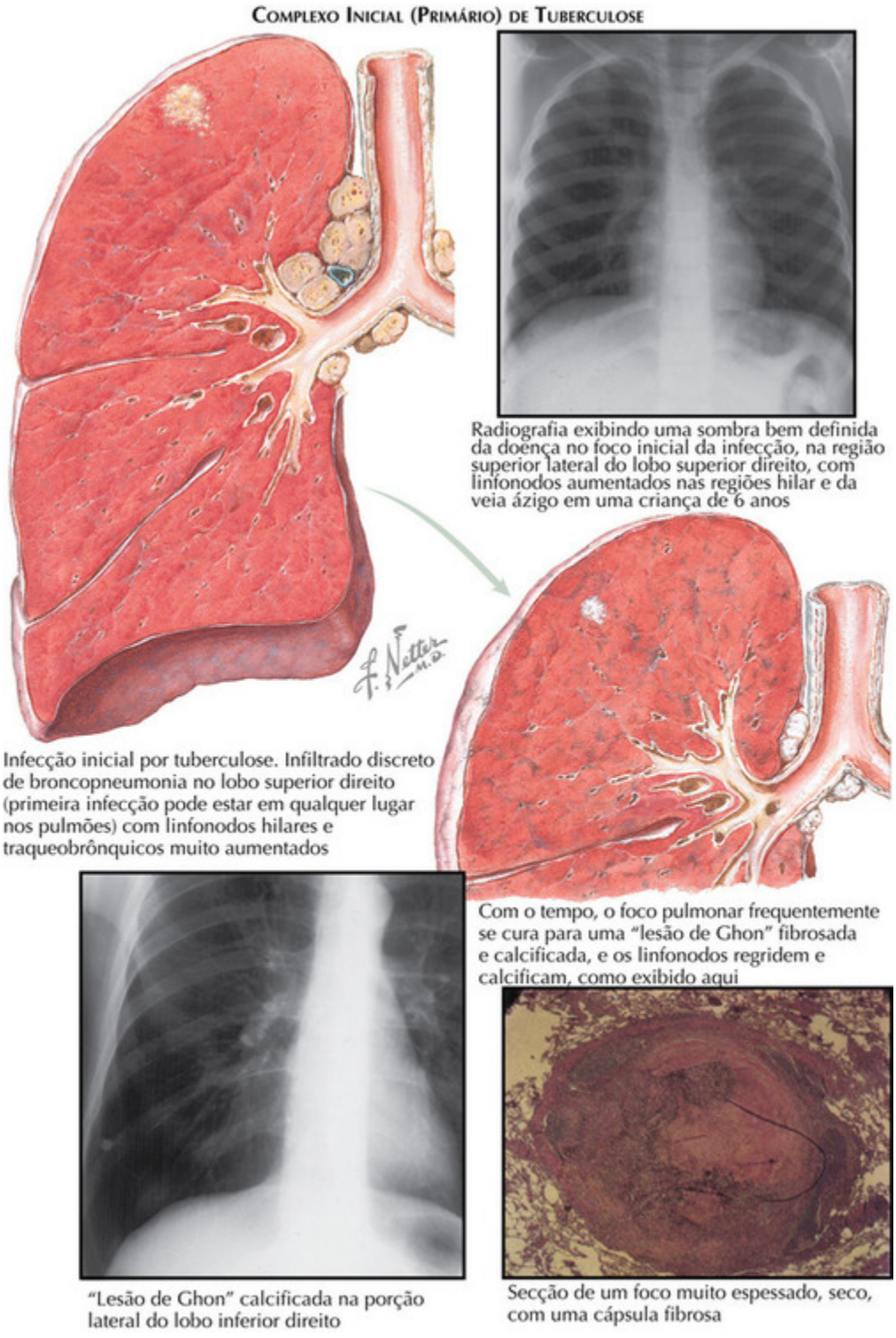


FIGURA 4-95

Outro aspecto da população elevada de organismos de multiplicação rápida nas cavidades é a probabilidade de aparecimento de mutantes

resistentes a drogas. Do ponto de vista terapêutico, isso propicia uma grande vantagem na fase inicial intensiva do tratamento (adiante, mais detalhes).

A pleurite pode ocorrer se a lesão primária do parênquima for próxima o suficiente à pleura visceral para induzir inflamação na superfície mesotelial. Em alguns casos, há uma dor aguda no tórax, mas, em outros, observa-se uma efusão assintomática. A efusão pleural pode ser acessada por aspiração; classicamente, é um esxudato rico em linfócitos. Bacilos álcool-acidorresistentes raramente são vistos nas colorações, e o resultado das culturas é positivo em menos da metade dos casos. A biópsia é o estudo mais útil.

A TB miliar se manifesta nos pulmões como focos nodulares finos opacos bilaterais, predominantemente em áreas dependentes, onde os bacilos foram depositados por via hematógena (Fig. 4-98). A TB disseminada é vista entre pacientes imunocomprometidos, inclusive naqueles com idades extremas.

Teste cutâneo da tuberculina e ensaios de liberação de interferon-γ

Historicamente, a reatividade à tuberculoproteína injetada de modo intradermal foi usada no diagnóstico de TB (Fig. 4-99). A “tuberculina velha”, originalmente preparada por Koch, foi suplantada pela proteína purificada derivada (PPD). O teste resultante é medido pela indução em 48 a 96 horas após aplicação. Entretanto, o teste de tuberculina cutânea (TST) é limitado pelas baixas sensibilidade e especificidade; 15% a 25% dos “hospedeiros normais” com TB não tiveram uma resposta significativa ao PPD, e vacinação por BCG pregressa ou infecções por micobactérias que não causam tuberculose podem induzir reações significantes ao PPD.

O papel primário do TST tem sido a identificação de infecções latentes por TB (LTBI). Por ser o único teste que define LTBI, sua sensibilidade é desconhecida. Entretanto, a falta de especificidade tem sido claramente problemática, em especial entre imigrantes de alto risco que receberam BCG.

Estudos recentes identificaram dois antígenos que são bem específicos para *M. Tuberculosis*: Proteína-10 de filtrado de cultura (CFP-10) e antígeno-6 de secreção precoce (ESAT-6). Dois novos testes comerciais desenvolvidos medem a produção *ex vivo* de interferon-γ (IFN-γ) pós-exposição a CFP-10 e ESAT-6 (Quantiferon ou T.spot-TB). Em geral, esses ensaios de liberação de IFN-γ (IGRAs) parecem ser discretamente mais sensíveis e significativamente mais específicos do que TST.

Outras vantagens são a necessidade de um contato único, uma interpretação mais objetiva e não “elevar” a reatividade ou os TSTs em série. Por outro lado, os IGRAs são substancialmente mais caros, tecnicamente mais trabalhosos e requerem proximidade do laboratório.

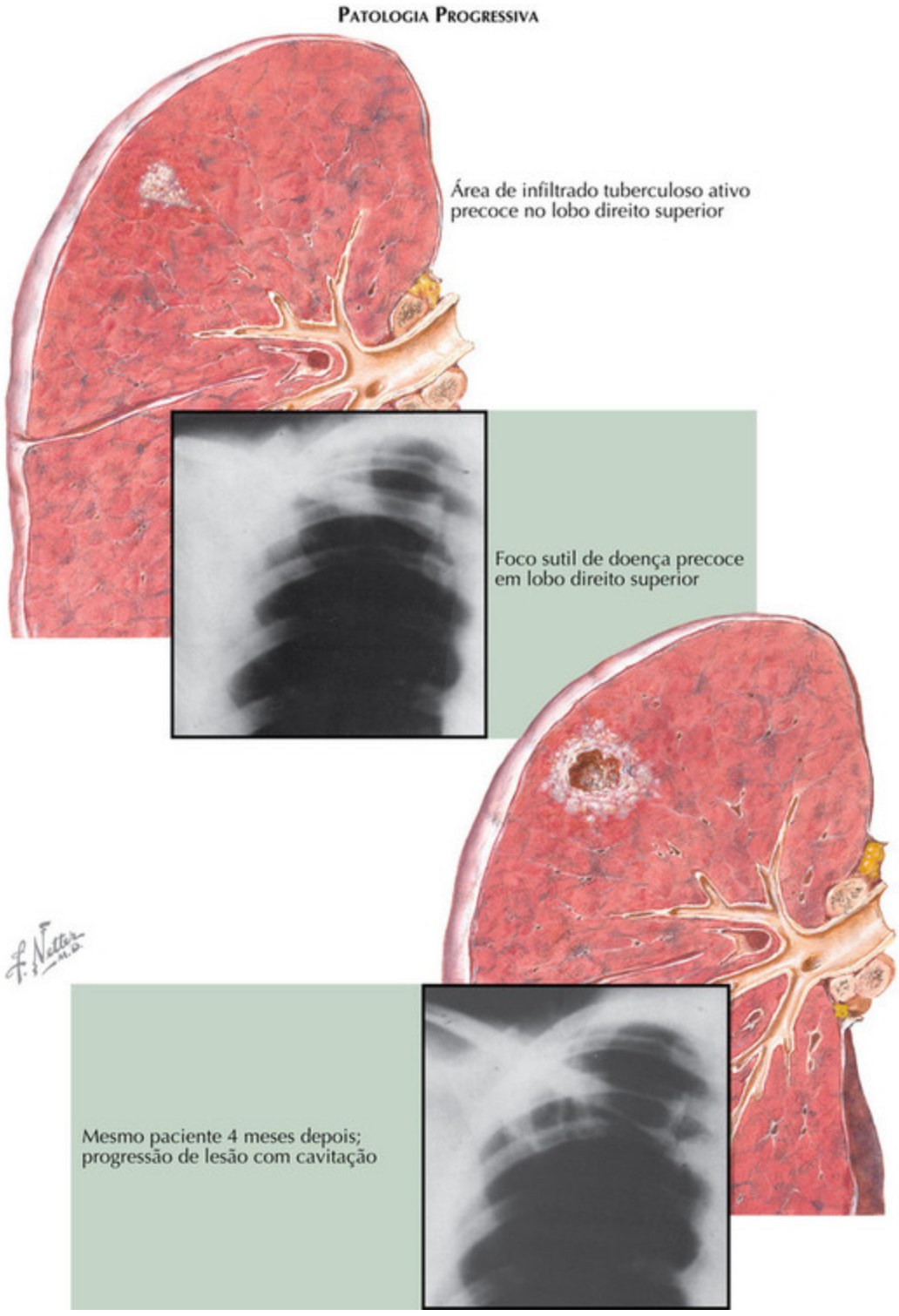


FIGURA 4-96

Radiografia torácica

As radiografias torácicas de rotina, posteroanterior (PA) e lateral (LAT), têm sido o teste tradicional para TB pulmonar, pleural e miliar. Os locais mais comuns para os sítios de doença são as porções posteriores dos lobos superiores e os segmentos superiores dos lobos inferiores. Achados comuns incluem filamentos fibronodulares estendendo-se desde o hilo, retração cefálica da artéria pulmonar, espessamento da pleura apical (com doença avançada) e cavitação. Entre os hospedeiros "normais" HIV negativos, aproximadamente dois terços exibem esses achados típicos.

Entre pacientes imunocomprometidos (com AIDS, pessoas que sofreram transplante de órgãos, com insuficiência renal e recebendo inibidores de fator de necrose tumoral-α [TNF- α]), a apresentação radiográfica pode ser atípica, incluindo infiltrado em regiões pulmonares inferiores, linfadenopatia proeminente, efusões pleurais volumosas e opacidades difusas que têm início como pequenas sombras discretas ("semente de painço"), mas podem progredir para um processo de preenchimento confluente dos espaços aéreos ou síndrome de insuficiência respiratória aguda.

Tomografia computadorizada (CT) pode revelar achados diagnósticos importantes, incluindo cavidades obscurecidas por estruturas ósseas ou de tecido mole nos ápices, linfadenopatia com aumento significante com centros hipodensos típicos de AIDS-TB, ou sombras precoces miliares não visíveis em radiografias torácicas de rotina.

Efusões pleurais eram tipicamente drenadas através de decúbito lateral, o que levava a efusão a se acumular em zonas dependentes. Apesar de a posição de decúbito ainda ser popular, estudos de ultrassom permitem uma caracterização minuciosa dos processos pleurais e aumentam a produtividade de aspiração, biópsia e procedimentos de drenagem.

Estudos de escarro

Estudos do escarro incluem amplificação de ácidos nucleicos (AAN) e cultura (Figs. 4-100 e 4-101). Em boa parte do mundo, o escarro não processado é disperso um uma lâmina de vidro, corado com as técnicas de Ziehl Neelsen ou Kinyoun, e examinado por um técnico sob microscopia de luz. Esse sistema é pouco sensível, identificando menos de 50% dos pacientes cujo escarro seria positivo em cultura nos laboratórios mais

sofisticados. Esse sistema só é justificado pela identificação de casos mais aptos a transmitir TB. Entretanto, é cada vez menos aceito devido à sua insensibilidade e à sua incapacidade para testes de suscetibilidade a drogas.

Em laboratórios modernos, o escarro passa por uma descontaminação (assim, o meio não é contaminado com outros micro-organismos que não sejam micobactérias), digestão (para liberar as micobactérias da matriz proteinácea do muco) e concentração (em centrífuga refrigerada para o calor gerado pela centrifugação em alta velocidade não matar muitas micobactérias). Ao fim desse processo de três fases, o sobrenadante é decantado e o sedimento é avaliado sob microscopia, AAN e cultura. Microscopia de fluorescência utilizando auramina-O cora as micobactérias em amarelo brilhante sobre o fundo preto, o que permite a leitura em aumento de 40 ×.

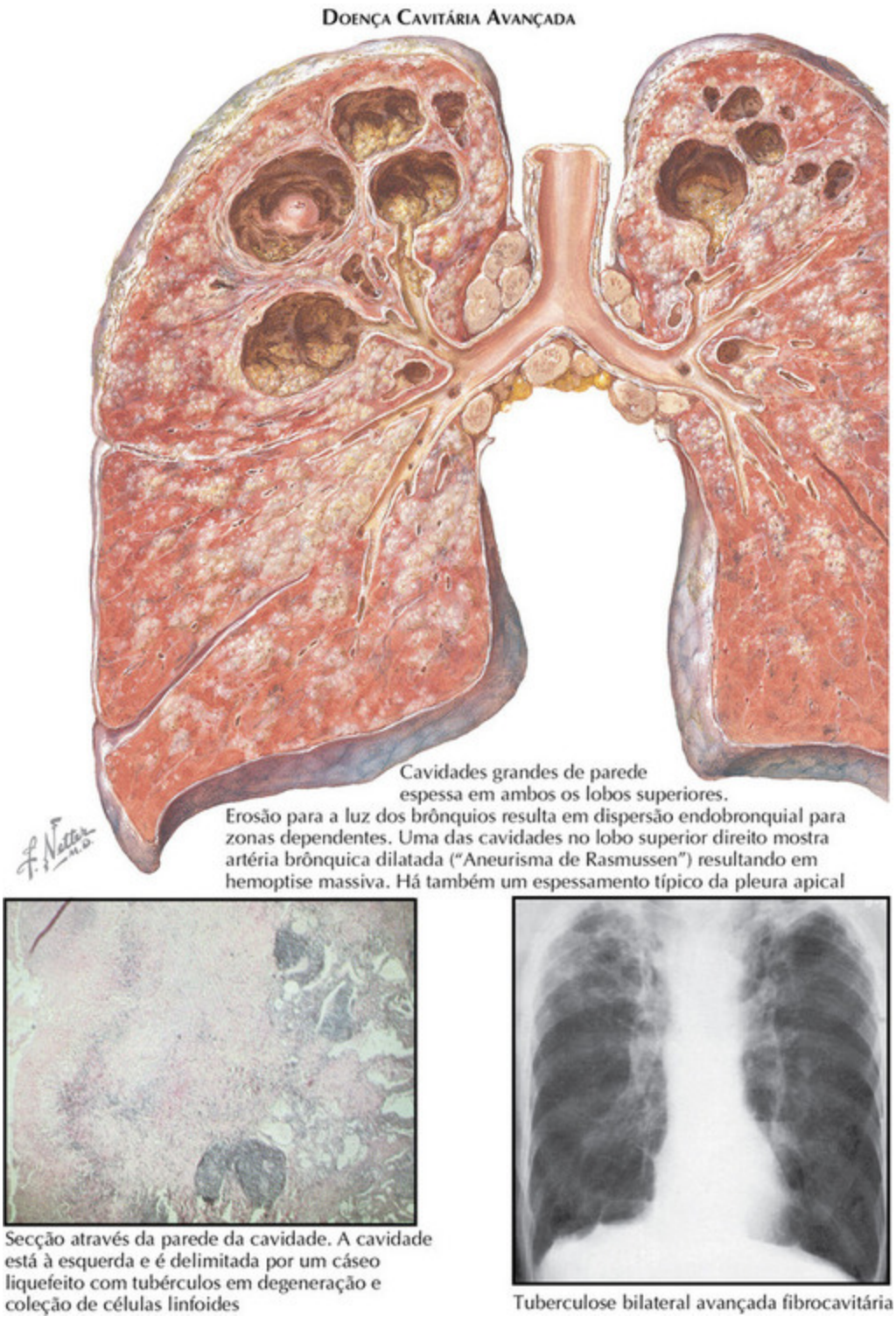


FIGURA 4-97

AAN pode ser realizada em bacilos não cultivados para estabelecimento da espécie como *M. Tuberculosis*. Isso é particularmente valioso nas

comunidades com prevalência de doença pulmonar devido a micobactérias não causadoras de tuberculose (NTM; ver a seguir). Uma identificação precoce permite a seleção otimizada do regime terapêutico (TB ou NTM), o uso eficiente de estabelecimentos de isolamento e a iniciação apropriada de investigação de contato.

A cultura ainda é o elemento central no diagnóstico de TB. Devido aos resultados de microscopia serem positivos em apenas 40% a 60% dos casos comprovados com TB pulmonar, a cultura aumenta a sensibilidade do estudo do escarro, confirma as espécies e facilita os testes de sucetibilidade às drogas.

Meios sólidos como Löwenstein-Jensen permanecem em uso em muitas partes do mundo. Entretanto, essas técnicas são lentas para resultados consistentes, requerendo, em média, de 4 a 6 semanas. Meios líquidos substituíram ou complementaram o meio sólido em muitas nações industrializadas, oferecendo resultados em cultura, especiação e resultados preliminares de sucetibilidade em 1 a 2 semanas.

Os testes de sucetibilidade a drogas (TSD) tornou-se uma necessidade crítica na era da epidemia de resistência a drogas. Há um número de variações em TSD. Historicamente, era comum a realização de culturas e, quando o crescimento era observado, e as espécies, confirmadas, procedia-se à replicação da subcultura e à realização dos TSD. Esse método "indireto" requeria, em média, 6 a 8 semanas.

No final do século XX, TSD usava, em geral, o método de "proporcionalidade". Alíquotas iguais eram colocadas em ágar claro, livre de drogas como "controle", e outras eram colocadas em ágar com diversas concentrações de drogas. Posteriormente, o número de colônias no meio contendo drogas foi comparado à contagem do controle.

Mais recentemente, técnicas usando meios líquidos que contêm diferentes quantidades das drogas relevantes determinaram a concentração mínima inibitória (CMI) de drogas. Técnicas de CMI utilizavam pontos de corte derivados do método de proporcionalidade (ver anteriormente) ou eram calculadas presumindo-se a eficácia através da comparação da concentração máxima (C_{max}), derivada de estudos de farmacocinética com a CMI de uma droga dada.

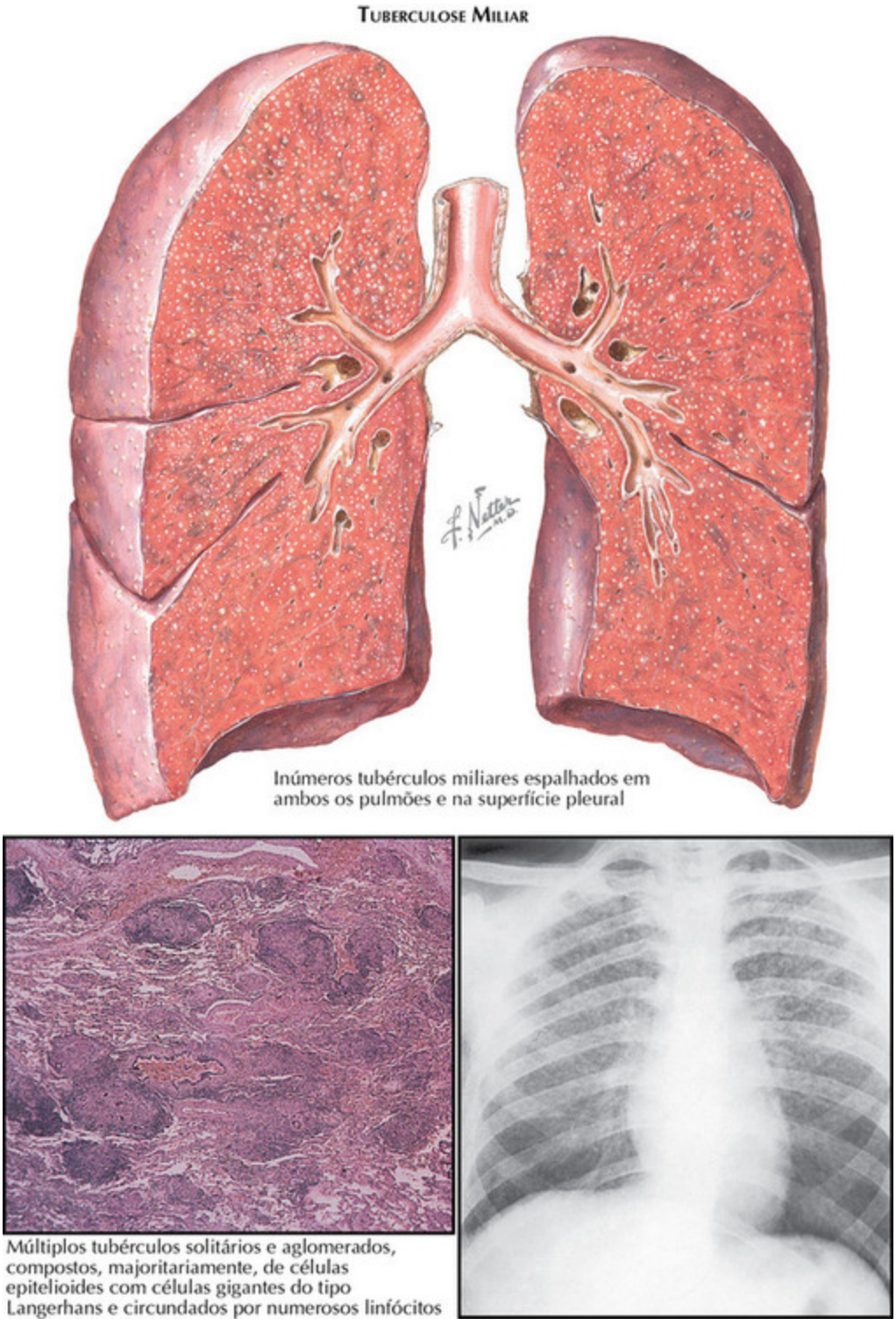


FIGURA 4-98

Entretanto, questões clínicas e de políticas públicas geraram pressão para a identificação do MDR-TB (ou XRD) em um período muito mais curto

devido às elevadas taxas de mortalidade entre pacientes com AIDS e à transmissão nosocomial contínua envolvendo trabalhadores da saúde e outros pacientes em unidades hospitalares.

Dois métodos têm sido utilizados para facilitar o reconhecimento precoce da resistência: métodos microbiológicos acelerados e sondas moleculares para marcadores cromossomais de resistência. A técnica de observação microscópica da sucetibilidade a drogas (MODS) utilizou múltiplos poços de controle e meios contendo drogas. Os poços são checados regularmente pela presença de bacilos em cordão. Relata-se que essas técnicas garantem resultados em menos de 7 a 10 dias para múltiplas drogas.

Em contraste, técnicas de sonda para mutações cromossômicas conhecidas como associadas a resistência parecem ser mais fáceis e simples. Apesar de as mutações relacionadas com resistência para muitas drogas contra TB serem conhecidas, o mais confiável e clinicamente significante é a resistência à rifamicina, a mutação da RIF polimerase B (*rpo*B). Devido ao fato de a resistência à rifamicina ser chave para MDR- ou XDR-TB, utilizar essa mutação para triar pacientes parece algo muito atrativo.

Tratamento da tuberculose

Regimes modernos utilizam quatro drogas: RIF, INH, pirazinamida (PZA) e etambutol (EMB). A atual duração padrão é de 6 meses. RIF, INH, PZA e EMB são administrados pelos primeiros 2 meses, enquanto RIF e INH são oferecidos por pelo menos 4 meses. Diretrizes atuais, no entanto, indicam que, se a cultura de escarro feita nos primeiros 2 meses for positiva, RIF e INH devem ser estendidos para um total de 9 meses, a fim de reduzir o risco de recidiva.

Como a não adesão e a não obediência ao regime prescrito estão associadas a conversão tardia da negatividade do escarro, taxas mais elevadas de falha ou recidiva e – mais importante – resistência às drogas adquirida, a terapia com observação direta (DOT) tornou-se a prática normatizada nos Estados Unidos.

Sob os típicos programas de DOT, no momento do diagnóstico os pacientes são notificados de que devem estar regularmente disponíveis para tratamento supervisionado ou vão enfrentar confinamento. Pacientes não

podem ser compelidos a tomar medicamentos, mas, se mostrarem resistência, podem ser colocados em isolamento forçado.

Para facilitar a terapia supervisionada, regimes intermitentes (menos do que diário) podem ser adotados. Um modelo baseado em estudos realizados em Hong Kong empregou um protocolo de tratamento três vezes por semana. Outro, inicialmente utilizado em Denver, começa com 2 semanas de quatro drogas administradas diariamente, e é concluído em 18 semanas de RIF-INH duas vezes por semana. Ressalta-se que o protocolo de duas vezes por semana é considerado inadequado para os casos de AIDS; indica-se o protocolo de três vezes por semana ou diariamente (cinco vezes por semana).

MDR-TB ou XDR-TB



FIGURA 4-99

Como já notado, MDR (resistência a pelo menos RIF e INH) e XDR [(resistência a pelo menos RIF, INH, um dos agentes de florquinolona, e um

injetável de segunda linha [amicacina, canamicina ou capreomicina]) estão ameaçando o controle de TB global.

A resistência a drogas de TB se baseia em mutações cromossômicas, sem transferência de fatores de resistência. As mutações não são induzidas por terapia, mas, preferencialmente, pela falha em tomar um número adequado de drogas na dosagem correta, o que permite o escape da mutação da resistência, que, por seleção, se torna um traço dominante. Epidemias de resistência a drogas são amplificadas quando as drogas se tornam disponíveis sem a infraestrutura adequada para garantir uma terapia confiável. Após a resistência "primária" ser estabelecida em um paciente, ele pode transmitir o traço de resistência para outros (p. ex., resistência "transmitida" ou "secundária").

O tratamento dos pacientes com TB altamente resistente é desafiador, porque as drogas de segunda linha (SLDs) são menos eficazes, mais tóxicas e mais caras do que as de primeira linha. Além disso, a duração da terapia necessária para curar aumenta de 6 meses para 24 meses.

Historicamente, observou-se que a resistência a drogas de TB não é tão facilmente transmitida e menos virulenta (provavelmente progride para ativar a doença) entre as pessoas que estão em contato. Entretanto, nos últimos 20 anos, cepas de Pequim tenderam a substituir antigas cepas europeias, e esses organismos exibiram fácil transmissão e alta virulência.

A conduta ideal nos casos de resistência a drogas implica testes de suscetibilidade *in vitro*, incluindo SLDs, experiência com as nuances clínicas do SDLs e – de modo ideal – acesso à cirurgia para ressecção. Entre os agentes utilizados, estão os injetáveis (estreptomicina, amicacina, canamicina ou capreomicina), as fluorquinolonas (cipro-, levo- ou moxifloxacina), cicloserina, etionamida, ácidos para-aminosalicílicos (PAS), clofazimina, linezolida, claritromicina e amoxicilina/clavulanato. Discussões para a compreensão do tratamento de TB altamente resistente estão além do escopo deste capítulo.

Tratamento das Infecções Latentes por Tuberculose

Como já exposto, a reativação de focos latentes ou de infecção – tipicamente adquirida meses, anos ou até décadas antes – é a via mais comum na patogênese do TB. Para o reconhecimento desse padrão, o

Serviço de Saúde Pública dos Estados Unidos conduziu uma série de ensaios para determinar se a administração de INH a pacientes com TB latente reduziria seu risco de desenvolver a doença ativa.

Em resumo, esses ensaios controlados com placebo exibiram, aproximadamente, 60% a 70% de proteção. No grupo seguido por mais tempo, composto por aldeões do Alasca, a proteção se estendeu por mais de 19 anos. Visto que a vacinação por BCG iria confundir substancialmente a utilidade do TST, o único meio de identificar infecções latentes, a vacinação não foi implementada nos Estados Unidos.

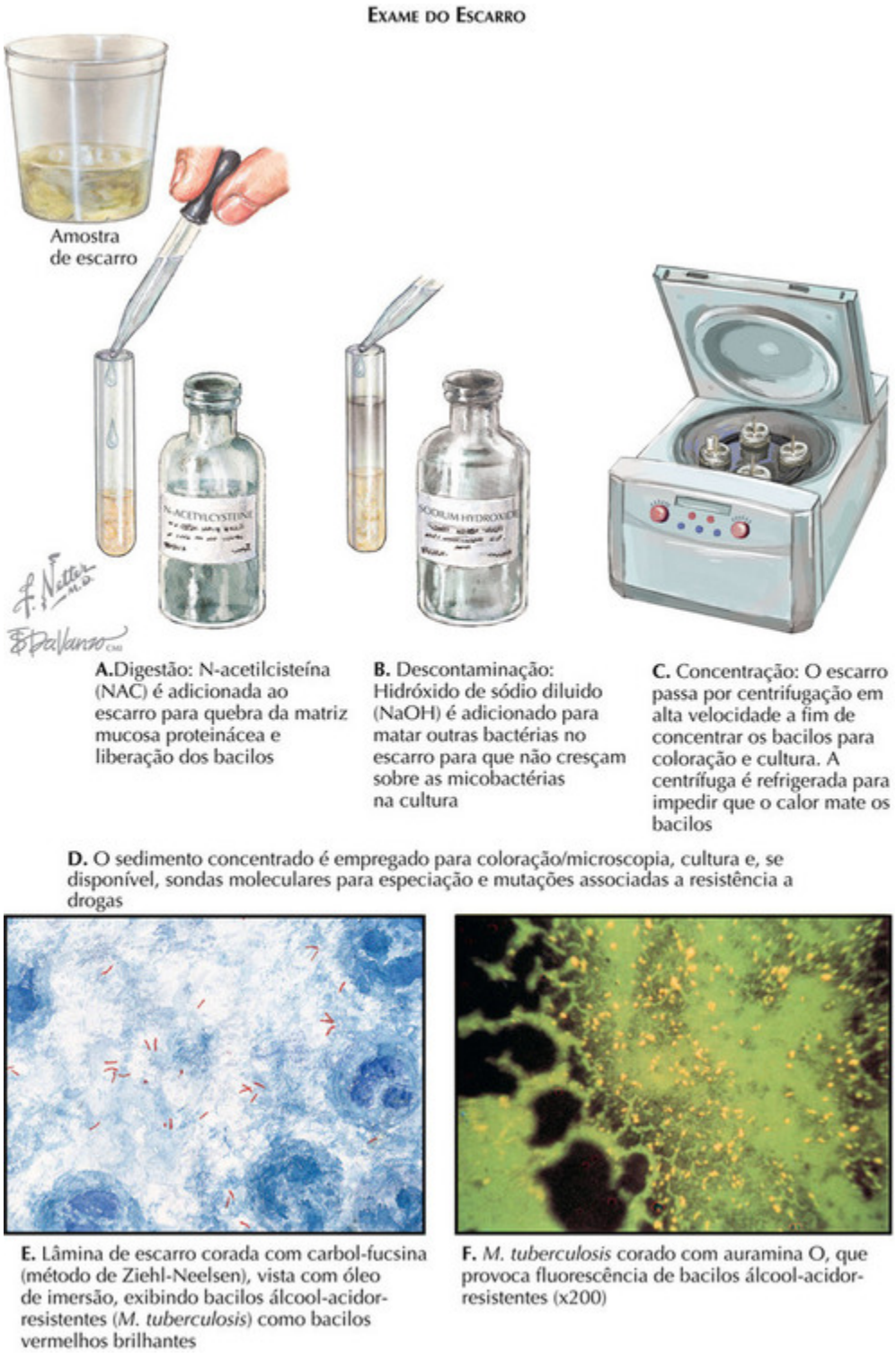


FIGURA 4-100

Nos Estados Unidos, o tratamento de infecção latente por TB (TLTI) foca na identificação de indivíduos ou grupos que, historicamente, apresentam

alto risco para TB e, com base na reatividade a TST ou IGRA, administrando “terapias preventivas”: (1) contato com casos de TB relatada que podem ter sido infectados recentemente; (2) indivíduos com infecção por HIV ou AIDS; (3) trabalhadores da área da saúde que tiveram conversão recente do TST ou IGRA; (4) imigrantes de regiões de alto risco; (5) indivíduos com anormalidades radiográficas consistentes com TB curada; e (6) outros indivíduos imunocomprometidos, inclusive aqueles com insuficiência renal crônica, transplante de órgãos, que estão recebendo inibidores do fator de necrose tumoral α ou outros agentes (incluindo alta dose de esteroides ou agentes citotóxicos).

As orientações atuais da American Thoracic Society (ATS) e do Centers for Disease Control and Prevention (CDC) oferece três regimes de TLTI: (1) INH por 9 meses (primeira escolha), (2) INH por 6 meses (aceitável), ou (c) RIF por 4 meses. O regime de INH por 9 meses recebe melhor avaliação nas análises baseadas em evidências; 6 meses de tratamento é um período considerado aceitável. A opção de 4 meses de RIF é reflexo da eficiência de RIF na esterilização acelerada para o tratamento da doença ativa e sua atividade superior nos modelos murinos. TLTI com INH ou RIF diminui substancialmente o número de bacilos viáveis em pacientes com infecção latente e previne, logo (ou retarda), a reativação.

Raramente, os efeitos colaterais e a toxicidade do INH incluem hepatite, mas, quando isso acontece, implica hepatite grave. Cerca de 10% a 20% daqueles que iniciaram com INH exibirão elevações assintomáticas e modestas dos valores de transaminases hepáticas, mais comuns em pacientes em idade avançada. Cerca de 1% a 3% dos indivíduos que estão recebendo INH podem desenvolver hepatite sintomática, que requer descontinuação. Insuficiência hepática letal ocorre com o uso contínuo de INH, com quadro de piora do bioquímico hepático e dos sintomas. As diretrizes atuais do ATS e CDC indicam que, em geral, o acompanhamento dos sintomas é suficiente para evitar lesões hepáticas severas.

RIF tem menor probabilidade de causar hepatite séria e não provoca os efeitos no sistema nervoso central (p. ex., letargia ou concentração reduzida) vivenciados por alguns pacientes que estão recebendo INH. A principal questão do RIF é o potencial para interação medicamentosa com uma variedade de agentes, incluindo antirretrovirais (ARV), anticoncepcionais orais, warfarin e uma variedade de outros medicamentos

(ver *Referências da mesa do médico*). Não deve ser utilizado em pessoas com HIV/AIDS, por causa do risco de adquirir monorresistência.

Para os casos de MDR-TB, há unanimidade de TLTI. A administração por 6 meses de fluorquinolona (levofloxacino ou moxifloxacino) pode ser adequada. Não há opções práticas para TLTI nos contactantes com XDR-TB.

Tratando a Tuberculose em Pessoas com AIDS

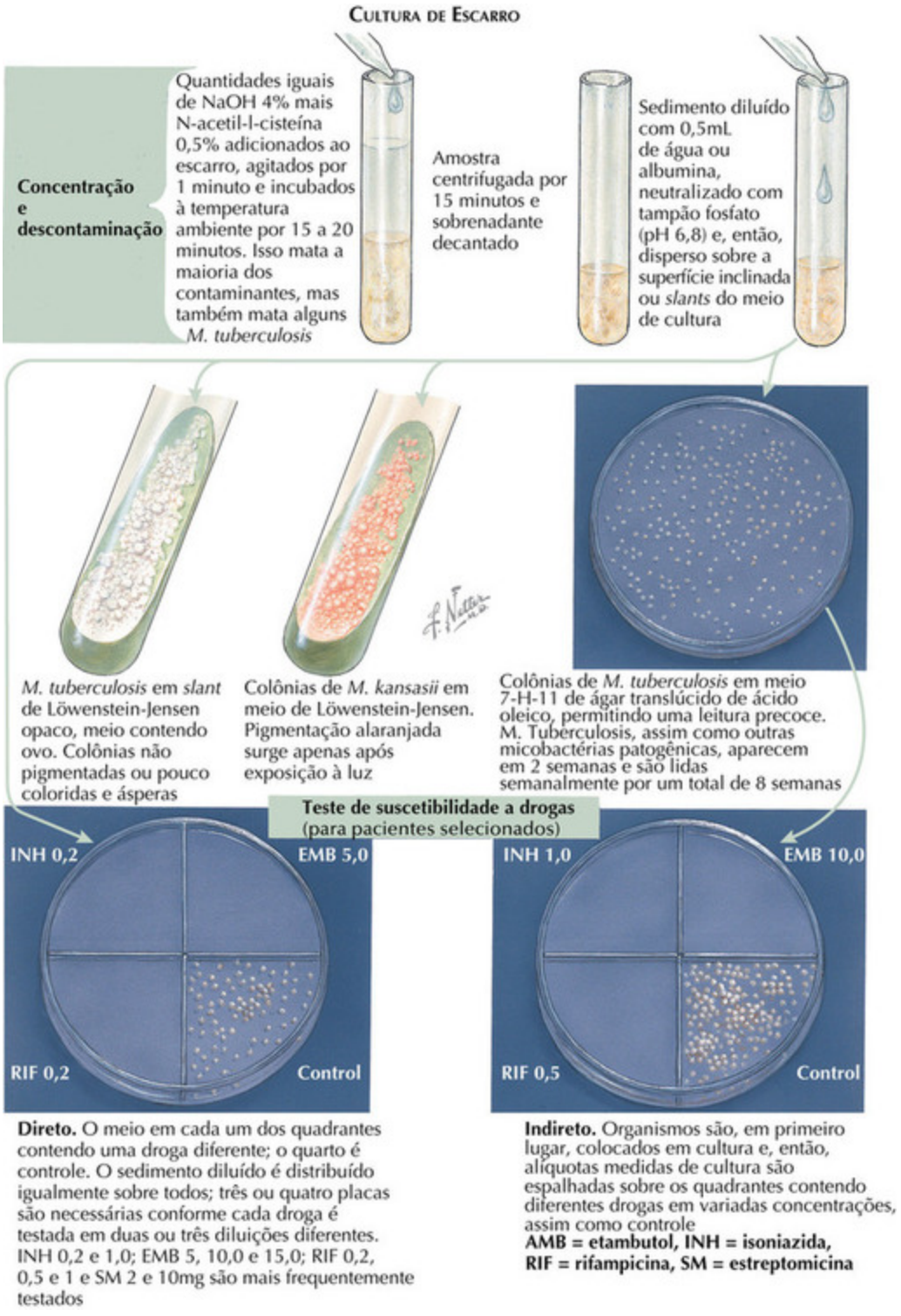


FIGURA 4-101

Há quatro aspectos únicos da conduta diante da TB em pacientes com AIDS:

1. A apresentação clínica pode ser atípica, incluindo a radiografia torácica. Na ausência de cavitações (raras em AIDS), esfregaços do escarro são menos frequentemente positivos. O diagnóstico pode ser estabelecido por exames menos comuns, como cultura de sangue, biópsia de linfonodos e cultura ou biópsia de medula óssea com cultura.
2. Em pessoas com AIDS em estágio de desnutrição avançada e enterite infecciosa, pode ocorrer absorção subótima das drogas contra TB; estudos de farmacocinética podem ser úteis.
3. Pode haver uma interação medicamentosa significativa entre a rifamicina e os agentes ARV. Em geral, RIF tem um efeito tão profundo na aceleração da eliminação do ARVs que não podem ser utilizados juntos. Por outro lado, deve-se administrar rifabutina, que tem cerca de 30% do efeito sobre o sistema do citocromo P450. (Ver a página na internet do CDC para atualizações sobre a terapia para tuberculose e ARVs.)
4. Quando a terapia ARV tem início e se observa o aumento da população de linfócitos CD4, pode ocorrer uma resposta imune amplificada à TB. Essa síndrome inflamatória da reconstituição imune (IRIS) pode resultar em processos órgão-específicos ou sintomas sistêmicos exagerados. Experimentos recentes indicam que, apesar dos riscos, a terapia ARV deve ser introduzida 2 a 3 semanas depois do início da terapia contra TB. Se ocorrerem problemas sérios, corticoides podem melhorar a IRIS.

Prevenindo a transmissão nosocomial da tuberculose

A epidemia de MDR-TB foi muito instrutiva quando à segurança institucional. Retrospectivamente, autoridades de saúde pública confundiram os efeitos precoces bactericidas dos tratamentos modernos com as medidas adequadas de controle da infecção. Com a suscetibilidade a drogas do TB, o número de bacilos viáveis no escarro caía em dois a três logs na primeira semana de tratamento; além disso, a frequência de tosse reduzia abruptamente. Em contraste, com MDR-TB, a população de bacilos e a tosse não diminuíam com a terapia padrão. A epidemia de MDR-TB na cidade de Nova York no início da década de 1990 mostrou, por estudos

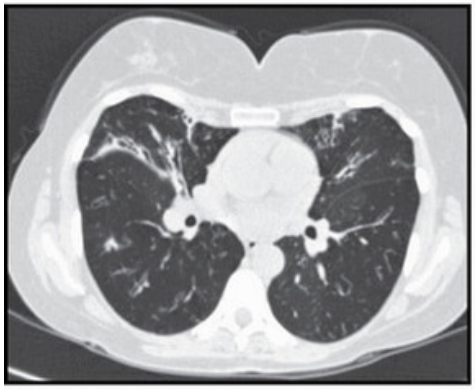
epidemiológicos moleculares, que 80% dos casos foram transmitidos no ambiente hospitalar.

Esse reconhecimento levou a medidas protetoras diversas: (1) colocar todos os casos suspeitos em salas de isolamento com pressão negativa, (2) estabelecer seis ou mais trocas de ar por hora nesses cômodos, (3) obrigar todos os trabalhadores potencialmente expostos a utilizarem respiradores N95 testados e (4) utilizar radiação ultravioleta germicida nos quartos dos pacientes.

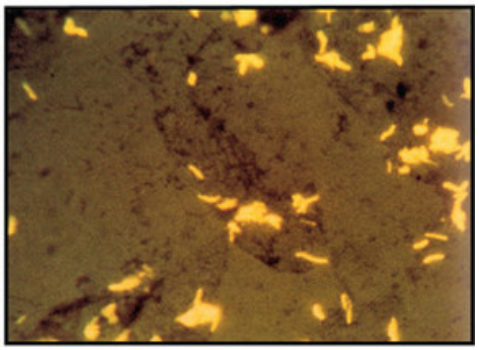
Essas medidas parecem reduzir significativamente o risco de transmissão nosocomial. Ainda assim, trabalhadores da área de saúde ainda precisam fazer testes anuais, tanto TSTs quanto IGRAs.

Doença pulmonar por micobactérias não de tuberculose

Classificação de Runyon de micobactérias ambientais		
Grupo	Características	Patógenos típicos
I. Fotocromógenos	Crescimento lento; muda de cor creme para escuro a amarelo-alaranjado sob luz	*M. kansasii* *M. marinum*
II. Escotocromógenos	Crescimento lento; pigmentado	*M. scrofulaceum* *M. gordonae* *M. szulgai*
III. Não cromógenos	Sempre cor creme	*M. avium* *M. intracellulare* *M. xenopi* *M. malmoense*
IV. Crescimento rápido	Crescimento visível em 3-7 dias	*M. abcessus* *M. chelonae* *M. fortuitum*



Paciente com MAI e bronquiectasia, especialmente envolvendo o lobo direito médio e a língula



Coloração de Auramina O do *M. kansasii* (micobactéria alcool-acidorresistente "atípica"), a qual é muito maior do que *M. tuberculosis* (x200)

FIGURA 4-102

Ao longo do século XX, foram descritos casos de doença pulmonar causados por micobactérias que não fossem *Mycobacterium tuberculosis*. Proeminentes entre as espécies "atípicas" estão *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare* e *Mycobacterium kansasii*. Diferente da *M. tuberculosis* (que não tem um reservatório comum além dos humanos infectados e está distribuída exclusivamente por aerossóis de humanos para humanos), as doenças provocadas por micobactérias não tuberculosas

(NTM) são encontradas amplamente na água e no solo, e parecem ser adquiridas dessas fontes ambientais.

Os achados clínicos e radiográficos da doença por NTM são distintos. Entre os pacientes homens, a doença lembra a TB clássica: doença cavitária-fibronodular no lobo superior associada a tosse produtiva, hemoptise, febre, sudorese e perda de peso. Em contraste, os casos de mulheres envolvem primariamente bronquiectasia e nódulos centrilobulares associados a tosse produtiva e mal-estar.

Epidemiologia

Ao contrário da tuberculose (TB), para a qual há uma compilação de dados anual, há menos informações confiáveis sobre a prevalência e a distribuição de doenças pulmonares por NTM. Uma questão importante é que nem todo escarro de paciente que desenvolve NTM em cultura aponta para uma doença “verdadeira” e, de fato, 50% a 80% dos pacientes com culturas positivas para NTM podem realmente estar “contaminados” por esses micro-organismos ambientais.

Entretanto, muitos clínicos americanos acreditam que estão vendo mais casos, especialmente entre mulheres. No Canadá, embora a incidência de NTM pulmonar esteja próxima de 60% na TB, estima-se que, na próxima década, a prevalência de doença pulmonar por NTM torne-se substancialmente maior do que a de TB. Isso se deve a múltiplos fatores – mais de 80% dos casos de TB são tratados e curados em 9 meses, a incidência observada de TB está caindo, taxas de cura para doença pulmonar por NTM giram em torno de 50% a 60% e recidivas e falhas no tratamento são comuns. Assim, espera-se um acúmulo de pacientes com NTM no Canadá e nos Estados Unidos.

É importante enfatizar o fato de que muitos pacientes com TB que iniciaram sua terapia rapidamente tornaram-se – e mantiveram-se – assintomáticos. Em contraste, muitos pacientes com NTM com bronquiectasia foram tratados previamente e, mesmo quando o NTM foi curado ou suprimido, eles vivenciaram infecções intercorrentes, comumente por bacilos Gram-negativos como *Pseudomonas aeruginosa*.

Espécies de micobactérias não causadoras de tuberculose

Em quase todos os levantamentos recentes, a maioria dos casos de doença está associada a *M. avium* ou *M. intracellulare*. Embora sejam espécies distintas, esses organismos são tão semelhantes que se tornaram conhecidos como complexo *M. avium* (MAC) ou MAI. *M. kansasii* foi um patógeno proeminente na região centro-sul dos Estados Unidos, mas parece relativamente menos comum em estudos recentes. Micobactérias de crescimento rápido (grupo IV no sistema Runyon) têm sido vistas com uma frequência crescente; *Mycobacterium abscessus* é muito mais comum que *Mycobacterium chelonae*. Outros NTM que parecem variar regionalmente quanto à prevalência incluem *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium simiae*, *Mycobacterium malmoense* e *Mycobacterium szulgai*.

Critérios diagnósticos

Devido ao potencial de contaminação, a American Thoracic Society (ATS) estabeleceu critérios de relevância clínica que incluem sintomas típicos, achados radiográficos compatíveis (cavitações, bronquiectasia, opacificações nodulares difusas) e duas ou mais culturas de escarro positivas ou um aspirado brônquico ou lavado positivo. A significância clínica é aumentada se houver um ou mais patógenos comuns. *Mycobacterium gordonae*, em contraste, é quase universalmente um contaminante.

Tipos Morfológicos Distinguíveis

Dois dos aspectos mais intrigantes dos casos femininos são características físico-anatômicas e distribuição racial. Ao contrário de TB, que é mais comum entre pessoas afro-descendentes nos Estados Unidos, há predomínio de doença por NTM em caucasianos e, menos frequentemente, em asiáticos. Há uma escassez notável de casos entre indíviduos afro-descendentes. O paciente típico é normalmente alto e magro, tem uma escoliose sutil, e muitos apresentam redução da distância anteroposterior do tórax, ou *pectus*

excavatum. Prolapso de valva mitral é encontrado em uma frequência maior do que o comum.

Embora a doença possa envolver qualquer região dos pulmões, bronquiectasia e redução de volume no lobo médio direito são muito mais proeminentes.

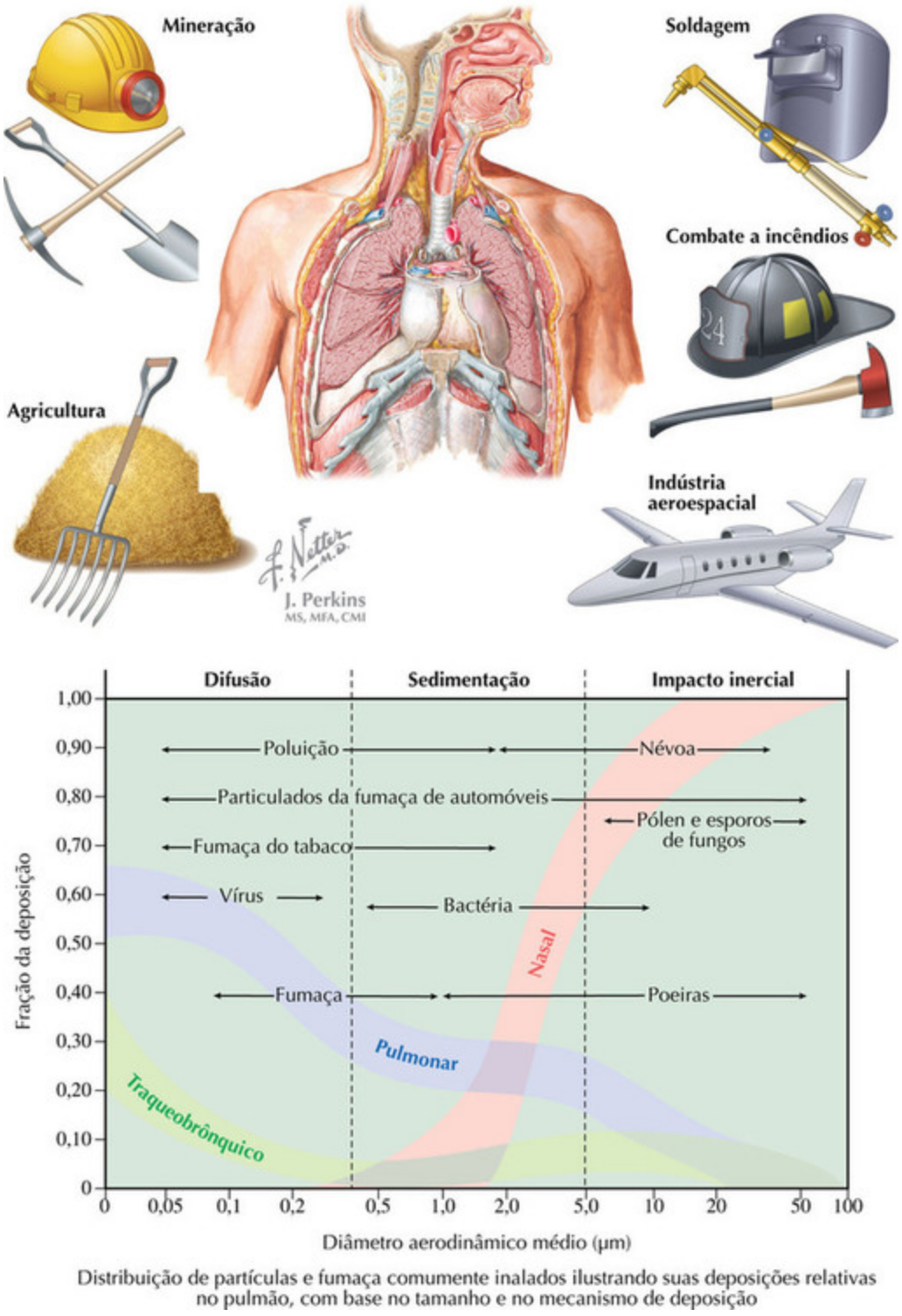
Tratamento

A terapia antimicrobiana foi determinada em 2007 pelas diretrizes da ATS. Para as espécies de crescimento lento (*M. kansasii*, *MAC*, *M. xenopi* e assim por diante), protocolos compostos por claritromicina (ou azitromicina), RIF e EMB são comumente utilizados inicialmente no caso de uma doença mais extensa.

Entretanto, para as bactérias de crescimento rápido mais comuns, como *M. abscessus* e *M. chelonae*, protocolos endovenosos como imipenem ou cefoxitina e amicacina ou toramicina parecem mais eficazes.

Para infecções causadas por espécies de micobactérias de crescimento lento, normalmente recomenda-se uma terapia com duração de 12 a 18 meses, com objetivo de cura. Entretanto, as micobactérias de crescimento rápido tendem a recorrer, e a estratégia inclui vários meses de tratamento supressor intenso, com antecipação da repetição do tratamento.

Doenças inalatórias – revisão



Distribuição de partículas e fumaça comumente inalados ilustrando suas deposições relativas no pulmão, com base no tamanho e no mecanismo de deposição

FIGURA 4-103

A inalação de poeiras e gases nocivos pelos pulmões pode resultar em pouco dano ou reação se os agentes apresentarem baixa atividade biológica

ou se a exposição for mínima, mas, por outro lado, os resultados podem ser lesões, processos inflamatórios ou fibróticos devastadores se o agente for potente e carreado por altas doses ou exposição prolongada. Virtualmente, qualquer fumaça, partícula ou fibra inalada pode causar uma resposta, desde que o material seja biologicamente ativo e em dose e exposição suficientes.

A exposição aos pós minerais inorgânicos (p. ex., sílica, asbesto, carvão e silicatos mistos) resulta em doenças pulmonares crônicas caracterizadas por fibrose e distorção do tecido que produz dano respiratório progressivo. Em geral, as doenças têm progressão lenta, podendo levar décadas desde a primeira exposição até os sintomas clínicos. A extensão da doença depende da interação entre a intensidade (carga de partículas aerotransportada), a duração (dose cumulativa) e o tempo desde o início da exposição. A chave para o controle dessas doenças é a prevenção pela redução dos níveis de poeira existente no ar dos locais de trabalho.

Muitas doenças pulmonares causadas por exposição inalatória a partículas orgânicas ou metálicas resultam de uma resposta imune específica. A pneumonite de hipersensibilidade (protótipo, doença do pulmão do fazendeiro), a doença de exposição crônica ao berílio, a pneumoconiose pelo cobalto (doenças dos metais pesados) e outras somente aparecem após a sensibilização e o desenvolvimento de respostas imunes mediadas por células e humores altamente imunoespecíficos. Em contraste com as pneumoconioses causadas por poeiras e fibras inorgânicas, essas doenças não necessitam de um alto nível de exposição para que sejam desencadeadas. Após a sensibilização, os indivíduos podem responder intensamente a níveis ambientais muito baixos ao agente agressor e mostrar-se livres de sintomas se a exposição puder ser evitada. Há uma grande variação entre os indivíduos, e somente uma minoria daqueles expostos pode desenvolver a doença. Em alguns casos (p. ex., berílio), a doença pode progredir por anos após o término da exposição. Breves episódios da doença causada por respostas imunes aos materiais inalados podem dissipar-se e não deixar dano pulmonar permanente, mas episódios repetidos ou exposição prolongada podem resultar em fibrose de estágio final e severo dano respiratório.

Gases e fumaças tóxicas, fumaças de incêndios e produtos químicos voláteis utilizados em processos industriais podem causar lesão pulmonar quando inalados. Na maioria dos casos, essas reações são agudas, ocorrendo

entre alguns segundos a 48 horas após a inalação. Se a lesão for leve, pode-se esperar a resolução completa, sem dano permanente; se a lesão for mais severa, o reparo pode ser incompleto e envolver a formação de tecido cicatricial. A velocidade e a extensão da lesão pelos gases inalados dependem da reatividade biológica do produto químico e de sua solubilidade no muco que reveste os pulmões. Por exemplo, enquanto compostos altamente solúveis como o ácido clorídrico (HCl) se dissolvem prontamente no muco e causam lesão primária nas vias aéreas superiores e nas vias aéreas brônquicas maiores, compostos relativamente menos solúveis, como o dióxido de nitrogênio (NO_2), produzem dano primário no nível dos alvéolos e pequenas vias aéreas. A exposição intensa a fumaças altamente irritativas (p. ex., gás cloro) pode causar resposta instantânea na laringe, produzindo o fechamento da glote e limitando um dano mais distal em detrimento da respiração.

Síndromes específicas com sintomas respiratórios e sistêmicos podem ocorrer após exposições inalatórias. A febre pela exposição à fumaça de metais é observada em soldadores e outros trabalhadores que aquecem zinco, cobre e outros metais a altas temperaturas, gerando fumaça e pequenas partículas respiráveis. Os sintomas da febre pela exposição à fumaça de metais ocorrem entre quatro a 8 horas após a exposição e consistem de uma doença tipo gripe, com febre de 40°C, calafrios, cefaleia, tosse, irritação da orofaringe, falta de ar, náuseas, dores musculares e mal-estar. A doença é autolimitada e, em geral, desaparece entre 24 a 48 horas após seu início. Acredita-se que seja causada pela irritação direta do trato respiratório e pela absorção do metal pela circulação sistêmica. A síndrome da poeira tóxica orgânica (SPTO) é uma forma de febre por inalação que resulta da exposição a endotoxinas aerossolizadas (produtos de paredes de células bacterianas), glucans (produtos da parede celular de fungos) e compostos relacionados. Uma doença tipo gripe se desenvolve entre 4 a 8 horas após a exposição, com febre, dores musculares, mal-estar, tosse, falta de ar e, algumas vezes, sibilação. As exposições podem ocorrer em diversos locais, como, por exemplo, locais de confinamento de suínos, estações de tratamento de esgoto, locais de processamento de algodão, silos de armazenagem de grãos e moinhos para grãos. Nos pacientes com febre por exposição à fumaça dos metais, SPTO e outras febres por inalação, a

tolerância pode ocorrer se a exposição for frequente, com perda da tolerância após a interrupção da exposição. A exposição diária pode causar bronquite crônica.

Silicose

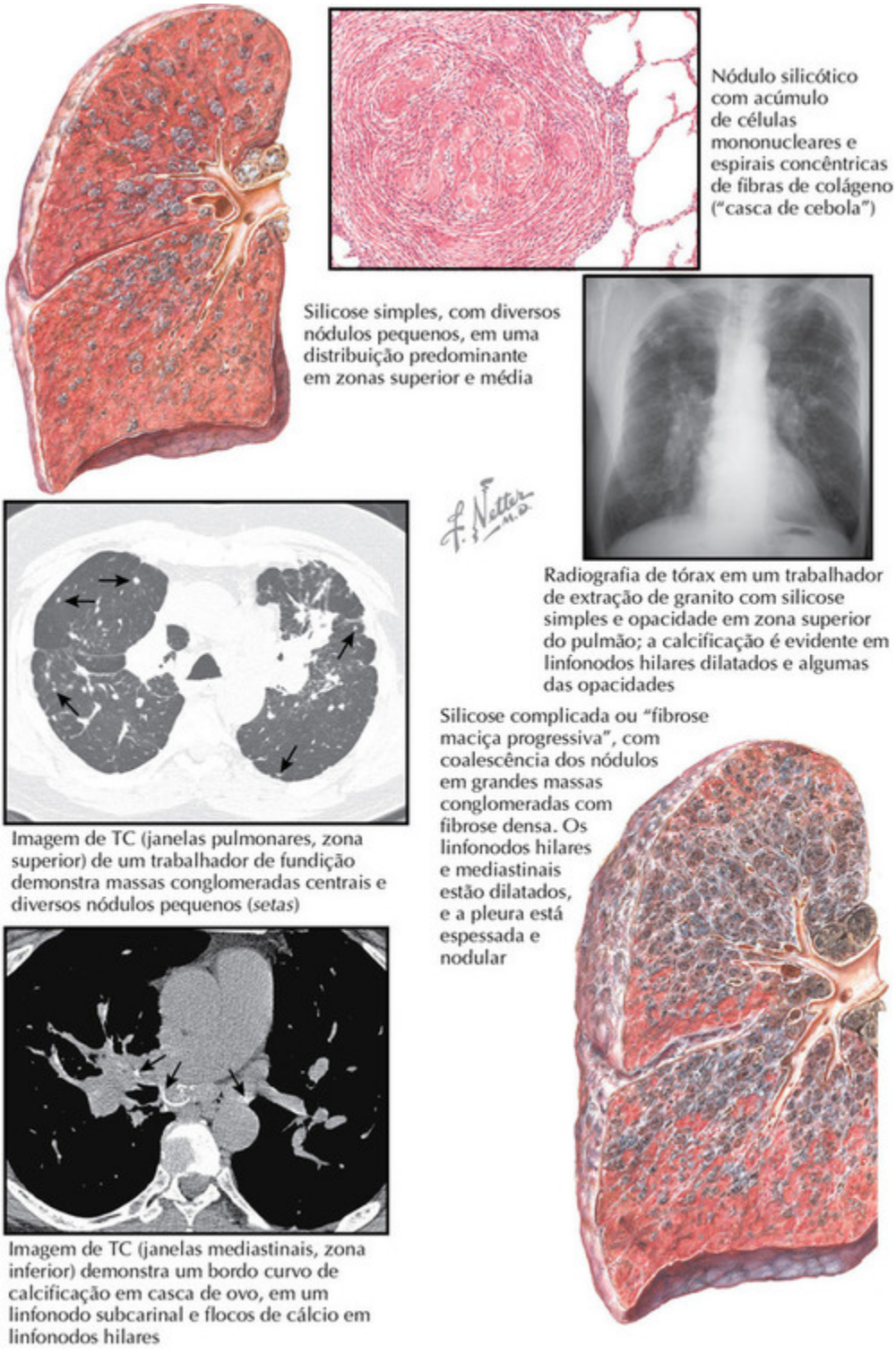


FIGURA 4-104

A silicose é uma doença fibronodular crônica e difusa do interstício pulmonar causada pela inalação de partículas cristalinas de sílica (dióxido

de silicone [SiO_2]). As partículas devem apresentar um tamanho respirável (0,2-10 μm de diâmetro aerodinâmico) para atingir o espaço aéreo do pulmão. A atividade biológica da sílica é atribuível a grupos silanol e outras espécies quimicamente reativas na superfície do cristal, e não por seu formato típico ou bordos agudos. O mineral deve estar na forma cristalina, porque o vidro (sílica amorfa não cristalina) é essencialmente atóxico na forma esmagada, de pó ou fibrosa. A sílica mineral é abundante na natureza, seja como quartzo puro, seja misturado em rocha ígnea com outros materiais; enquanto a areia da praia é quartzo puro, o granito contém 10% a 15% de sílica livre cristalina. A exposição à sílica respirável deve ser substancial e prolongada para causar uma doença pulmonar clinicamente significativa.

A silicose geralmente se apresenta na forma de uma doença pulmonar difusa crônica, com vários pequenos nódulos preferencialmente em zona pulmonar superior, evoluindo de forma lenta com o passar de anos ou décadas. Essa forma é denominada *silicose crônica simples.* Ela pode progredir para uma doença mais extensa com a coalescência dos nódulos em massas conglomeradas com fibrose circundante e enfisema por tração. O estágio mais avançado pode ser denominado *fibrose progressiva maciça* (FPM). Níveis extremamente elevados de exposição podem causar uma forma aguda e geralmente fatal de silicose acompanhada de vazamento de lipídios do surfactante alveolar e detritos proteináceos, uma rara condição chamada *silicose aguda* ou *silicoproteinose*. Uma forma intermediária denominada *silicose acelerada* pode desenvolver-se em 2 a 5 anos se a exposição for intensa.

Patologia

A patologia da silicose demonstra uma lesão característica, o nódulo silicótico, encontrado no tecido pulmonar e nos linfonodos de drenagem. Essa lesão tem início como uma pequena coleção de macrófagos (muitos contendo partículas de poeira fagocitadas), linfócitos e fibroblastos; essa lesão inicial geralmente se localiza próximo aos bronquíolos respiratórios. Espirais de colágeno tipo I e outras proteínas da matriz se acumulam no centro conforme os nódulos vão-se dilatando, com um bordo externo de

células mononucleares e fibroblastos proliferativos. Neutrófilos e eosinófilos não são abundantes. Os nódulos coalescem gradualmente, e os processos fibróticos se estendem para infiltrar os tecidos vizinhos. Finalmente, uma calcificação distrófica pode ser encontrada dentro das massas conglomeradas maiores e nos linfonodos hilares e mediastinais. Em geral, as partículas minerais de sílica são abundantes dentro dessas lesões e podem ser visualizadas na microscopia sob luz polarizada ou pela análise elementar com microscopia por rastreamento de elétrons e espectrometria de dispersão de energia.

Características clínicas

Pacientes com silicose experimentam falta de ar gradualmente progressiva aos esforços e tosse, algumas vezes com escarro claro ou esbranquiçado. O exame físico pode ser normal, ou estertores inspiratórios finais de volume alto podem ser ouvidos sobre as áreas médias do pulmão. O baqueteamento digital é muito raro na silicose. Sinais de *cor pulmonale* (acentuação da segunda bulha, edema periférico) podem ser manifestações tardias da doença avançada. No início da silicose, a radiografia de tórax demonstra pequenas opacidades arredondadas, com predominância pelas zonas média e superior (classificação da Organização Internacional do Trabalho p/q opacidades, profusão 1/1-2/1). A silicose mais avançada inclui opacidades disseminadas com alguma coalescência, dilatação de linfonodos hilares e mediastinais e calcificação periférica em “casca de ovo” desses linfonodos. Não se observam espessamento pleural extenso ou calcificações pleurais, embora alguns nódulos possam ter origem em sítios subpleurais. A tomografia computadorizada (TC) de alta resolução (cortes finos) é útil na revelação desse padrão e pode apresentar uma doença mais extensa do que se suspeita nas radiografias frontais simples. As características radiológicas da silicose podem ser mais contundentes do que as queixas do paciente ou as anormalidades da função pulmonar. Os testes de função pulmonar demonstram um padrão de fisiologia restritiva e obstrutiva mistas, comumente com dessaturação do oxigênio quando da realização de esforço. Não há um tratamento efetivo para a silicose; ela deve ser prevenida por medidas industriais de higiene. A silicose crônica deve ser tratada de modo sintomático, com oxigenioterapia e alívio das infecções intercorrentes.

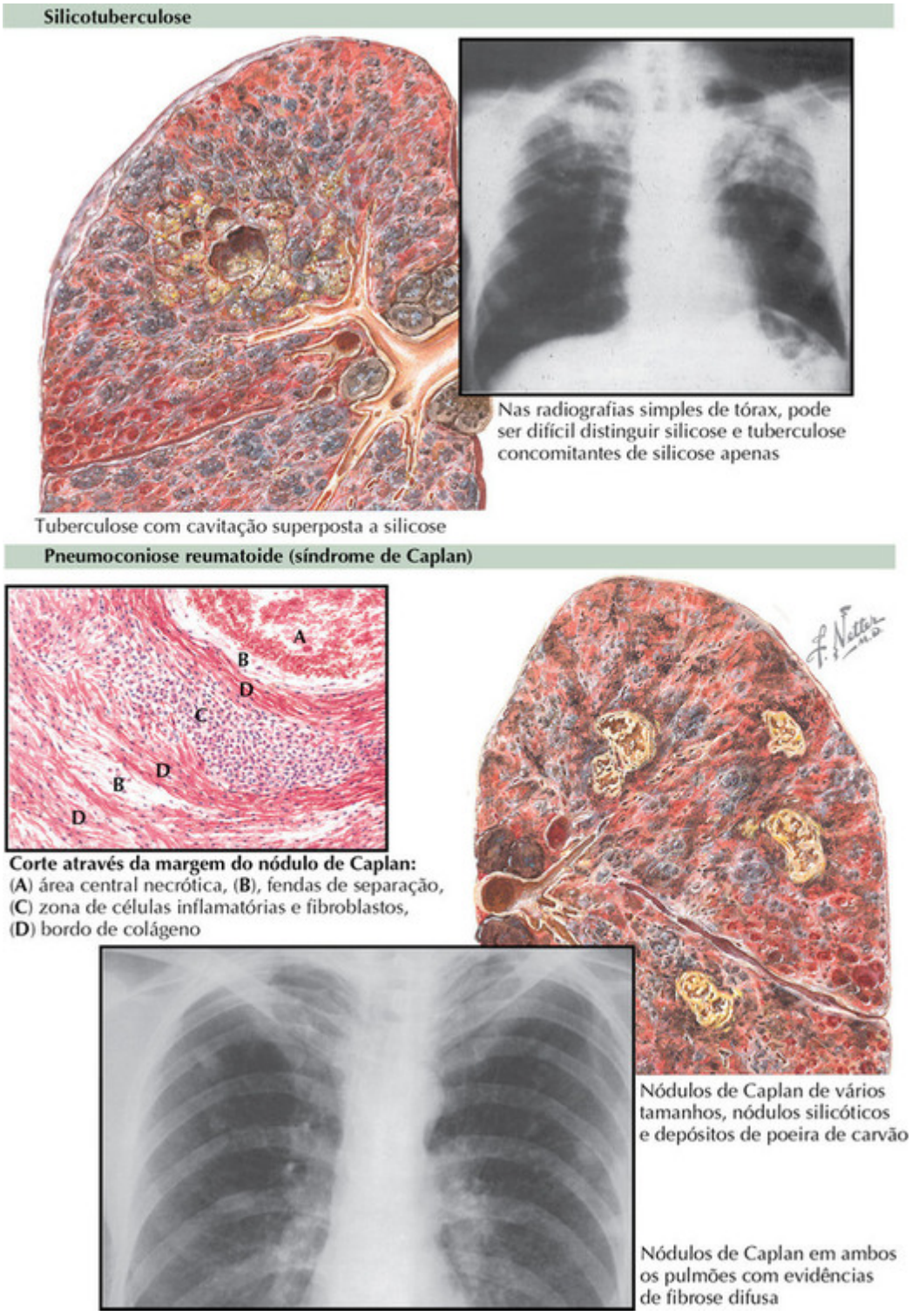


FIGURA 4-105

Exposição no local de trabalho

Trabalhadores podem ser expostos à poeira da sílica em uma variedade de ambientes industriais onde o uso de maquinários produz diversas partículas diminutas. Um tema comum envolve a perfuração onde o trabalho ocorre, em um espaço confinado que pode ser mal ventilado, como rochas contendo sílica na extração de minerais (mineração), pedras (extração) ou perfurações para criar passagens (túneis). A escultura de pedras para a criação de monumentos, túmulos ou estátuas pode gerar quantidades substanciais de poeira aerotransportada. A areia da sílica é utilizada para criar abrasivos, jateamento de areia e materiais para lixamentos e polimentos. O jateamento abrasivo utilizando areia para corroer ou o jateamento abrasivo sem sílica contra pedras com superfície de sílica também podem provocar silicose. Ferramentas de afiamento (esmeril para tesouras) ou a limpeza de moldes de materiais forjados com abrasivos contendo sílica podem produzir exposições substanciais.

A silicose causada por mineração, extração de pedras, esmerilhamento de ferramentas e atividades similares geralmente podem ser reduzidas a níveis de segurança através de medidas vigilantes para a higiene industrial (extração do ar, aspersão de água sobre as superfícies de corte, jateamento abrasivo em câmaras isoladas, equipamentos de proteção respiratória e fontes independentes de ar limpo). Trabalhadores envolvidos na produção de abrasivos, pó de vidro e, particularmente, a farinha de sílica (pó de sílica finamente dividida) podem experimentar exposição significativa e desenvolver silicose. A farinha de sílica é amplamente utilizada como um agente aditivo, absorvente e de aumento de volume ou como um abrasivo em muitos produtos como tintas, plásticos, pastas de dente e detergentes. Medidas de controle, bem como regulação e vigilância das exposições à sílica, são os principais motivos para o declínio do número de casos e mortes causados pela silicose nos Estados Unidos e em outras nações industrializadas nos últimos 70 anos. A silicose ainda é comum nos países em desenvolvimento, onde as indústrias extrativas estão crescendo e os equipamentos são utilizados mais amplamente, mas a proteção dos trabalhadores e a higiene industrial permanecem limitadas. A United States Occupational Safety & Health Administration (OSHA) e a Mine Safety Administration (MAS) estabeleceram um Limite de Exposição Permissível (LEP) para uma média ponderada de 8 horas para quartzo cristalino com

menos de 0,10mg/m^3; níveis entre 0,05mg/m^3 e 0,10mg/m^3 foram fixados para a maioria das nações.

Silicotuberculose

Pacientes com silicose parecem estar particularmente suscetíveis a uma forma crônica e indolente de tuberculose pulmonar. O diagnóstico pode ser difícil devido às alterações silicóticas. A erradicação completa do bacilo da tuberculose é considerada bastante difícil, e a terapia medicamentosa antituberculosa costuma ser recomendada durante toda a vida.

Nódulos de Caplan

Quando a silicose ou a pneumoconiose dos trabalhadores de carvão ocorrem em um paciente com artrite reumatoide, nódulos necrobióticos (nódulos reumatoides) podem desenvolver-se no pulmão, uma condição conhecida como síndrome de Caplan. Tipicamente, as lesões são grandes (> 1cm), arredondadas e bem definidas. Esses “nódulos de Caplan” em geral crescem mais rapidamente do que os nódulos silicóticos típicos e podem sofrer necrose central ou cavitação; eles também podem desaparecer espontaneamente. Os nódulos de Caplan têm pouca consequência clínica, mas podem causar grande preocupação com a possibilidade de tuberculose provocada por cavitação ou câncer de pulmão decorrente do crescimento rápido.

Pneumoconiose do minerador de carvão

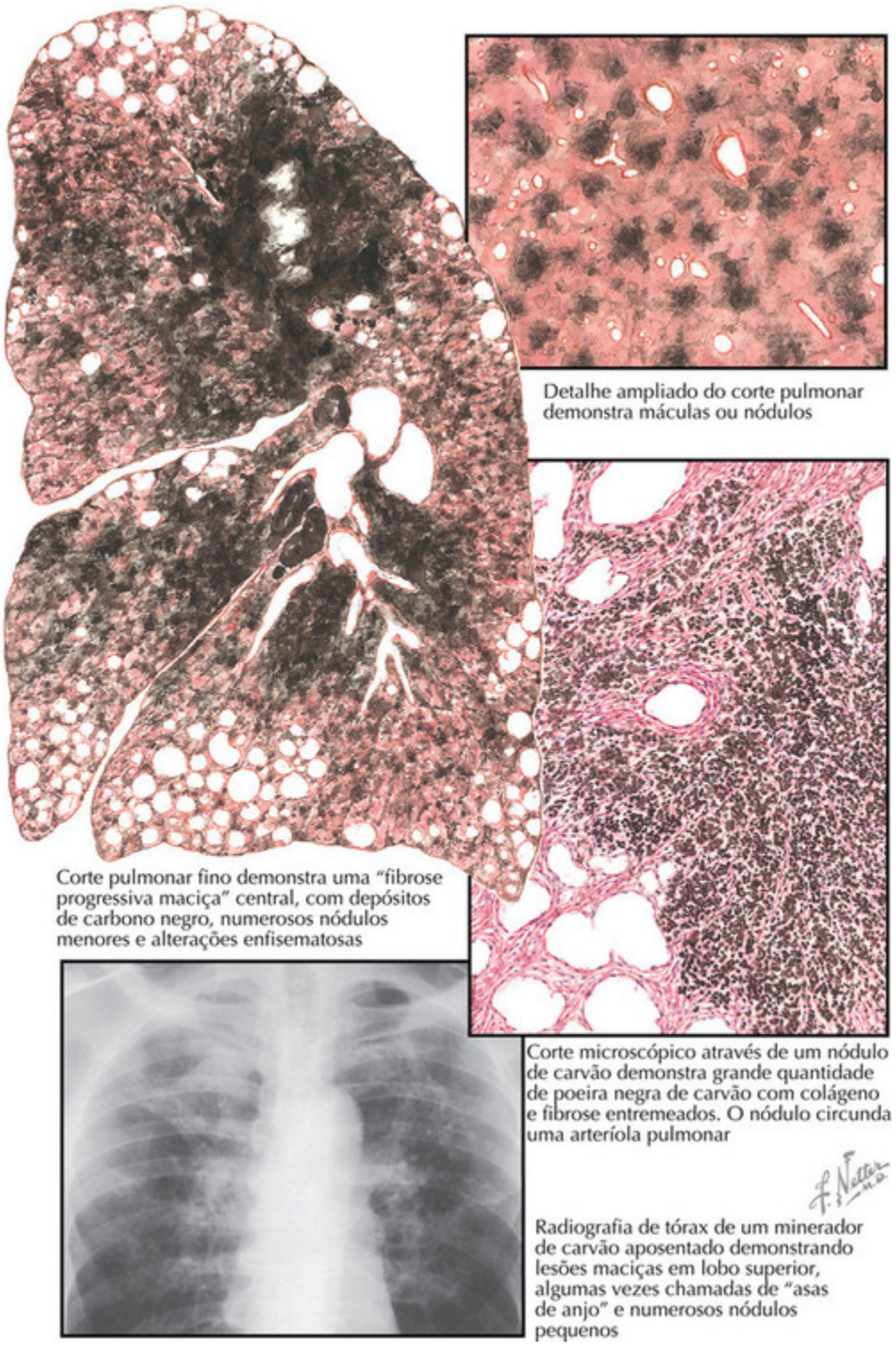


FIGURA 4-106

A pneumoconiose do minerador de carvão (PMC) resulta da inalação da poeira respirável do carvão, que primeiro se aloja nos alvéolos e depois se

acumula próximo aos bronquíolos respiratórios. Aqui, máculas de carvão se originam com formação limitada de tecido cicatricial, levando a doença dos bronquíolos respiratórios e enfisema focal. Assim como na maioria das doenças pulmonares causadas pelo acúmulo de partículas ou fibras minerais não depuráveis no pulmão, a PMC se desenvolve lentamente, durante décadas, e requer altos níveis de exposição. A doença se limita aos mineradores de carvão duro, em especial trabalhadores de minas subterrâneas, e àqueles que processam ou manipulam o carvão em locais com grande quantidade de poeira produzida pelo esmagamento ou pelo movimento de máquinas pesadas.

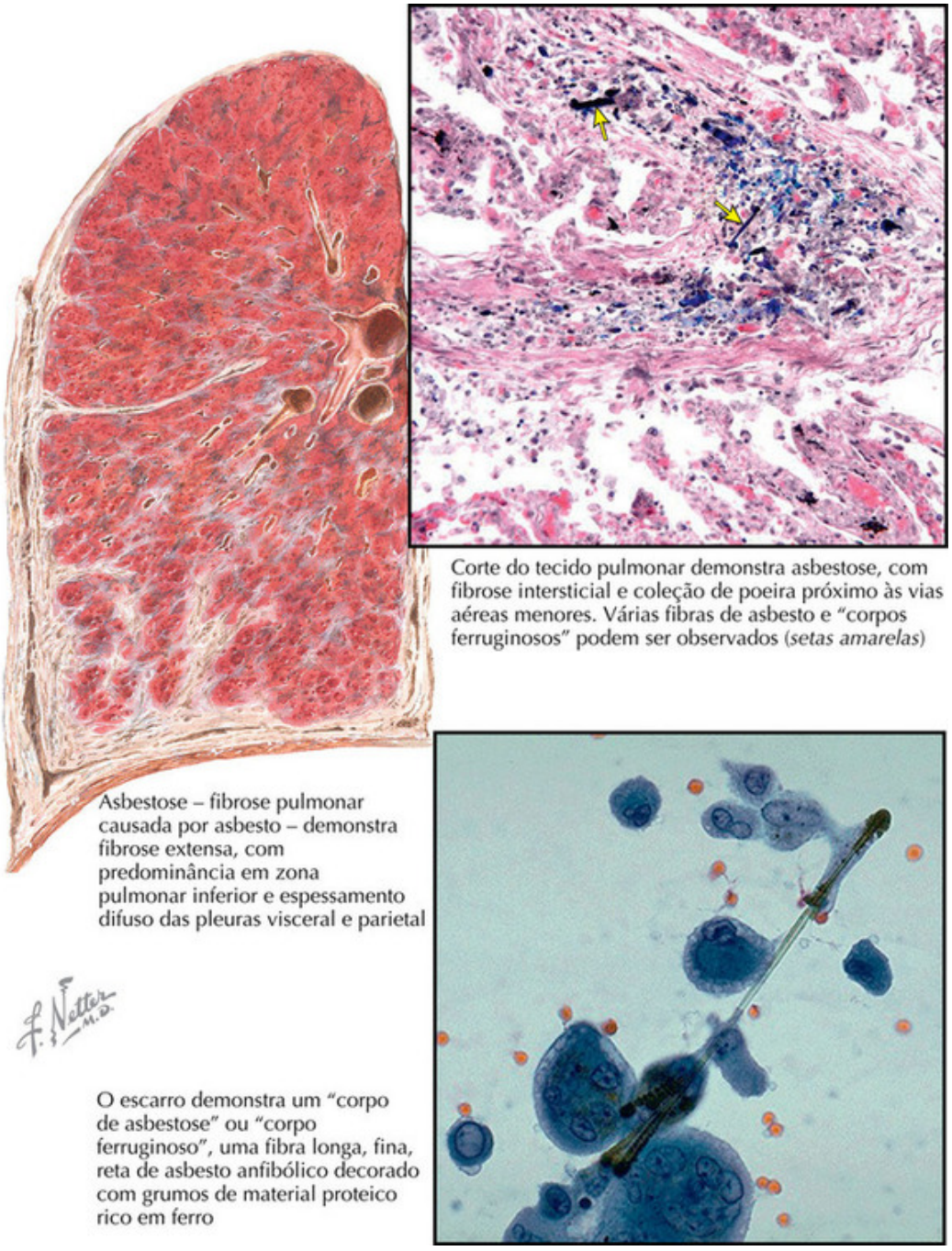
No final do século XIX e até meados do século XX, a PMC era comum nos Estados Unidos e na Europa, pois o carvão era amplamente utilizado como combustível industrial e doméstico. Nessa época, técnicas de mineração mecanizadas geraram grande quantidade de partículas respiráveis e não adotavam medidas de controle da poeira. O carvão é um carbono elementar, geralmente misturado a pequenas quantidades de minerais silícios. Nos túneis das minas, pode ser necessário perfurar e detonar através do granito ou de outra pedra com uma alta fração da sílica cristalina acompanhando a extração nos sulcos de carvão. Regulações de segurança ocupacional levaram a técnicas de corte com o uso de água, melhori da ventilação e uso de equipamentos robóticos que reduziram a poeira no ar e diminuíram o número de mineiros necessários na fase de corte. A PMC clinicamente significativa se tornou menos comum nas nações industrializadas, mas ainda é um grande problema de saúde nos países em desenvolvimento.

Trabalhadores com PMC inicial ou limitada evidenciam um padrão nas radiografias simples de tórax de pequenas opacidades nodulares difusas de 1 a 10mm de diâmetro, e não apresentam sintomas clínicos ou disfunção pulmonar. Uma pequena minoria de trabalhadores desenvolve doença progressiva com coalescência dos pequenos nódulos em grandes opacidades circundadas por bandas de fibrose densa e enfisema, geralmente com predominância em lobo superior. Essa doença avançada é considerada pneumoconiose complicada ou *fibrose maciça progressiva* (FMP). Ela está associada a restrição da capacidade vital, hiperdistensão do volume residual e, em geral, limitação significativa do fluxo de ar (um distúrbio misto). A capacidade de difusão pode estar reduzida no início da doença, e a

hipoxemia é uma consequência tardia. Tosse e falta de ar ao esforço se agravam conforme a FMP progride.

As manifestações clínicas da FMP parecem ser atribuíveis a uma combinação de fatores. Altos níveis de exposição à poeira do carvão causam “bronquite industrial” durante (e logo após) a exposição, com tosse e expectoração acompanhada de escarro negro, mas sem efeitos sobre a função pulmonar ou apenas com uma leve obstrução ao fluxo de ar. O carbono puro pode ter pouco impacto sobre a função do pulmão, embora uma grande quantidade de pigmento negro possa ser armazenada nas máculas proeminentes de poeira e tecidos linfoides. Sílica misturada com carbono ou inalada independentemente durante a perfuração pode causar silicose concomitante. Muitos mineradores fumam e, por consequência, apresentam enfisema ou doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) atuando de modo sinérgico com os efeitos da poeira do carvão. Não há tratamento direto para a FMP, mas doenças complicadoras como bronquite, DPOC, artrite reumatoide, tuberculose e infecções secundárias podem receber tratamento específico ou sintomático. É importante evitar ou interromper por completo o uso de tabaco.

Asbestose e doenças relacionadas com asbestos



Corte do tecido pulmonar demonstra asbestose, com fibrose intersticial e coleção de poeira próximo às vias aéreas menores. Várias fibras de asbesto e "corpos ferruginosos" podem ser observados (*setas amarelas*)

Asbestose – fibrose pulmonar causada por asbesto – demonstra fibrose extensa, com predominância em zona pulmonar inferior e espessamento difuso das pleuras visceral e parietal

F. Netter M.D.

O escarro demonstra um "corpo de asbestose" ou "corpo ferruginoso", uma fibra longa, fina, reta de asbesto anfibólico decorado com grumos de material proteico rico em ferro

FIGURA 4-107

O asbesto (ou amianto) causa fibrose pulmonar difusa (asbestose), áreas de espessamento pleural que podem calcificar-se (placas) e dar início a derrames pleurais exsudativos. A exposição ao asbesto está associada ao elevado risco de carcinoma broncogênico em tabagistas e mesotelioma pleural e peritoneal maligno. As doenças relacionadas com asbesto são

causadas quase exclusivamente por exposição ocupacional. Mas o asbesto também representa risco significativo para mesotelioma na população em geral e para trabalhadores que entram em contato com o material em suas atividades profissionais.

O asbesto é valioso por sua grande durabilidade e suas propriedades isolantes térmicas. O asbesto é um silicato de magnésio cristalino abundante presente em depósitos naturais puros como uma fibra bastante densa. A fibra natural pode ser moldada em folhas de material isolante, misturada como uma pasta de isolamento para ser aspergida ou ser aplicada diretamente em paredes ou canos, misturada com concreto para fortalecê-lo, transformada em tecido com grandes propriedades antifogo ou utilizada na fabricação de vários outros produtos em que a durabilidade e a resistência ao atrito são importantes. Em meados do século XX, após um período de amplo uso em diversas aplicações em todo o mundo, o asbesto foi, em grande parte, eliminado nas nações industrializadas, devido aos riscos para a saúde pela exposição; entretanto, ainda é minerado, moído e utilizado amplamente nos países em desenvolvimento.

A estrutura do cristal tem a forma de fibras longas e finas. O asbesto é dividido em dois grupos minerais: os tipos serpentina e anfibólico. O asbesto crisotila (serpentina) é uma fibra muito longa, branca e enovelada, extensivamente utilizada para isolamento e fabricação de roupas. Os asbestos anfibólico tipo *amiosita* (asbesto marrom) e tipo *crocidolita* (asbesto azul) possuem fibras menores e retas e são particularmente valiosos, por causa de sua durabilidade.

A exposição ao asbesto ocorre primariamente pela respiração de fibras aerotransportadas para os pulmões, e o asbesto inalado é claramente perigoso se a dose for substancial. Trabalhadores em todas as fases de produção e instalação de asbesto experimentaram níveis bastante elevados de exposição até as décadas de 1960 ou 1970, pois os perigos à saúde não eram reconhecidos ou divulgados. As medidas de controle para os níveis de fibras aerotransportadas foram implementadas nas décadas de 1970 e 1980. Níveis de exposição ao asbesto suficientes para causar todo tipo de doença relacionada com essa substância foram experimentados por mineradores e trabalhadores da fabricação de cimentos com asbesto, produtos de isolamentos, papel, freios, produtos para atrito e materiais similares. Fabricantes de navios comerciais que construíram ou reformaram

embarcações após a Segunda Guerra Mundial experimentaram níveis muito elevados de exposição ao asbesto. Trabalhadores da indústria de isolantes, fabricantes de aquecedores de água, encanadores e outras pessoas que trabalham na área de construção foram expostos ao asbesto durante a utilização e a aplicação desses materiais em paredes, tetos, canos e muitas outras superfícies que demandavam proteção contra o calor. O asbesto instalado ainda pode representar risco à saúde de trabalhadores que exercem suas funções nesses prédios ou que os mantêm, reformam ou demolem. Todas as doenças causadas por asbesto apresentam períodos quiescentes muito longos (latência, tempo de espera) entre a exposição e a doença clínica, sem que efeitos tóxicos agudos ou de curto prazo sejam conhecidos.

Asbestose

Altos níveis de exposição ao asbesto causam fibrose pulmonar difusa, conhecida como *asbestose*. As características clínicas, radiológicas e patológicas da asbestose são quase idênticas àquelas da fibrose pulmonar idiopática (FPI; alveolite fibrosante criptogênica). Os sintomas são: falta de ar aos esforços de progressão lenta e tosse seca. Achados físicos incluem estertores inspiratórios finais nas bases pulmonares e baqueteamento digital na metade dos pacientes. Os testes de função pulmonar demonstram uma fisiologia restritiva com hipoxemia que se agrava aos esforços. Os achados nas radiografias simples são pequenas opacidades irregulares na periferia do pulmão, com predominância em zonas pulmonares inferiores. As imagens de tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) demonstram espessamento das linhas septais subpleurais e interlobulares, linhas curvilineares e opacidades lineares. Alterações císticas em formato de colmeia e bronquiectasia de tração se tornam aparentes na doença mais avançada.

A patologia pulmonar da asbestose é similar ou idêntica à da FPI, apresentando alterações que caracterizam a “pneumonite intersticial usual”, mas a principal característica distintiva é a presença abundante de fibras de asbesto ou corpos de asbesto. Se as fibras forem de asbesto anfibólico, muitas podem ser cobertas por proteína e ferro e se tornar “corpos de asbesto”, ou “corpos ferruginosos”, fibras refratárias ouro-avermelhadas com contas ou cilindros de proteínas. Se as fibras forem crisotilas, formam-

se poucos corpos de asbesto. Os corpos de asbesto podem ser corados em azul com coloração de ferro visível na microscopia simples; fibras menores ou não cobertas podem ser encontradas com o auxílio de microscopia eletrônica.



Placas pleurais nas pleuras parietais da parede torácica



Radiografia de tórax de um trabalhador que manipulava asbesto demonstra difusas opacidades pequenas, irregulares e periféricas, distribuídas em zonas inferiores (asbestose), e extensas placas pleurais calcificadas vistas em face (região superior esquerda e inferior direita do tórax) e como densidades lineares ao longo do diafragma

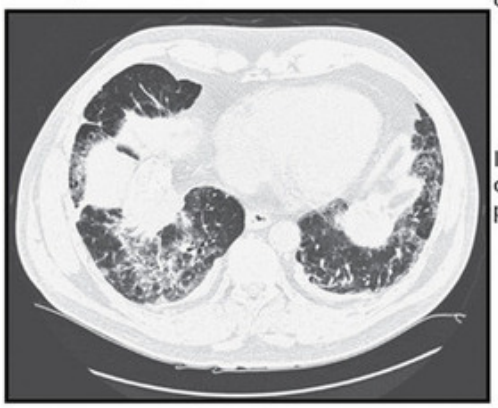


Imagem de TC de tórax (janelas pulmonares) no diafragma demonstra opacidades lineares subpleurais periféricas da asbestose

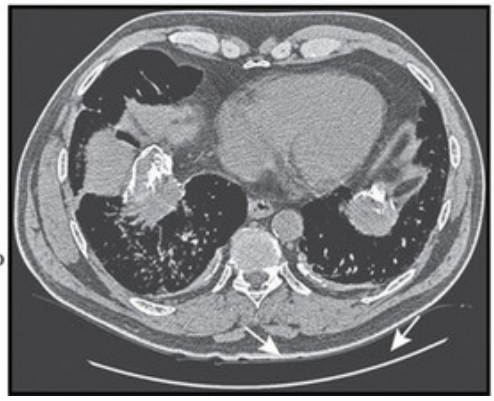


Imagem de TC de tórax (janelas mediastinais) no diafragma demonstra placas e bandas lineares de calcificação (*setas*) na pleura parietal do diafragma e na parede torácica

FIGURA 4-108

A asbestose (fibrose pulmonar causada por asbesto) se desenvolve apenas após a exposição a altos níveis e aparece somente décadas (10-50 anos) após o início da exposição – via de regra, depois que a exposição já terminou. Assim, trabalhadores com radiografias anormais de tórax que apresentam somente uma exposição recente ou breve ao asbesto são candidatos improváveis para asbestose. O diagnóstico da asbestose se baseia em uma história apropriada de exposição ao asbesto, um intervalo de tempo adequado entre a exposição e a doença, estertores basilares ao exame do tórax e alterações radiológicas compatíveis. A biópsia do tecido pulmonar geralmente não é necessária, a menos que a história de exposição seja incerta. Não há tratamento para a asbestose, exceto o de suporte. A prevalência de fibrose pulmonar causada por asbesto aumentou progressivamente, atingindo seu pico nos países em desenvolvimento em que o uso do asbesto foi reduzido ou banido nos últimos 25 anos. Espera-se que os níveis atuais de exposição nos países industrializados estejam muito abaixo do limiar necessário para causar fibrose pulmonar.

Doença pleural benigna relacionada com asbesto

O asbesto provoca várias manifestações de doença no espaço pleural que circunda os pulmões. Acredita-se que todos estejam relacionados com o transporte das fibras dos espaços epitelial e intersticial através de vasos linfáticos centrífugos para a pleura visceral e através do espaço pleural para a pleura parietal. As manifestações clínicas mais comuns da exposição ao asbesto são as *placas pleurais*. Essas lesões são depósitos fibrosos benignos dentro e abaixo da pleura pleural, mais comumente nas superfícies costal inferior e diafragmática do tórax. As placas pleurais vistas em perfil nas radiografias simples de tórax aparecem como espessamentos lineares densos da superfície pleural a vários milímetros de profundidade e com vários centímetros de comprimento. As placas pleurais podem demonstrar calcificação distrófica que aparece em perfil como densas linhas ao longo da superfície pleural. As imagens de TC de alta resolução demonstram com facilidade as placas, e áreas de espessamento ou calcificações geralmente podem ser encontradas quando a radiografia simples de tórax é normal. As

placas podem aparecer cerca de 20 a 50 anos após a exposição inicial ao asbesto e, gradualmente, aumentam em tamanho e extensão da calcificação. As placas necessitam de menor exposição do que a asbestose ou outras manifestações pleurais. As placas pleurais isoladas não causam sintomas significativos e pouco ou nenhum dano à função pulmonar; elas não necessitam de tratamento. Placas pleurais calcificadas bilaterais em zonas pulmonares inferiores são virtualmente patognomônicas da exposição ao asbesto e podem servir de confirmação para a história de exposição ocupacional significativa.

Exposição moderada ao asbesto está associada a um *derrame pleural benigno* exsudativo ou serossanguinolento em uma pequena fração dos trabalhadores. Essa manifestação da doença pleural relacionada com o asbesto pode ser observada logo após a exposição e, em geral, ocorre antes de placas ou fibrose se tornarem aparentes. Em geral, o principal problema com o derrame pleural benigno relacionado com o asbesto é a preocupação em representar um mesotelioma; são necessários vários testes para provar o contrário. Raramente, o asbesto pode causar espessamento pleural difuso que leva a uma doença pulmonar restritiva clinicamente relevante. Áreas de espessamento pleural podem levar ao encarceramento do tecido pulmonar adjacente para causar um sítio de “atelectasia arredondada”.

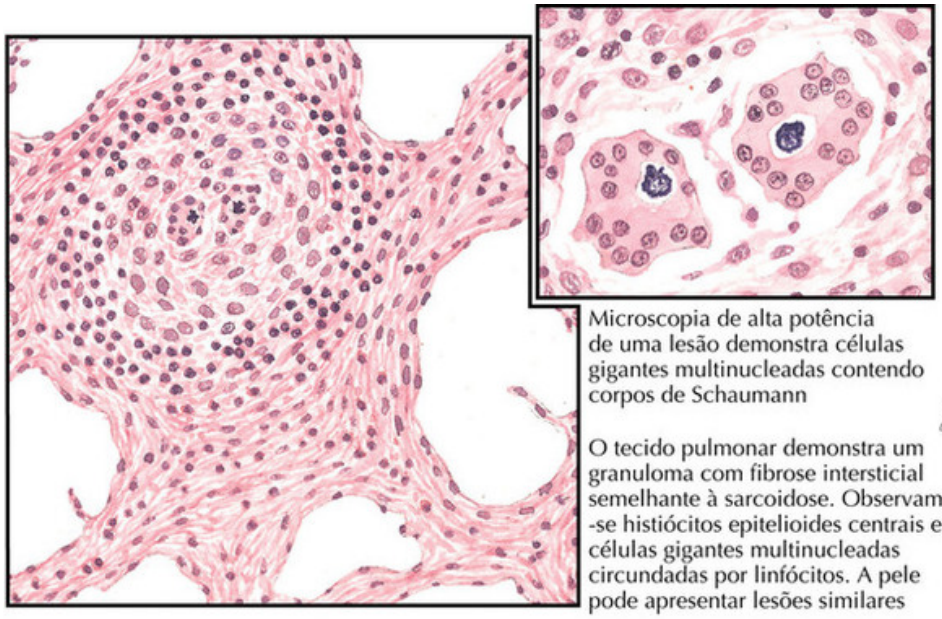
Malignidade relacionada com asbesto

A exposição ao asbesto está associada a riscos elevados para quatro tipos de malignidade: mesotelioma em não tabagistas e tabagistas e carcinoma broncogênico em tabagistas. A frequência de ambos os tipos de câncer aumenta em função de níveis mais elevados de exposição ao asbesto, e ambos podem ser vistos em doses que não causam asbestose ou doença pleural benigna. O mesotelioma maligno da pleura ou do peritônio é um câncer mesotelial localmente agressivo e invasivo que ocorre muito raramente na população em geral (menos de um caso por 100 mil ao ano), mas é encontrado com uma frequência cada vez maior entre indivíduos expostos ao asbesto. O risco parece ser maior para a exposição ao crocidolita do que à crisotila. Pacientes com mesotelioma localizado eventualmente podem responder a cirurgia agressiva ou quimioterapia, mas, para a maioria dos pacientes, o tempo médio de sobrevivência permanece

curto (8-14 meses após o diagnóstico), e o índice de mortalidade é elevado. A prevalência do mesotelioma aumentou significativamente nos últimos 20 anos e, agora, pode estar atingindo um pico que declinará em paralelo com a redução do uso e da exposição ao asbesto.

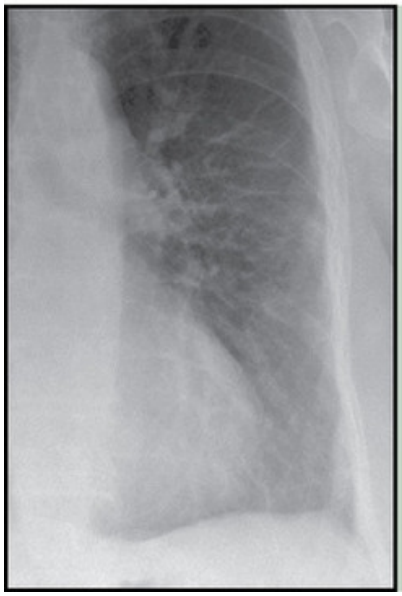
Trabalhadores que vivenciaram uma exposição substancial ao asbesto e que eram tabagistas correm grande risco de desenvolver carcinoma broncogênico em comparação com tabagistas que não vivenciaram exposição ao asbesto. Indivíduos que nunca fumaram, mas que tiveram exposição moderada a severa ao asbesto, parecem apresentar um risco levemente maior (1,5 a 2,5 vezes) de desenvolver câncer de pulmão em comparação com não tabagistas não expostos, mas o risco absoluto ainda é baixo. Apresentação clínica, características radiológicas, localização anatômica, frequência de categorias patológicas e tratamento do câncer de pulmão com exposição a asbesto parecem ser similares àquelas para a população em geral.

Berílio



Microscopia de alta potência de uma lesão demonstra células gigantes multinucleadas contendo corpos de Schaumann

O tecido pulmonar demonstra um granuloma com fibrose intersticial semelhante à sarcoidose. Observam-se histiócitos epitelioides centrais e células gigantes multinucleadas circundadas por linfócitos. A pele pode apresentar lesões similares



Radiografia de tórax de um trabalhador que tem contato com berílio na fabricação de peças de aviação, demonstra adenopatia hilar e opacidades reticulonodulares esparsas

FIGURA 4-109

O berílio (Be) é um metal cuja resistência, leveza e outras propriedades o tornam particularmente adaptado a aplicações em produtos aeroespaciais, voltados à defesa, nucleares, eletrônicos e outras tecnologias de ponta. As doenças pulmonares causadas por berílio foram publicadas pela primeira vez no início da década de 1940, entre trabalhadores da extração do óxido de berílio em Ohio e fabricantes de lâmpadas fluorescentes em Massachussetts. Foram observadas pneumonite química aguda e doença crônica pelo berílio (DCB), semelhantes à sarcoidose (“sarcoide Salem” em

trabalhadores da indústria de lâmpadas). Medidas de higiene industrial limitaram as altas exposições que causaram a pneumonite aguda, mas os efeitos continuados da exposição a doses muito baixas após a sensibilização foram mais difíceis de controlar. O berílio é extraído nos Estados Unidos, China, Cazaquistão, Rússia e em outros países. O material é processado no local para se transformar em hidróxido de berílio e depois convertido em metal berílio, óxido e ligas.

Os sais de berílio e o metal podem sensibilizar indivíduos suscetíveis para causar uma doença pulmonar granulomatosa crônica – a beriliose – que se assemelha à sarcoidose. A doença ocorre quase exclusivamente entre trabalhadores envolvidos na extração e produção do berílio e na fabricação de produtos com ligas desse metal. A exposição sensibilizante não ocorre depois que o metal é integrado nos produtos finais. A doença pulmonar causada pelo berílio pode servir como um paradigma para doenças em que o mecanismo envolve a combinação de uma população imunologicamente suscetível e geneticamente determinada pela a um antígeno específico único.

Doença crônica pelo berílio

A DCB, ou beriliose, geralmente tem um início gradual de falta de ar e tosse seca. À medida que a doença vai piorando, os sintomas sistêmicos de fadiga aos pequenos esforços, fraqueza, anorexia e perda de peso podem ser observados. O envolvimento pulmonar severo pode produzir dispneia em repouso, hipoxemia e *cor pulmonale* com edema. As características radiológicas se assemelham às da sarcoidose, com pequenas opacidades reticulonodulares em uma distribuição difusa ou esparsa, e obscurecimento na vasculatura periférica por opacidades adjacentes em vidro fosco; bolhas, distorção pulmonar ou espessamento pleural são incomuns. Em geral, a dilatação simétrica e bilateral de linfonodos é moderada, em vez de maciça, e encontrada em menos de 50% dos casos. Pode-se observar coalescência progressiva das opacidades em distribuição pulmonar superior ou média conforme a doença avança. Os testes de função pulmonar demonstram dano restritivo, redução das transferências gasosas (DL_{CO} [capacidade de difusão para o monóxido de carbono]) e hipoxemia em repouso, que geralmente

piora com o esforço; uma alta proporção de pacientes com DCB também evidencia obstrução ao fluxo de ar.

A patologia da DCB demonstra granulomas não necrotizantes de células epitelioides no parênquima pulmonar, linfonodos hilares e mediastinais e, menos comumente, na pele e em outros órgãos. As lesões demonstram células epitelioides gigantes multinucleadas derivadas de macrófagos, circundadas por macrófagos ou monócitos menores e linfócitos T e B. Corpos de Schaumann são comuns. Fibroblastos e colágeno infiltram os centros dos granulomas com a progressão da doença. Em geral, o berílio não pode ser detectado dentro dessas lesões. Outros sistemas orgânicos além do tórax podem estar envolvidos na DCB, como pele, fígado, baço, linfonodos periféricos e medula óssea. Médicos e patologistas concordam que sarcoidose e DCB não podem ser distinguidas de modo confiável em casos individuais.

Patogênese

A patogênese da DCB é direcionada pelo acúmulo de células CD4 + Th1 específicas para o berílio. Fatores genéticos parecem determinar a eficácia da apresentação do berílio às células T, a resposta da célula T e a produção de citocinas que influenciam a resposta inflamatória imune subsequente. Os linfócitos T CD4+ do sangue pulmonar e periférico em indivíduos sensibilizados respondem ao berílio *in vitro*, proliferando-se vigorosamente (pelo teste de proliferação de linfócitos para o berílio). A sensibilização isolada não é suficiente para produzir uma doença pulmonar clinicamente evidente, porque muitos trabalhadores expostos desenvolvem sensibilização sem progressão da doença. A sensibilização imune dos linfócitos ao berílio é encontrada em 1% a 16% dos trabalhadores expostos, mas somente a metade dos trabalhadores sensibilizados evidencia granulomas pulmonares.

Diagnóstico

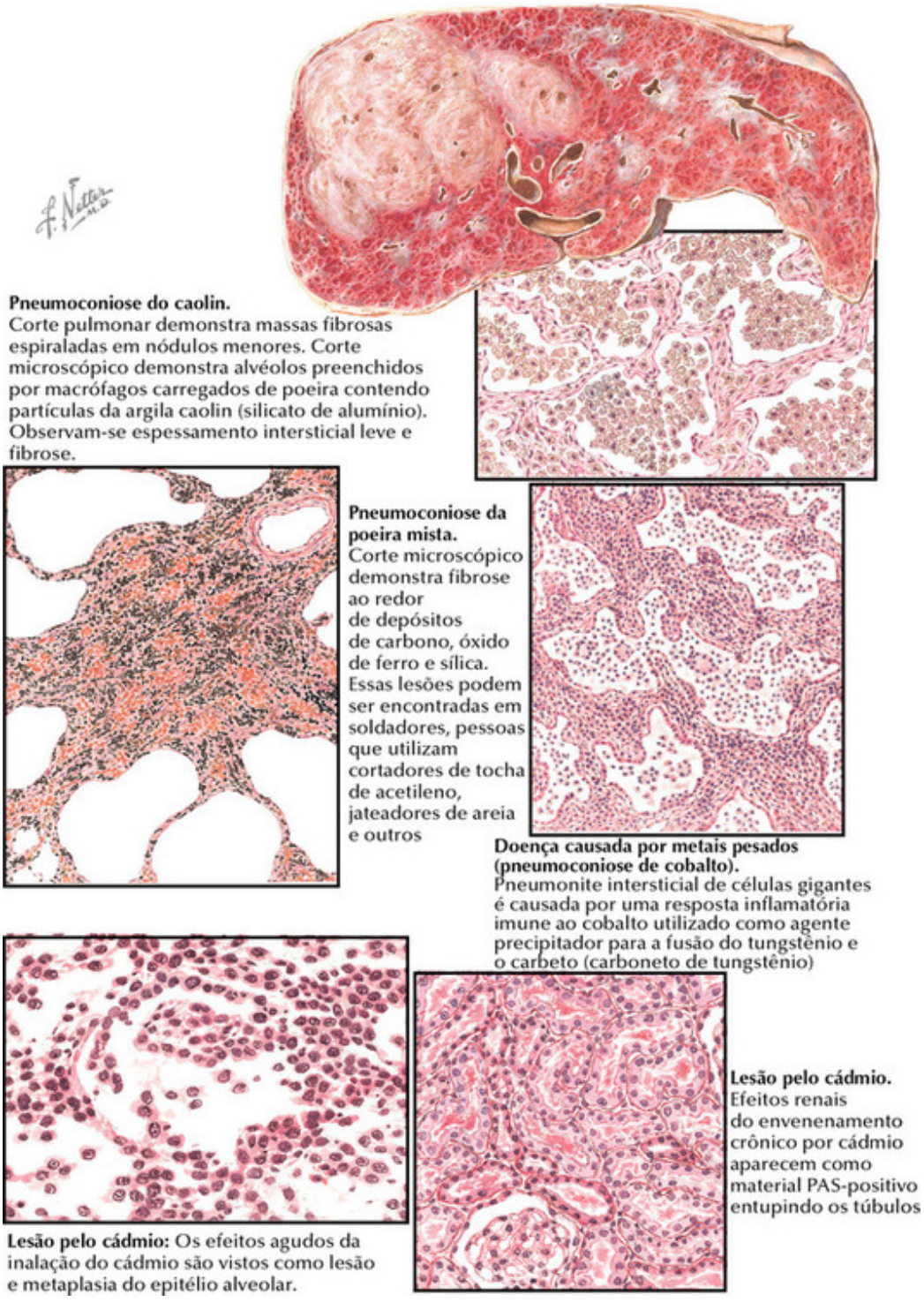
O diagnóstico de DCB requer quadro clínico compatível, história de exposição ambiental apropriada e demonstração de imunidade mediada por células (sensibilidade linfocitária *in vitro*) ao antígeno do berílio. Evidências clínicas da doença com granulomas não caseosos na patologia

tecidual é essencial porque nem todos os trabalhadores expostos ou sensibilizados desenvolvem a doença. Uma síndrome clínica isolada não é suficiente, pois a sarcoidose pode apresentar características idênticas e é muito mais comum. Trabalhadores com suspeita de DCB podem ser encaminhados a um dos vários centros nacionais de pesquisa que oferecem consultas e testes especializados.

Terapia

A terapia para beriliose é similar à do tratamento para a sarcoidose, mas deve incluir a estrita eliminação da exposição ao berílio. Pacientes com doença muito leve ou inicial podem não demandar tratamento se a não exposição aos antígenos for bem-sucedida. A maioria dos pacientes pode ser tratada com doses relativamente baixas de corticosteroides. Doses mais elevadas de esteroides e alternativas citotóxicas ou sem utilização de esteroides (metotrexate, azatioprine, ciclofosfamida) são necessárias para pacientes com doença mais severa.

Pneumoconiose causada por minerais diversos e poeiras mistas



Pneumoconiose do caolin. Corte pulmonar demonstra massas fibrosas espiraladas em nódulos menores. Corte microscópico demonstra alvéolos preenchidos por macrófagos carregados de poeira contendo partículas da argila caolin (silicato de alumínio). Observam-se espessamento intersticial leve e fibrose.

Pneumoconiose da poeira mista. Corte microscópico demonstra fibrose ao redor de depósitos de carbono, óxido de ferro e sílica. Essas lesões podem ser encontradas em soldadores, pessoas que utilizam cortadores de tocha de acetileno, jateadores de areia e outros

Doença causada por metais pesados (pneumoconiose de cobalto). Pneumonite intersticial de células gigantes é causada por uma resposta inflamatória imune ao cobalto utilizado como agente precipitador para a fusão do tungstênio e o carbeto (carboneto de tungstênio)

Lesão pelo cádmio: Os efeitos agudos da inalação do cádmio são vistos como lesão e metaplasia do epitélio alveolar.

Lesão pelo cádmio. Efeitos renais do envenenamento crônico por cádmio aparecem como material PAS-positivo entupindo os túbulos

FIGURA 4-110

Diversos minerais e metais que são minerados, moídos, extraídos, esculpidos ou utilizados em processos industriais podem causar doença pulmonar se houver inalação de partículas ou de fumaça. Em muitos casos,

os materiais são relativamente inertes. Grande quantidade do mineral pode acumular-se no pulmão para criar uma elevada carga de poeira nos exames patológicos (ferro) ou em uma radiografia de tórax (bário), mas apresenta poucos sintomas e leve disfunção pulmonar. Em alguns casos, fumaças metálicas (cádmio) ou partículas (cobalto) podem causar lesão pulmonar aguda ou desencadear uma resposta imune.

Caolin

A argila chinesa (caolin, silicato de alumínio) é moída em pedreiras superficiais e esmagadas em um pó fino. O caolin é amplamente utilizado como um absorvente, um aditivo para espessar tintas e outros produtos, bem como na manufatura de cerâmicas de porcelana. Trabalhadores expostos a altos níveis de poeira do caolin podem acumular grande quantidade de mineral em seus pulmões e desenvolver uma leve pneumoconiose que se assemelha à silicose.

Pneumoconiose de poeira mista

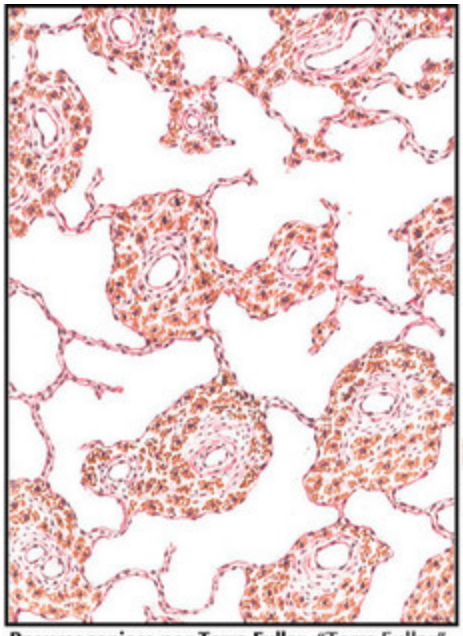
Misturas de vários minerais compreendem as pedras mais encontradas na natureza. Quando pedra ou terra são escavadas, jateadas, esmagadas ou moldadas, a poeira transportada no ar contém uma mistura de minerais cristalinos e amorfos que refletem a fonte. Se a exposição à poeira for intensa ou prolongada, esses materiais se acumulam nos pulmões dos trabalhadores expostos, tornando-se evidente na forma de uma “doença de armazenagem” ou uma fibrose pulmonar manifesta. A extensão da doença pulmonar depende, primariamente, da fração de sílica livre cristalina na poeira mista e da patogenicidade de outros silicatos (silicatos de alumínio ou silicatos de magnésio).

Pneumoconiose por cobalto (doença por metais pesados)

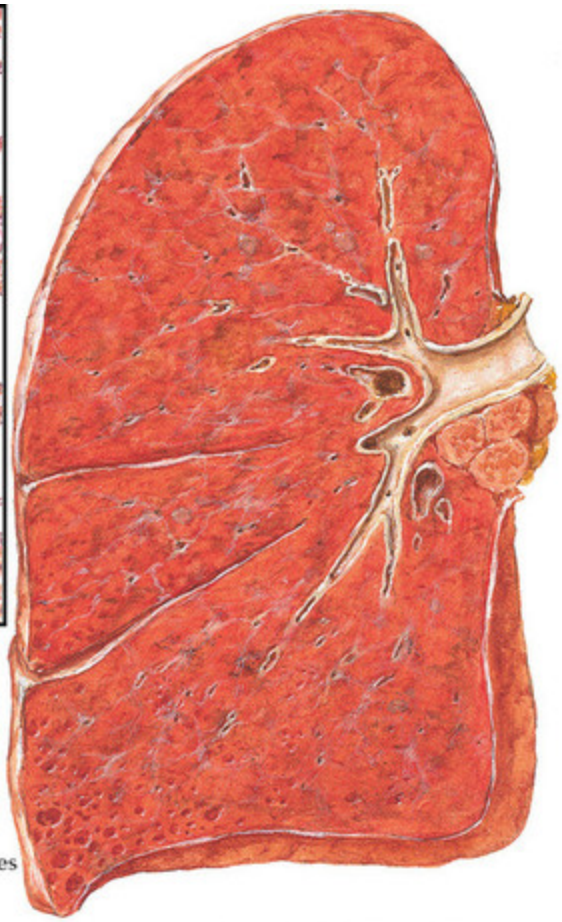
A exposição a cobalto está associada a doença do interstício pulmonar e asma ocupacional. Essas doenças ocorrem somente em situações

ocupacionais, não havendo indicação de que o metal cobalto ou compostos com cobalto constituam um risco à saúde para a população em geral. A doença pulmonar intersticial se desenvolve somente quando a exposição ao cobalto ocorre em associação com carboneto de tungstênio (conhecido como “metal pesado”) ou com poeira de diamante. Essa pneumoconiose específica é conhecida como “doença dos metais pesados”. Somente uma pequena fração dos trabalhadores expostos desenvolve a doença, e o mecanismo parece ser a sensibilização imunológica (ou somada a), e não a lesão pulmonar direta. As características clínicas da pneumoconiose pelo cobalto são variáveis e incluem uma forma subaguda com tosse rapidamente progressiva, febre e falta de ar, bem como uma forma mais crônica, com dano pulmonar gradualmente progressivo. Os padrões das radiografias de tórax variam de infiltrados esparsos a infiltrados nodulares pequenos e difusos ou opacidades reticulonodulares. A patologia da pneumoconiose pelo cobalto é distintiva, e as características marcantes são células gigantes bizarras em associação com um padrão semelhante à “pneumonite intersticial usual” ou à “pneumonite intersticial descamativa”. Na forma subaguda, é possível ver um quadro similar ao da pneumonite por hipersensibilidade.

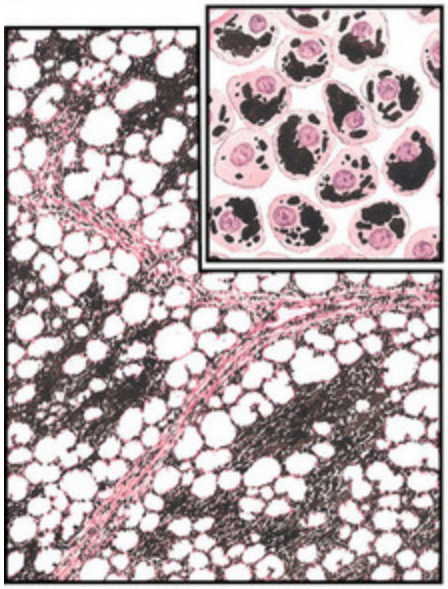
As respostas adversas ao cobalto no pulmão parecem ser primariamente imunológicas, mas também podem envolver lesão direta ou toxicidade. O cobalto pode ser detectado na urina de trabalhadores expostos. O cobalto pode ser detectado ou não em espécimes de biópsia pulmonar de pacientes com pneumoconiose por cobalto. O cobalto pode causar asma e dermatite de contato, associadas a anticorpos IgE e, possivelmente, a respostas mediadas por células T contra o cobalto. A “pneumonite intersticial de células gigantes”, característica da doença dos metais pesados, inclui abundância de linfócitos e macrófagos, em especial na forma inicial ou subaguda.



Pneumoconiose por Terra Fuller. "Terra Fuller" (óxido de magnésio, montmorilonita, atapulgita e bentonite de cálcio) é uma argila fina utilizada para absorver graxas e óleos. A exposição intensa durante a extração ou moagem da Terra Fuller pode causar doença pulmonar, provavelmente causada pelo quartzo e outros silicatos que contaminam o magnésio. Acúmulos perivasculares de macrófagos carregados com partículas de poeira são vistos em cortes pulmonares microscópicos



Siderose pulmonar. A inalação de óxido de ferro durante mineração, transporte e fusão produz acúmulo de poeira, com a pigmentação avermelhada do pulmão. Pode haver fibrose leve com nódulos e leve enfisema se o produto extraído tiver elevada quantidade de sílica ou silicatos



Pneumoconiose por grafite. Partículas de mineral negro ocupam os macrófagos alveolares (*destaque*) que preenchem os alvéolos e coalescem para formar máculas de poeira com fibrose

FIGURA 4-111

O metal cobalto é utilizado para sedimentar, cimentar ou fundir materiais não similares quando a mistura é aquecida. Nessa aplicação, o cobalto é

utilizado amplamente para criar coberturas de “metal pesado” em ferramentas e partes de aço, e também em abrasivos nos quais partículas de carboneto de tungstênio ou partículas de diamante-cobalto são aplicadas a discos ou rodas para afiar ferramentas. Trabalhadores que produzem ferramentas ou partes cobertas com metal pesado para sua durabilidade e trabalhadores que fabricam abrasivos com carboneto de tungstênio ou diamante correm risco de desenvolver pneumoconiose por cobalto. Indivíduos que utilizam esses abrasivos ou que afiam ferramentas com pontas de carboneto de tungstênio também estão em risco.

Cádmio

O cádmio é um elemento na forma de metal mole branco-azulado, geralmente refinado como um subproduto da fusão de outros metais como o zinco. É utilizado como pigmento (amarelo cádmio), em baterias e em outras aplicações químicas. O uso do cádmio é altamente limitado, devido a sua alta toxicidade e carcinogenicidade. Trabalhadores podem inalar cádmio na fusão ou refinação dos metais, pelo ar em fábricas que produzem materiais à base de cádmio, ou durante a solda de um metal que contenha cádmio. A exposição aguda à fumaça de cádmio pode causar sintomas semelhantes a uma gripe, incluindo calafrios, febres e dores musculares. Exposições mais severas podem causar traqueobronquite, pneumonite e edema pulmonar. Os sintomas de inflamação podem ter início horas após a exposição e incluir tosse, ressecamento e irritação do nariz e garganta, dores de cabeça, tonturas, fraqueza, febre, calafrios e dor torácica. A inalação de poeira carregada com cádmio rapidamente leva a lesões do trato respiratório e do rim, podendo ser fatal.

Terra Fuller

“Terra Fuller” (óxido de magnésio, montmorilonita, atapulgita e bentonite de cálcio) é uma argila fina utilizada para purificar óleos, materiais utilizados em freios e outros. A exposição durante a extração ou moagem da terra Fuller pode causar acúmulo de grande quantidade de argila nos pulmões. O mineral pode estar contaminado com sílica, calcita, dolomita ou

outros materiais. A doença pulmonar provavelmente é causada pelo quartzo e por outros silicatos que contaminam o óxido de magnésio.

Grafite

O mineral grafite é um carbono puro, uma forma de carvão altamente comprimida, algumas vezes denominado meta-antracito. É extraído em depósitos de minérios e utilizado na fabricação de lápis, como lubrificante e também para compor eletrodos. Trabalhadores expostos a grafite presente no ar das minas, durante a extração, ou na manufatura de produtos podem acumular grande quantidade desse mineral nos pulmões. O grafite reside principalmente em macrófagos que ingerem o grafite e em linfonodos regionais, para onde o transportam. Embora visível no exame patológico, o grafite causa pouca disfunção pulmonar. A doença pulmonar provocada por grafite pode ser considerada uma variante da pneumoconiose do trabalhador do carvão causada por uma forma muito pura desse mineral.

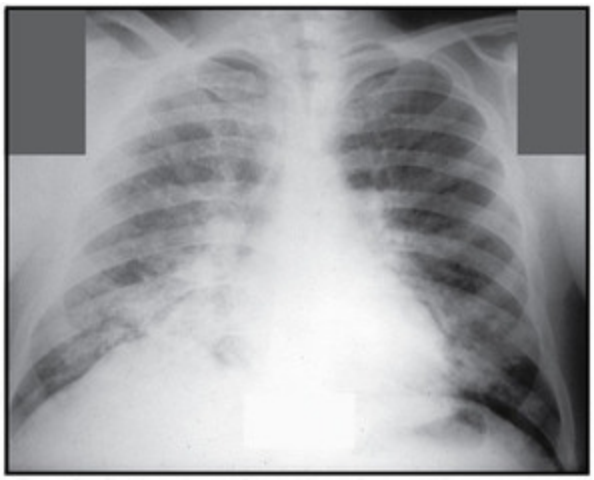
Siderose

A inalação do pó da mineração do ferro (óxido de ferro) causa acúmulo de um pigmento avermelhado nos macrófagos e nas estruturas linfáticas do pulmão (siderose pulmonar). Trabalhadores envolvidos na extração de ferro, processamento e moagem para transporte, ou fusão do produto extraído em ferro elementar para a fabricação do aço, podem ser expostos ao pó de ferro. O óxido de ferro puro provavelmente causa pouca lesão ou fibrose pulmonar, mas quantidades substanciais de sílica e de outros silicatos podem misturar-se ao ferro extraído. Esses contaminantes fibrogênicos provavelmente são responsáveis pela doença pulmonar.

Pneumonite por hipersensibilidade



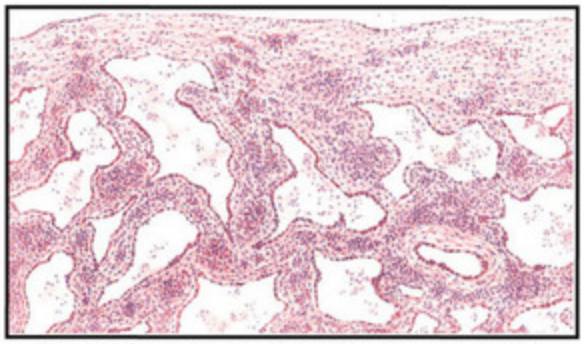
A doença do fazendeiro resulta da inalação de esporos de actinomicetos termofílicos que crescem no feno mofado



Radiografia de tórax de um fazendeiro 6 horas após a exposição a feno mofado demonstra opacidades bilaterais em vidro fosco. Falta de ar aguda, tosse e febre acompanham a resposta



Cultura de *Saccharopolyspora* rectivirgula (*anteriormente, Micropolyspora faenae*), uma bactéria actinomiceto que cresce no mofo ou no material orgânico em decomposição, e é a causa da doença do fazendeiro, pulmão do colhedor de cogumelos e outras formas de pneumonite de hipersensibilidade



Pneumonite de hipersensibilidade crônica demonstra fibrose subpleural e intersticial extensa, com infiltrado de células inflamatórias e agregados frouxos celulares tipo granuloma



Radiografia de tórax de uma mulher com pneumonite de hipersensibilidade crônica atribuída à exposição domiciliar ao mofo demonstra opacidades esparsas em lobo inferior esquerdo



Imagem de TC demonstra opacidades em vidro fosco particularmente no lobo inferior esquerdo, com padrão em mosaico e opacidades subpleurais lineares esparsas

FIGURA 4-112

A pneumonite por hipersensibilidade (PH), ou alveolite alérgica extrínseca, é uma doença inflamatória causada por respostas imunes a

partículas orgânicas antigênicas inaladas ou fumaças. Episódios de PH aguda e subaguda geralmente se resolvem quando a exposição ao antígeno é encerrada, embora a PH crônica possa ser progressiva e irreversível, levando a uma doença pulmonar fibrótica debilitante. A PH pode ser causada por uma ampla variedade de antígenos que resulta em um padrão comum de respostas imunes e características clínicas. Nomes rebuscados, como doença do criador de pombos, bagaçose e pulmão do cortador da casca de bordo, foram associados à PH quando esta era causada por exposições ocupacionais específicas, mas os padrões da doença e as características das respostas imunes parecem ser comuns em todas as formas.

O exemplo clássico da PH é a “doença do pulmão do fazendeiro”, inicialmente descrita em fazendeiros que desenvolviam episódios de tosse, falta de ar, algumas vezes febre e infiltrados pulmonares quando expostos aos esporos de bactérias que cresciam em fardos de feno mofado. O feno úmido, quando acondicionado em fardos, pode servir de meio de crescimento para o mofo, e o calor da fermentação permite o crescimento da bactéria termófila *Actinomyces*. Conforme os fardos aquecidos secam, as bactérias podem converter-se por replicação até formar esporos respiráveis de pequeno tamanho e baixo peso. Quando o feno é manipulado, uma nuvem de esporos se levanta do feno mofado e pode ser prontamente inalada pelas pessoas no local. Como o fardo precisa estar mofado, a doença pode ser intermitente. A PH é notável pela diversidade de ocupações e exposições que podem causar a doença. Agentes incluem esporos de bactérias e mofos, amebas, fezes de pássaros e outros animais, além de fragmentos de materiais vegetais; mais de duzentos antígenos foram identificados.

A patogênese da PH se baseia em respostas humorais e imunes mediadas por células combinadas. A resposta humoral é dominada por anticorpos IgG que podem formar complexos imunes *in vivo* e complexos precipitantes em testes laboratoriais *in vitro* (precipitinas do soro). A resposta imune mediada por células é orquestrada por linfócitos T sensibilizados com macrófagos ativados. Somente uma minoria dos indivíduos sujeitos à exposição desenvolve doença clínica, o que implica haver uma capacidade de resposta imune geneticamente determinada. Um número substancial de indivíduos expostos pode demonstrar anticorpos séricos, mas sem resposta

imune mediada por células ou doença clínica, indicando que resultados de testes laboratoriais positivos confirmam a exposição, mas não são suficientes para possibilitar o diagnóstico sem outras evidências confirmatórias.

Três padrões de PH são conhecidos: (1) uma forma aguda, com episódios que ocorrem entre 4 a 8 horas de exposição ao antígeno que desaparecem em 48 horas, (2) uma forma subaguda que dura entre 48 horas a vários meses, e (3) uma forma crônica que dura mais de 4 meses. Acredita-se que exposições ocasionais, intermitentes e intensas favoreçam a forma aguda (o fardo de feno mofado utilizado no inverno), e a exposição contínua ou diária pode favorecer a forma subaguda (p. ex., ter um periquito em casa). Com a exposição frequente ou prolongada, a forma crônica da doença pode desenvolver-se como uma fibrose pulmonar permanente.

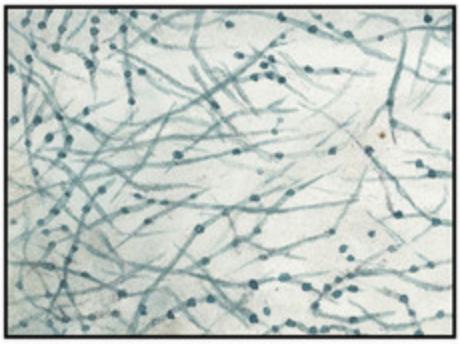
As características clínicas da PH aguda incluem início agudo de sintomas tipo gripe, com febre, dores musculares, mal-estar, tosse e dispneia após algumas horas de uma exposição conhecida (ou suspeita). O paciente se apresenta doente, e estertores podem estar presentes durante a ausculta do pulmão. As radiografias de tórax podem revelar infiltrados que levam ao diagnóstico inicial e ao subsequente tratamento de pneumonia adquirida na comunidade. As imagens de tomografia computadorizada (TC) demonstram opacidades dispersas em vidro fosco, com pequenas opacidades nodulares centrilobulares. A patologia pulmonar da PH aguda evidencia um infiltrado inflamatório intersticial que consiste em linfócitos (predominantemente, células T CD8 +), plasmócitos, mastócitos e macrófagos. É possível observar granulomas não caseosos dispersos, malformados e algumas células gigantes multinucleadas eventuais, especialmente nas áreas adjacentes às pequenas vias aéreas. Neutrófilos podem estar presentes, mas os eosinófilos não são relevantes nessa resposta imune. O lavado broncoalveolar (LBA) reflete o exsudato inflamatório alveolar, com uma proporção muito elevada de linfócitos (> 30%) e, em geral, uma proporção muito alta de células CD8+ (em contraste com a sarcoidose, em que a contagem de células CD4+ está elevada). Se a exposição for limitada, os sintomas desaparecem em 48 horas, e as imagens radiológicas se normalizam em 4 semanas. Episódios de repetição podem levantar suspeitas de PH, e não de infecção.



Bagaçose é uma forma de pneumonite de hipersensibilidade causada pela inalação de esporos de organismos termofílicos que crescem no bagaço mofado e nas folhas secas da cana-de-açúcar. O bagaço é utilizado para fazer papel, embalagens ou é queimado como combustível. Não é o material fresco da cana que causa a doença, mas sim a bactéria, como a *Thermoactinomyces sacchari*, que cresce nela.



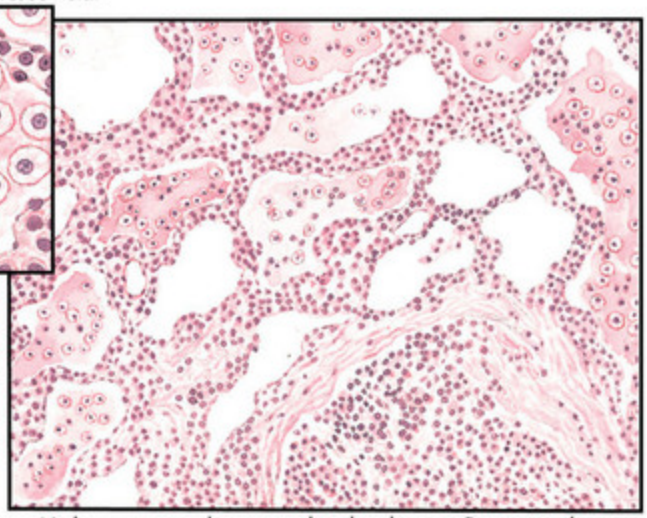
Reações de precipitação na bagaçose: o soro do paciente está no poço central, e extratos do bagaço de várias fontes estão nos poços periféricos. As amostras 1 e 4 do bagaço fresco não demonstram reação, mas outras amostras do bagaço mofado demonstram linhas de precipitação antígeno-anticorpo



Cultura de *Thermoactinomyces* sacchari, a causa principal da bagaçose



Microscopia de alto aumento demonstra macrófagos com citoplasma vacuolado preenchendo os espaços alveolares



Na bagaçose aguda, as paredes alveolares estão espessadas com um infiltrado de plasmócitos e linfócitos; líquido do edema e células epiteliais alveolares descamadas preenchem os espaços aéreos

FIGURA 4-113

A PH subaguda ocorre com a exposição repetida ou contínua ao antígeno sensibilizante e se assemelha à forma aguda, com início menos abrupto de

menos sintomas sistêmicos. Sintomas de tosse com dispneia são predominantes e podem tornar-se progressivamente severos. As imagens de TC do tórax podem mostrar opacidade em vidro fosco em menor grau e nódulos centrilobulares mais distintos. A PH subaguda exibe granulomas que podem ser mais bem-formados, mas com a presença concomitante de inflamação intersticial afastada dos granulomas. Os sintomas e as radiografias podem normalizar mais lentamente quando a exposição termina, mas, em geral, a resolução é completa.

A PH crônica pode ser indolente, progressiva e facilmente confundida com fibrose pulmonar idiopática. Os sintomas consistem em dispneia aos esforços e tosse não produtiva. Estertores são auscultados ao exame pulmonar e raramente se observa baqueteamento digital. As imagens de TC demonstram áreas de opacidades lineares e reticulares; opacidades em vidro fosco e favos de mel podem ser evidentes. A PH crônica demonstra fibrose intersticial e, algumas vezes, pode incluir bronquiectasias por tração e formação de favos de mel que se assemelham à pneumonite intersticial usual. Na maioria dos casos, uma infiltração intersticial predominantemente linfocítica e granulomas eventuais permitem a distinção.

O diagnóstico de PH depende do estabelecimento de uma combinação de exposição a um antígeno plausível, uma síndrome clínica compatível, achados radiológicos apropriados, demonstração de uma resposta imunológica ao antígeno e patologia pulmonar típica. LBA com linfocitose CD8+ é confirmatório, mas não é diagnóstico. Na maioria dos casos, nem todas essas dimensões são necessárias ou estão disponíveis para diagnóstico. Historicamente, a maioria dos casos de PH estava associada a exposições ocupacionais, mas hobbies (como a criação de animais), banheiras quentes e exposições domiciliares predominam nos países desenvolvidos. Nos Estados Unidos, uma pesquisa recente registrou que uma causa específica foi identificada em somente 75% dos casos, a despeito das tentativas realizadas; assim, o quadro clínico e a biópsia pulmonar foram necessários nos demais casos. Os testes sorológicos levaram ao diagnóstico em somente 25% dos casos. As causas mais comumente identificadas foram antígenos de pássaros (34%; periquitos, papagaios e pombos), pulmão de banheira quente (21%; *Mycobacterium avium*) e mofo (20%, pulmão do fazendeiro, exposição domiciliar).

A interrupção da exposição ao antígeno é a chave para o tratamento da PH, de modo que sua identificação correta é crítica, mas não é bem-sucedida na maioria dos casos. É muito importante estabelecer um diagnóstico com confiança, pois, para indivíduos com exposição ocupacional, a eliminação da exposição ao antígeno pode envolver o afastamento do trabalho ou uma modificação bastante custosa naquele ambiente. Em exposições domiciliares ou hobbies, a exclusão de um animal amado ou uma grande mudança no estilo de vida podem ser providências necessárias. A terapia sistêmica com corticosteroides é útil no alívio dos sintomas agudos e a reversão da patologia no curto prazo. O tratamento com esteroides por longos períodos não é recomendada, por causa dos efeitos colaterais e da eficácia obscura; a fibrose pode continuar se a exposição não for eliminada. Em geral, é possível esperar a resolução ou um resultado favorável se houver um pronto diagnóstico e a remoção bem-sucedida do antígeno.

Embolia pulmonar e tromboembolismo venoso

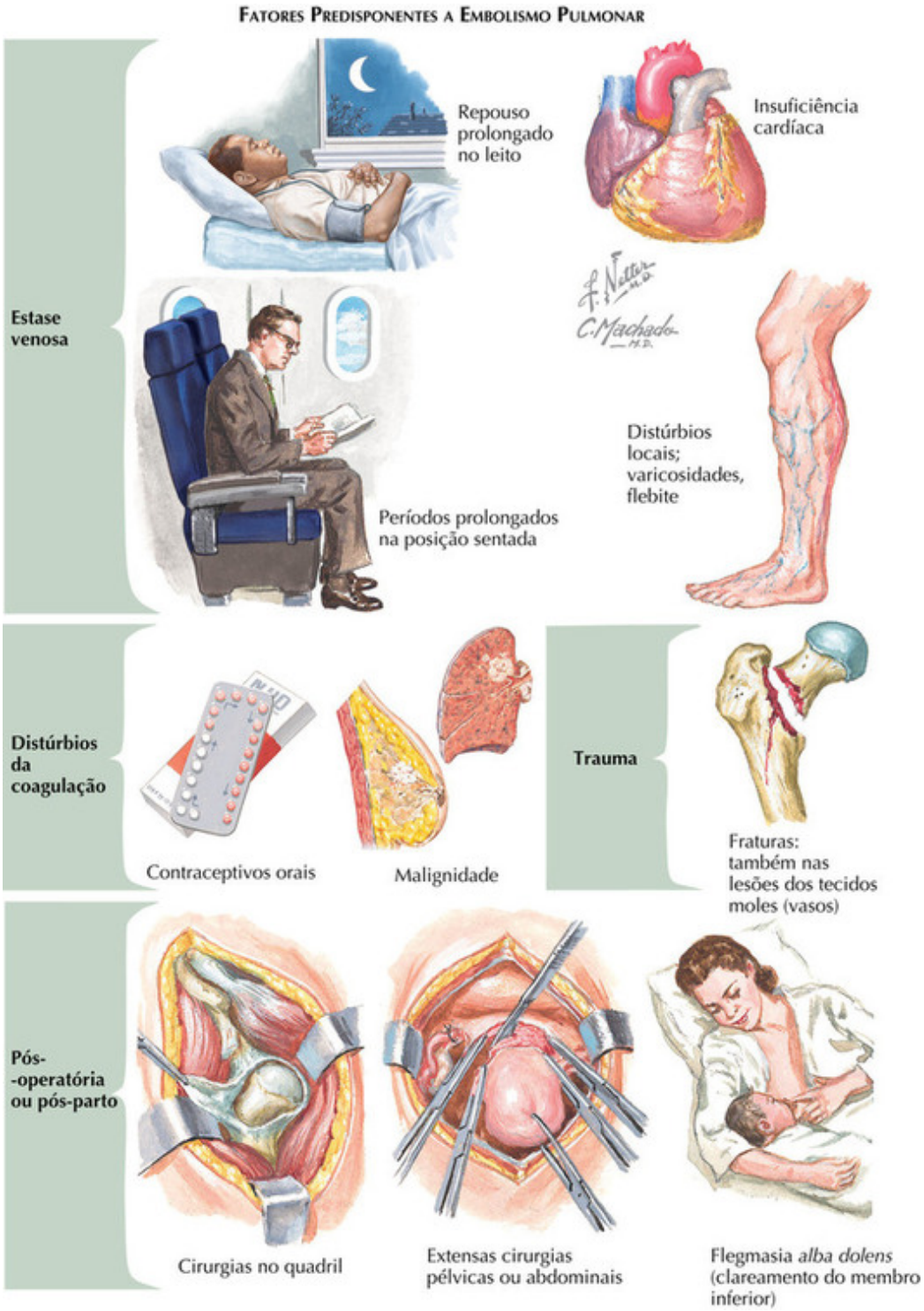


FIGURA 4-114

A embolia pulmonar (EP), ou tromboembolismo pulmonar (TEP), e a trombose venosa profunda (TVP) geralmente são consideradas as duas apresentações clínicas do tromboembolismo venoso (TEV). O TEP é o

resultado da embolização de coágulos da TVP. O diagnóstico e o tratamento dos pacientes com TEP foram abordados em vários artigos e diretrizes, incluindo aquelas preparadas pela Task Force for European Society of Cardiology.

Fatores de risco para embolia pulmonar

O TEP pode ocorrer sem fatores predisponentes identificáveis, porém um ou mais fatores geralmente são identificados, como idade, história de TVP prévia, câncer, doença neurológica com paresia, distúrbios clínicos avançados com repouso prolongado no leito, trombofilia, terapia de reposição hormonal e terapia contraceptiva (Fig. 4-114). Também pode haver associação com obesidade, tabagismo e hipertensão sistêmica ou síndrome metabólica. A cirurgia, particularmente a ortopédica, está associada a um risco elevado de TEP.

Fisiopatologia

A fonte dos coágulos geralmente vem das veias profundas dos membros inferiores e da pelve (veia femoral, poplítea ou ilíaca) (Fig. 4-115). Os coágulos em uma veia da coxa, em geral, têm origem em uma veia profunda da panturrilha. A tromboflebite superficial nas pernas ou coxas raramente dá origem a êmbolos, mas pode sinalizar uma TVP. O trombo solto e propagante nas veias profundas constitui o perigo da embolização pulmonar. Quando solto, o coágulo é transportado aos pulmões através da corrente venosa e do lado direito do coração.

A tromboflebite superficial, que pode estar associada a TVP, ocorre em menos de um terço dos pacientes com TEP. É difícil detectar os sinais de TVP na panturrilha ou na coxa até que a circulação venosa esteja extensivamente comprometida (Figs. 4-116 e 4-117). Quando o exame cuidadoso falha em implicar as veias das extremidades, é comum suspeitar de trombose de veias profundas menos acessíveis, particularmente veias pélvicas em mulheres com manipulações obstétricas complicadas, doença inflamatória pélvica ou aborto séptico associado a tromboflebite pélvica supurativa.

Distúrbios locais ou sistêmicos que predispõem à trombose venosa nos membros inferiores também são precursores potenciais da embolia pulmonar (Fig. 4-114). A estase venosa é primordial. Mesmo em uma pessoa normal, um percurso prolongado com os joelhos flexionados em um automóvel ou avião pode levar à estase venosa e à trombose nos membros inferiores.

Manifestações da trombose das veias dos membros inferiores

As manifestações clínicas das tromboses nas veias dos membros inferiores permanecem como parte importante no reconhecimento da doença e pronto diagnóstico (Fig. 4-116).

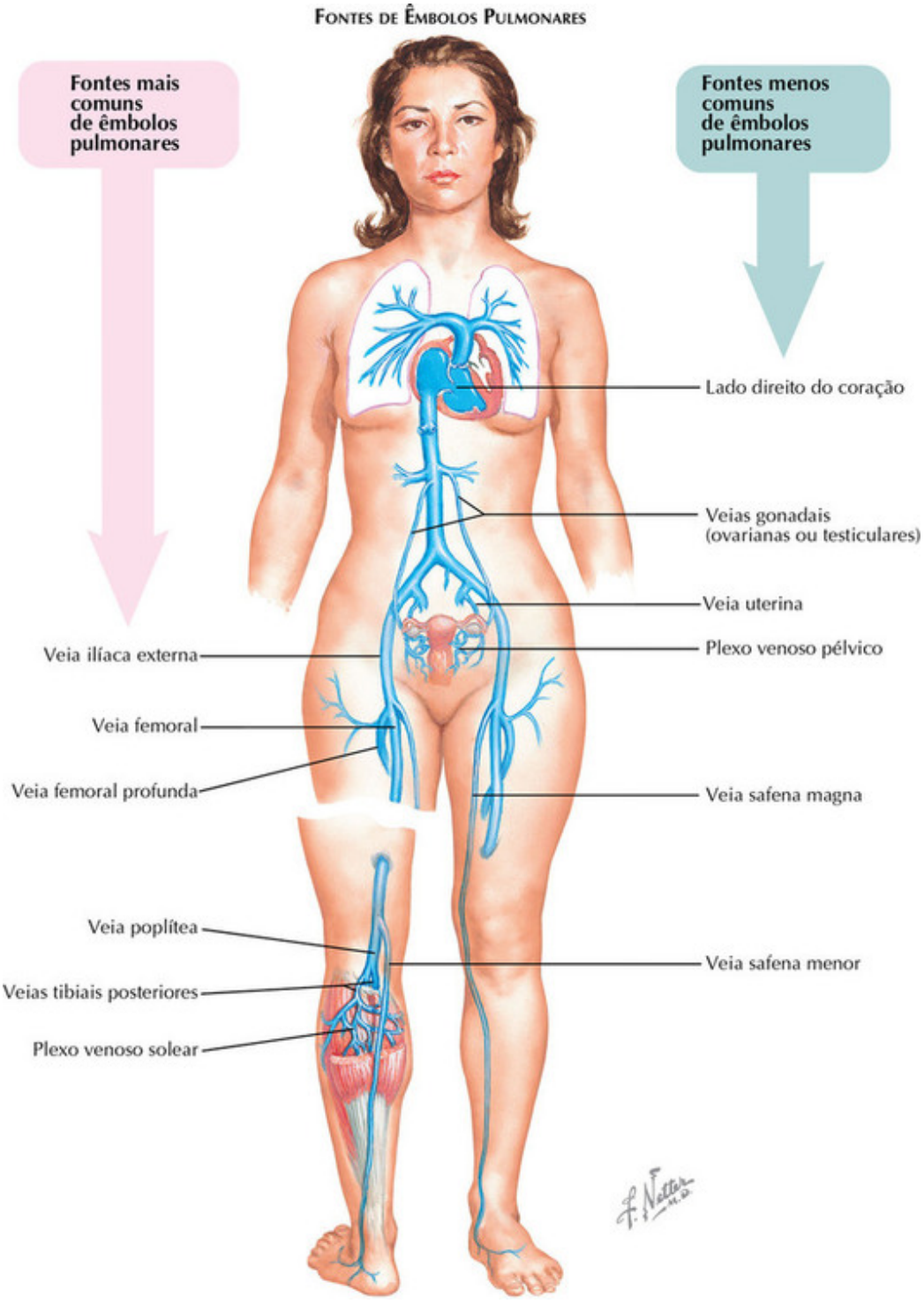


FIGURA 4-115

História

Em geral, a tromboflebite chama a atenção do paciente por causa de dor nos músculos do membro inferior afetado. A dor pode ser difusa ou localizada, e o paciente não costuma confundi-la com uma dor articular. Os pacientes podem observar que a dor é muito pior quando o membro está em posição dependente e, inversamente, alivia completamente com a elevação. Em geral, observa-se aumento da perna e dos pé afetados; a extremidade pode estar localmente quente, e o paciente, febril.

Certas circunstâncias provavelmente estão associadas a TVP, e o médico deve rever esses pontos com o paciente. Um evento inicial pode ser a imobilidade do membro durante várias horas. Obesidade, doenças crônicas, particularmente o carcinoma – em especial, o carcinoma do pâncreas –, e o uso de contraceptivos orais aumentam a possibilidade dessa complicação.

Exame Físico

Inicialmente, o paciente deve ser examinado de pé. A presença de veias varicosas deve ser observada, porque isso aumenta a suscetibilidade do paciente para tromboflebite. A piora da dor pela pendência do membro inferior pode ser uma pista útil ao diagnóstico. A seguir, o paciente é examinado em decúbito. Um método valioso para a detecção da tromboflebite unilateral é avaliar a consistência do membro afetado em comparação com o membro contralateral. O exame deve ser precedido pela palpação das panturrilhas, em busca de sensibilidade com os membros inferiores levemente flexionados. Pode-se encontrar sensibilidade generalizada da panturrilha ou da coxa. Além disso, pode haver sensibilidade ao longo das grandes veias da panturrilha ou da coxa e sensibilidade superficial em pontos de pequenos segmentos das veias envolvidas com a tromboflebite. O achado de flebite superficial é mais importante, já que o potencial de tromboembolismo é muito menor quando um segmento da veia está sensível e um trombo pode ser sentido, mas com pouca ou nenhuma sensibilidade em outros locais. A área de trombose pode aparecer avermelhada devido à inflamação que se dissemina para a pele. É difícil avaliar o sinal de Homans. O problema é que a sensibilidade pode ser bilateral. Pessoas idosas, em especial, experimentam dor nas panturrilhas com a dorsiflexão dos pés.

Uma das principais técnicas para o diagnóstico e o acompanhamento de um paciente são as mensurações circunferenciais comparativas dos membros inferiores em vários níveis. O objetivo é procurar por pequenos graus de edema que não estão prontamente aparentes. Uma pequena diferença de 0,5cm pode ser significativa. Em geral, o membro dominante do paciente pode ser um pouco maior do que o outro. Esse aumento normal pode chegar a 2cm na panturrilha e ser maior na coxa.

Finalmente, uma complicação séria (flemagsia cerúlea dolens) pode surgir na ausência de circulação arterial no membro afetado. Isso representa uma emergência clínica, pois a redução da circulação arterial, uma complicação relativamente infrequente da tromboflebite, pode levar à gangrena dos tecidos do pé. O diagnóstico é feito pela observação de um aprofundamento da coloração azul da extremidade, bem como ausência de pulso arterial e diminuição da temperatura naparte distal da extremidade, em contraste com o usual estado quente na tromboflebite não complicada.

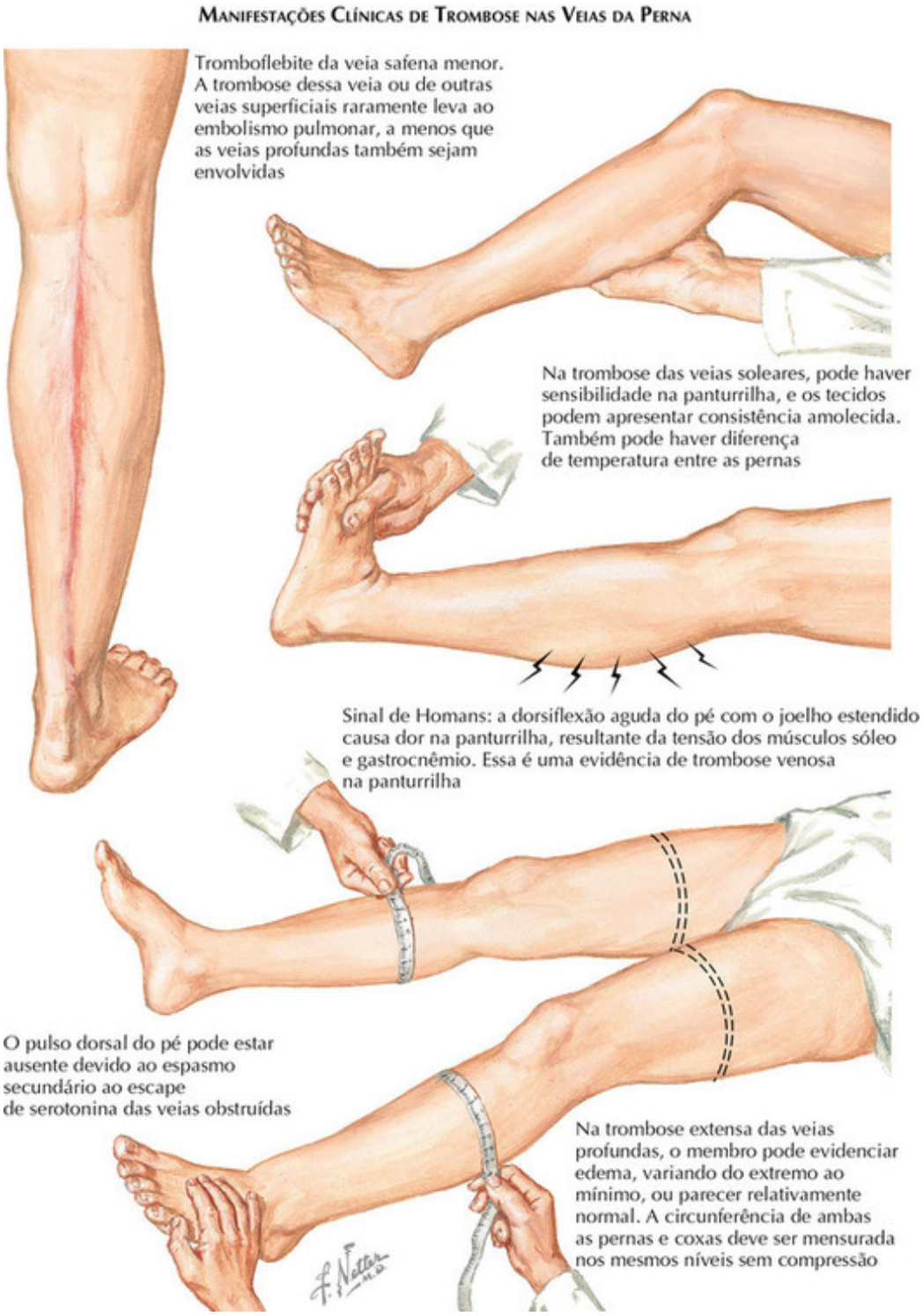

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DE TROMBOSE NAS VEIAS DA PERNA
Tromboflebite da veia safena menor. A trombose dessa veia ou de outras veias superficiais raramente leva ao embolismo pulmonar, a menos que as veias profundas também sejam envolvidas
Na trombose das veias soleares, pode haver sensibilidade na panturrilha, e os tecidos podem apresentar consistência amolecida. Também pode haver diferença de temperatura entre as pernas
Sinal de Homans: a dorsiflexão aguda do pé com o joelho estendido causa dor na panturrilha, resultante da tensão dos músculos sóleo e gastrocnêmio. Essa é uma evidência de trombose venosa na panturrilha
O pulso dorsal do pé pode estar ausente devido ao espasmo secundário ao escape de serotonina das veias obstruídas
Na trombose extensa das veias profundas, o membro pode evidenciar edema, variando do extremo ao mínimo, ou parecer relativamente normal. A circunferência de ambas as pernas e coxas deve ser mensurada nos mesmos níveis sem compressão

FIGURA 4-116

Diagnóstico da trombose venosa profunda (Fig. 4-117)

Ultrassonografia

Em 90% dos casos, o TEP tem origem na TVP da extremidade inferior. A ultrassonografia de compressão venosa do membro inferior (USC) substituiu a venografia para o diagnóstico da TVP. Para a TVP proximal, a USC apresenta sensibilidade superior a 90% e uma especificidade de aproximadamente 95%.

Venografia por Tomografia Computadorizada

A venografia por tomografia computadorizada (TC) tem sido recomendada como um modo simples de diagnosticar a TVP em pacientes com suspeita de TEP, porque pode ser combinada com a angiotomografia de tórax em um único procedimento, utilizando somente uma injeção intravenosa de contraste. Entretanto, parece que a venografia por TC aumenta marginalmente o índice de detecção geral em pacientes com suspeita de TEP e acrescenta uma quantidade significativa de irradiação.

Manifestações clínicas do tromboembolismo pulmonar

As manifestações clínicas da embolização pulmonar geralmente são sutis: taquipneia e dispneia inexplicadas; ansiedade; vaga pressão subesternal e, ocasionalmente, síncope. Em um paciente predisposto a TEP por decúbito prolongado no leito, cirurgia ou tromboflebite local, esses sintomas constituem uma forte evidência para embolia pulmonar, mesmo que o exame físico não seja recompensador, o eletrocardiograma se revele indeterminado e a radiografia de tórax, normal.

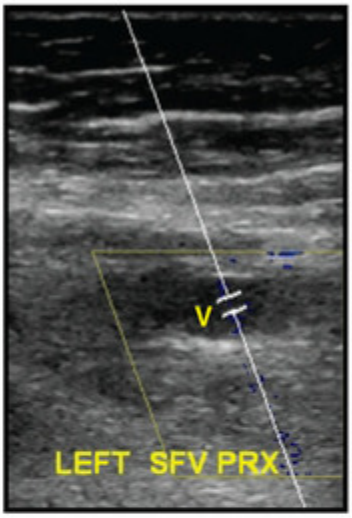
O tipo mais comum de TEP é o que não resulta em infarto (Fig. 4-118). Isso ocorre por causa do efeito protetor da circulação pulmonar, que impede o infarto pulmonar, exceto nos casos de êmbolos maciços ou em pacientes com insuficiência cardíaca esquerda concomitante.

O TEP que resulta em infarto ocorre em menos de 10% dos êmbolos pulmonares. A evidência para infartos pulmonares ocorre por dor pleural de início agudo, hemoptise, falta de ar, derrame pleural ou atrito pleural (Fig. 4-119).

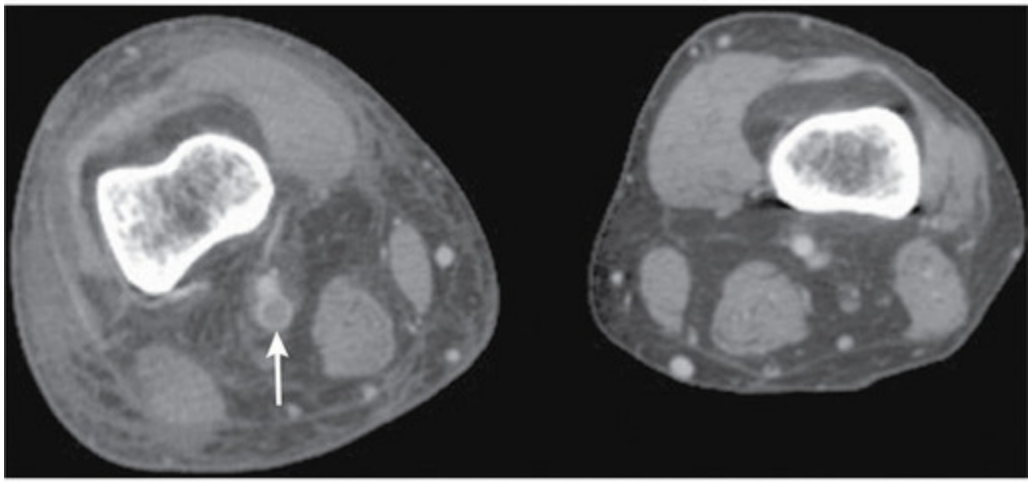
Um êmbolo maciço que se aloja na artéria pulmonar principal ou se estende para ambos os ramos até o ponto de comprometer o fluxo sanguíneo pulmonar é um desastre que desencadeia um colapso circulatório e *cor pulmonale* agudo (Fig. 4-120). Essa forma de embolização pulmonar é uma emergência médica, mas é difícil distingui-la de um infarto agudo do miocárdio. As chances de se detectar essa entidade dependem da suspeita médica sobre a predisposição do paciente para embolização pulmonar. Depois da suspeita clínica, o suporte para o diagnóstico é fornecido pelo clássico padrão S_1-Q_3 no ECG. Quase tão convincente é um padrão "P *pulmonale*", um novo desvio de eixo para a direita, ou um novo padrão de bloqueio incompleto de ramo direito.

ULTRASSONOGRAFIA E TC NO DIAGNÓSTICO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO AGUDO





Ultrassonografia dúplex. Observe a falta de fluxo sanguíneo (ausência de cor ou padrão de onda de fluxo) na veia femoral superficial esquerda ocluída (V)



Venotomografia computadorizada. Exame de TC através das pernas demonstra coágulo na veia femoral direita (seta). No geral, observa-se o tamanho aumentado da coxa direita em comparação com a coxa esquerda, com aumento do edema de tecidos moles

FIGURA 4-117

O efeito de um ou mais êmbolos maciços é a redução na área transversal da árvore vascular pulmonar e o aumento da resistência vascular pulmonar

ao fluxo sanguíneo. Se a maior parte da árvore vascular pulmonar estiver bloqueada, ocorrerá hipertensão pulmonar acentuada, seguida por dilatação e até mesmo insuficiência do ventrículo direito. Nos pacientes com pulmões previamente normais, a severidade dessas alterações se correlaciona intimamente, em uma cintilografia pulmonar, com a extensão dos defeitos da perfusão. Não está claro se o efeito hemodinâmico total é atribuível ao leito vascular restrito, ao reflexo associado ou ainda aos mecanismos vasoconstritores humorais. Diminuição no débito cardíaco e na pressão arterial sistêmica acompanha a dilatação do ventrículo direito. Uma doença cardíaca ou pulmonar preexistente agrava essas alterações e pode precipitar uma insuficiência cardíaca intratável.

Quando a TEP é suficientemente extensa para produzir insuficiência cardíaca direita aguda, geralmente resulta em síncope e parada cardiopulmonar. Também podem ocorrer ansiedade profunda, dor torácica central e disritmias cardíacas (especialmente *flutter* atrial) e, em muitos pacientes, a morte ocorre algumas horas após o episódio. Os achados físicos de *cor pulmonale* agudo incluem taquicardia, elevação da pressão venosa jugular com onda A proeminente, choque e cianose. Uma ampla divisão do segundo som cardíaco pode estar presente e, em geral, é fixa. Ela desaparece com a resolução do êmbolo e com o alívio da insuficiência cardíaca direita. Ocasionalmente, é possível ouvir um galope ventricular direito, juntamente com um sopro de ejeção sistólico na área pulmonar. Pode haver uma elevação palpável sobre o ventrículo direito e um som alto de fechamento pulmonar.

Diagnóstico do embolismo pulmonar

Radiografia de Tórax

A aparência radiológica depende do tamanho e do número de êmbolos, se produziram infarto pulmonar e se a área infartada atinge a superfície pleural, causando pleurite e derrame pleural. Um êmbolo maciço localizado na origem de uma artéria pulmonar principal causa hipoperfusão do pulmão ipsilateral manifestada por redução das marcas vasculares. Aumento do tamanho de um grande vaso hilar ou uma interrupção abrupta, o “sinal do nó”, é uma forte evidência de suporte quando presente. Se não estiverem

distintamente oligêmicas, as áreas do pulmão demonstram vasos indevidamente pequenos. Algumas vezes, a única indicação de um grande êmbolo é um diafragma incomumente alto no lado afetado ou presença de infiltrado pulmonar, consequência de infarto, hemorragia ou atelectasia. Um derrame pleural ipsilateral também pode ser o único sinal de um infarto pulmonar insuspeito. Todas essas evidências radiológicas têm grande significado se o indivíduo for predisposto à trombose venosa periférica ou pélvica, e se tiver sido identificado como um sério candidato para TEP. Em geral, não se observa nada de anormal.

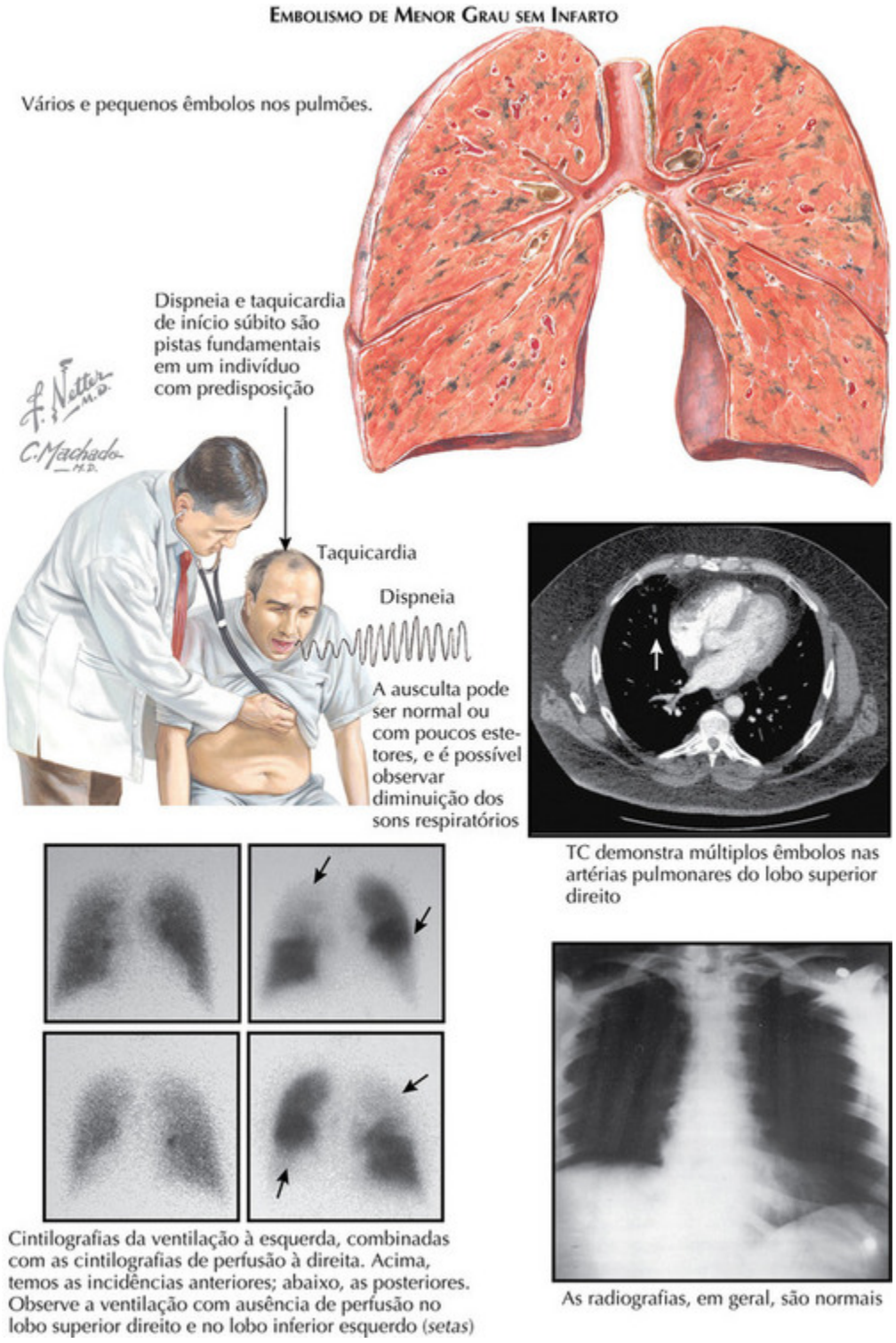


FIGURA 4-118

Gases Arteriais

Uma das principais pistas para o diagnóstico do TEP maciço é a diminuição da tensão do oxigênio arterial, geralmente associada à redução da tensão do dióxido de carbono arterial. Enquanto a hipoxemia arterial resulta de anormalidades na ventilação/perfusão (V/Q), a hipocapnia é causada por hiperventilação que, presumivelmente, é induzida reflexamente pelos êmbolos através de receptores J. As áreas hipoventiladas provavelmente resultam de interferência com o surfactante e a atelectasia resultante em pequenas áreas do pulmão.

D-Dímero

Os níveis plasmáticos de D-dímero – a mensuração de um produto da degradação da fibrina – estão elevados na presença de um coágulo agudo causado pela ativação simultânea de coagulação e fibrinólise. Um nível normal do D-dímero torna improvável o diagnóstico de TEP ou TVP agudos. O valor preditivo negativo do D-dímero é alto. Infelizmente, devido à baixa especificidade da fibrina para TEV relacionada com o fato de a fibrina ser produzida em uma ampla variedade de condições, o valor preditivo positivo do D-dímero é baixo. O D-dímero não é tão útil na confirmação do TEP. Quando mensurado por ensaios quantitativos de imunoabsorção ligada a enzimas, o D-dímero apresenta sensibilidade superior a 95% e uma especificidade de aproximadamente 40%. Os níveis do D-dímero, portanto, podem ser utilizados para se excluir TEP em pacientes com probabilidade baixa a moderada para esse diagnóstico.

Cintilografia Pulmonar da Ventilação/Perfusão

Em geral, realiza-se uma cintilografia pulmonar utilizando radioisótopo como marcador para se avaliarem pacientes com suspeita de TEP. A albumina macroagregada, marcada com iodo 131 ou tecnécio 99, comumente é utilizada com essa finalidade. A substância de rastreamento é injetada por meio intravenoso. As partículas radioativas, que têm entre 50 a 100 μm de diâmetro, ficam aprisionadas na microcirculação pulmonar. O padrão de distribuição dessas partículas radioativas, detectado por um contador externo, define o padrão do fluxo pulmonar. É útil ter as imagens V/Q realizadas no mesmo local, de modo que as áreas de fluxo inadequado possam ser relacionadas com as anormalidades da ventilação. Mais

específico no diagnóstico é o achado de vários defeitos de perfusão em pulmões normalmente ventilados.

As cintilografias pulmonares são práticas, simples e seguras. Elas podem ser repetidas se necessário, a fim de acompanhar a resolução de defeitos e detectar êmbolos recentes. Com frequência, os resultados são caracterizados de acordo com os critérios estabelecidos na pesquisa North American PIOPED (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis) em quatro categorias: normal ou quase normal, baixo, indeterminado (não diagnóstico) e alta probabilidade de TEP. Uma cintilografia de perfusão normal exclui vitualmente o TEP. Uma cintilografia V/Q com alta probabilidade sugere o diagnóstico de TEP com alto grau de probabilidade, mas outros testes podem ser considerados em alguns pacientes com baixa suspeita clínica de TEP. Em outras combinações de resultados e probabilidade clínica de cintilografias V/Q, é preciso realizar outros testes.

Tomografia Computadorizada

Estudos recentes demonstraram o valor da angiotomografia computadorizada no diagnóstico de TEP agudo. As imagens de TC multidetector (TCMD) com alta resolução espacial e temporal e qualidade de opacificação arterial permitem a visualização adequada das artérias pulmonares até pelo menos o nível segmentar. A TCMD pode ser adequada para a exclusão de TEP em pacientes sem alta probabilidade clínica (suspeita) para esse diagnóstico. É controverso se os pacientes com resultados negativos de TC e alta probabilidade clínica devem ser submetidos a mais investigações (com ultrassonografia compressiva das extremidades inferiores, cintilografia V/Q ou angiografia pulmonar). Uma TCMD demonstrando TEP no nível segmentar ou em um nível mais proximal é considerada prova adequada de EP em pacientes sem baixa probabilidade clínica.

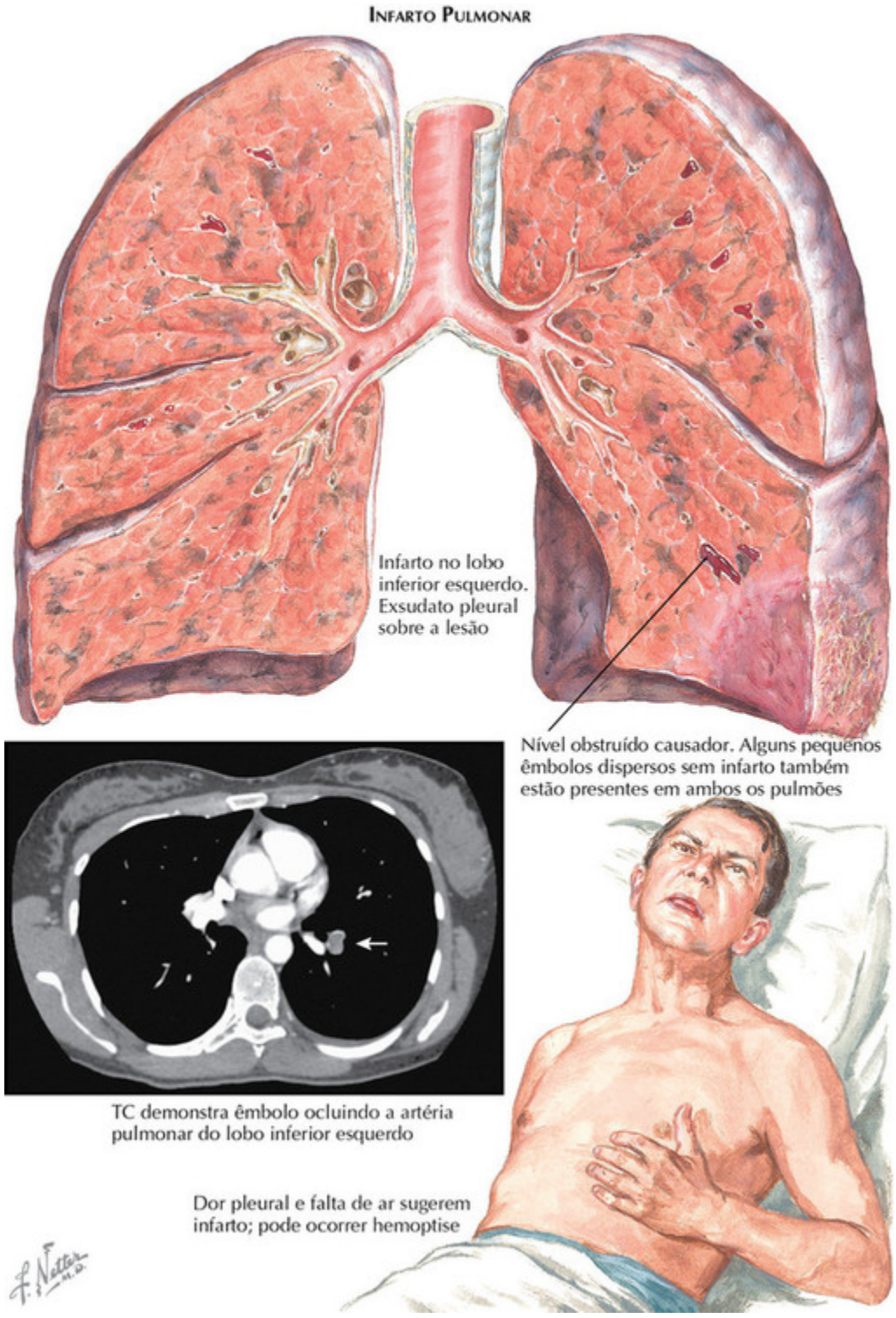


FIGURA 4-119

Angiografia Pulmonar

Os critérios diagnósticos angiográficos pulmonares para TEP agudo foram definidos há alguns anos e incluem evidências diretas de um trombo, seja um defeito de enchimento, seja a amputação de um ramo de artéria pulmonar. Entretanto, a angiografia pulmonar é invasiva e apresenta risco. Entretanto, quando realizada por profissionais experientes, pode ser um importante teste confirmatório.

Ecocardiografia

O achado ecocardiográfico de dilatação ventricular direita pode ser útil na estratificação de risco em pacientes com elevada suspeita de TEP que se apresentem com choque ou hipotensão. Uma metanálise encontrou risco aumentado em mais de duas vezes na mortalidade relacionada com TEP em pacientes com sinais ecocardiográficos de disfunção ventricular direita.

Estratégias Diagnósticas e Algoritmos

A angiografia pulmonar – o teste definitivo – é invasiva, cara e apresenta risco. Portanto, aconselham-se abordagens diagnósticas não invasivas, e várias combinações de avaliação clínica e dos testes descritos (incluindo mensuração do D-dímero, ultrassonografia compressiva das extremidades inferiores, cintilografia V/Q e imagens de TC) foram avaliadas para diminuir a necessidade de se realizar uma angiografia pulmonar. É importante destacar que a abordagem diagnóstica para TEP pode variar de acordo com a disponibilidade local dos testes. A estratégia diagnóstica mais adequada também deve ser determinada pela avaliação clínica do risco e da severidade. Várias diretrizes desenvolvidas descrevem as estratégias e os algoritmos diagnósticos em detalhes.

Profilaxia e tratamento

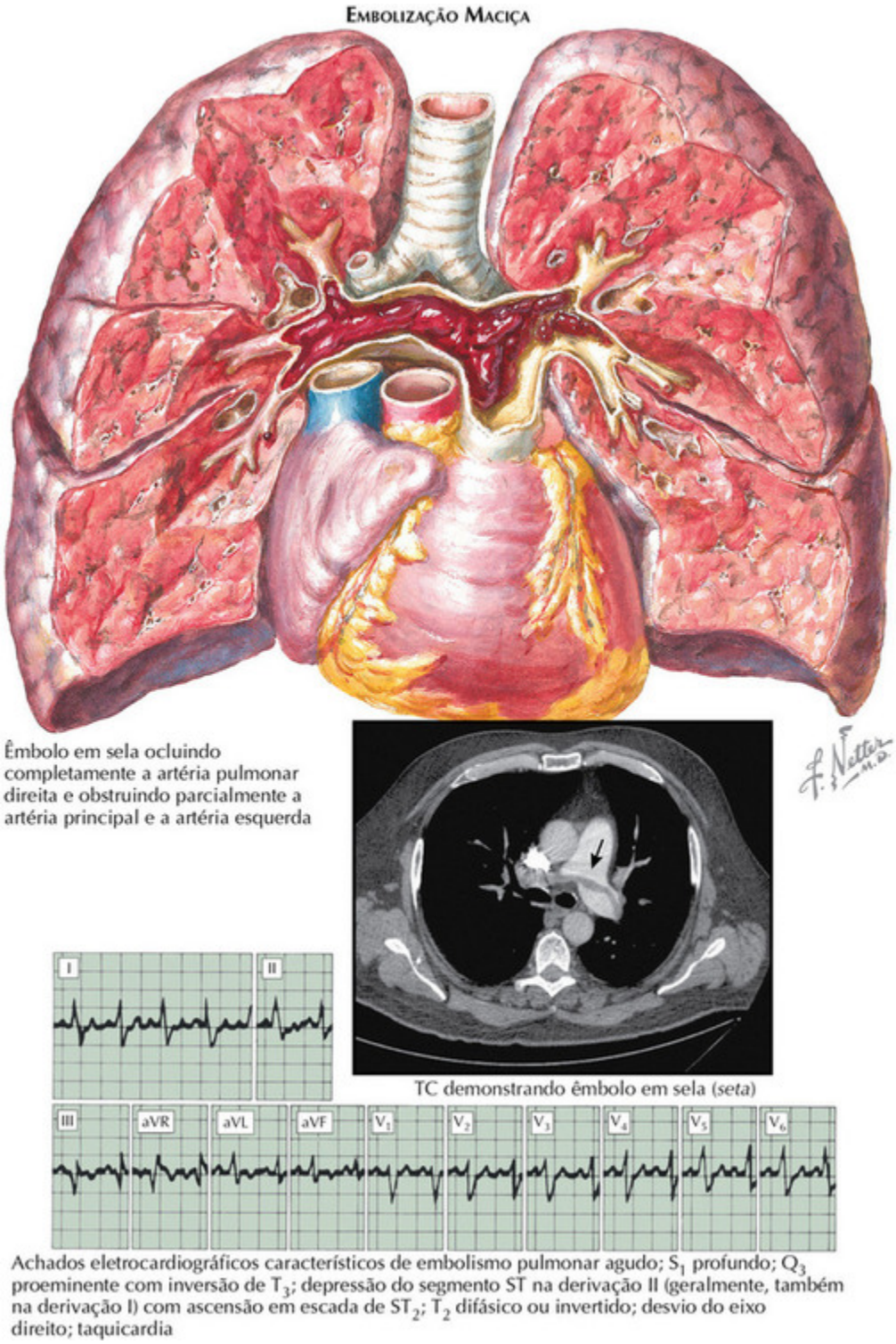
Profilaxia

A profilaxia se concentra em prevenir a formação de coágulos nas veias profundas dos membros inferiores e reduzir a possibilidade de um coágulo se romper e até mesmo viajar para os pulmões. Devido à morbidade e à mortalidade associadas a TVP e TEP, a profilaxia apropriada é de

primordial importância. Diretrizes específicas para a profilaxia foram publicadas pelo American College of Chest Physicians (ACCP).

Anticoagulação após Embolismo Pulmonar

A terapia anticoagulante desempenha papel crítico no tratamento de pacientes com TEP. Os objetivos são a prevenção de morte e eventos recorrentes com um risco aceitável de complicações relacionadas com o sangramento. A rápida anticoagulação requer terapia parenteral, como a heparina intravenosa não fracionada (HNF), heparina de baixo peso molecular subcutânea ou fondaparinux subcutâneo. Devido ao alto índice de mortalidade nos pacientes não tratados, a anticoagulação deve ser considerada em pacientes com suspeita de TEP que aguardam confirmação diagnóstica. Diretrizes específicas para anticoagulação após TEP foram publicadas pela ACCP e são regularmente atualizadas. O uso de HNF intravenosa requer o monitoramento intensivo do tempo de tromboplastina parcial ativada. O tratamento com anticoagulantes parenterais geralmente é acompanhado pelo uso de antagonistas orais da vitamina K, como warfarin. A anticoagulação crônica com warfarin requer o monitoramento constante do tempo de protrombina ou da Proporção Internacional Normalizada (INR). Protocolos para guiar a dosagem e o monitoramento de anticoagulantes por uma equipe dedicada de profissionais experientes podem ajudar a aprimorar a segurança e a eficácia da terapia. Interações medicamentosas podem ser incômodas durante a terapia com warfarin, e cada novo medicamento deve ser examinado em relação a seu efeito na amplificação ou redução da ação do medicamento.



Êmbolo em sela ocluindo completamente a artéria pulmonar direita e obstruindo parcialmente a artéria principal e a artéria esquerda

TC demonstrando êmbolo em sela (*seta*)

Achados eletrocardiográficos característicos de embolismo pulmonar agudo; S_1 profundo; Q_3 proeminente com inversão de T_3; depressão do segmento ST na derivação II (geralmente, também na derivação I) com ascensão em escada de ST_2; T_2 difásico ou invertido; desvio do eixo direito; taquicardia

FIGURA 4-120

Trombólise

A terapia trombolítica rapidamente resolve a obstrução tromboembólica e apresenta efeitos benéficos sobre os parâmetros hemodinâmicos. Entretanto, os benefícios da trombólise sobre a anticoagulação com heparina parecem estar, em grande parte, confinados aos primeiros dias. A terapia trombolítica traz risco significativo de sangramento, especialmente em pacientes com condições predisponentes ou comorbidades. Porém, a terapia trombolítica pode ser utilizada em pacientes que apresentam alto risco de TEP e se encontram com choque cardiogênico ou hipotensão sistêmica persistente. Estudos mais aprofundados são necessários para definir de modo mais preciso o papel da terapia trombolítica no TEP.

Embolectomia Pulmonar Cirúrgica para o Embolismo Pulmonar Agudo

A embolectomia pulmonar está indicada em pacientes com alto risco de TEP nos quais a trombólise está absolutamente contraindicada ou tenha falhado.

Filtros de Veia Cava

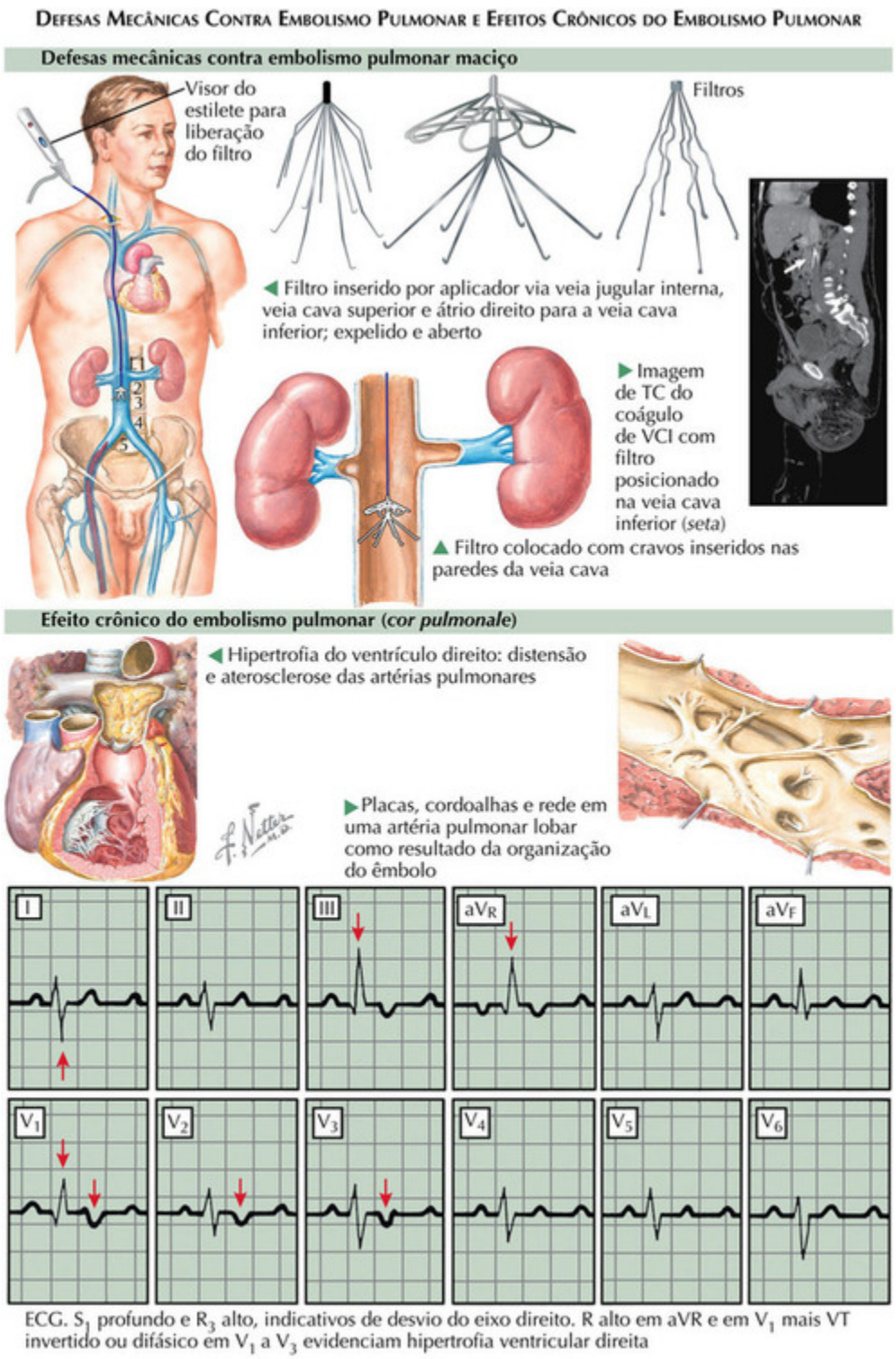
Os filtros de veia cava inferior (VCI) podem ser utilizados quando existem contraindicações para a anticoagulação e alto risco de recorrência da EVT (Fig. 4-121). Eles também são colocados em pacientes com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) para gerar uma barreira de proteção adicional contra o TEP recorrente. Atualmente alguns filtros utilizados são recuperáveis e removíveis, podendo ser utilizados de modo temporário.

Efeitos crônicos do tromboembolismo pulmonar

Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica

Ocasionalmente, os êmbolos (EPs) são enviados para os pulmões por meses ou anos sem evidência clínica de embolizações agudas. Os pacientes podem apresentar-se com evidências de severa hipertensão pulmonar e, em geral, morrem por insuficiência ventricular direita. O curso de pacientes

com embolia pulmonar múltipla pode ser sutil e simular o de pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática. A HPTEC é uma complicação relativamente rara da doença tromboembólica pulmonar. Em geral, ela é caracterizada por dispneia progressiva e hipoxemia com o desenvolvimento de insuficiência cardíaca direita (Fig. 4-121).



ECG. S_1 profundo e R_3 alto, indicativos de desvio do eixo direito. R alto em aVR e em V_1 mais VT invertido ou difásico em V_1 a V_3 evidenciam hipertrofia ventricular direita

FIGURA 4-121

Nesses pacientes com hipertensão pulmonar severa, dispneia e taquipneia, fadiga e episódios de síncope ou dor precordial durante o

esforço geralmente são encontrados em alguma forma de combinação. No exame físico, um pulso pode ser sentido sobre o tronco pulmonar, havendo uma divisão da segunda bulha cardíaca com acentuação do componente pulmonar. Um clique de ejeção e um sopro sistólico ou diastólico podem estar presentes na área da valva pulmonar. Subsequentemente, encontram-se evidências de hipertrofia ventricular direita, com uma onda A proeminente no pulso venoso jugular e um sopro ventricular direito e quarta bulha cardíaca. Conforme a falência se desenvolve, um galope ventricular direito pode ser auscultado, com evidência de insuficiência da valva tricúspide juntamente com consequências periféricas de um ventrículo direito pouco eficiente. Pode ocorrer morte súbita causada por arritmias transitórias.

Em geral, as radiografias torácicas demonstram uma dilatação cardíaca com proeminência ventricular e atrial direita. A sombra da artéria pulmonar se dilata à medida que a hipertensão vai-se tornando mais severa, e os campos pulmonares periféricos são oligoêmicos, com ausência de marcas vasculares. Evidências de desvio do eixo direito aparecem no ECG, apontando para hipertrofia ventricular direita nas derivações precordiais. Em geral, há sinal de dilatação atrial direita e, quando as alterações são severas, inversão das ondas T no precórdio direito. A cateterização cardíaca direita e as cintilografias pulmonares com radioisótopos fornecem evidências definitivas do processo patológico.

Tromboendarterectomia Pulmonar

A remoção cirúrgica de material obstrutivo relacionado com a doença tromboembólica crônica requer uma endarterectomia verdadeira, e não uma embolectomia. A cirurgia é realizada em um *bypass* cardiopulmonar, com hipotermia profunda e parada circulatória completa. A seleção de candidatos apropriados para a cirurgia é extremamente importante, e os critérios incluem fatores como acessibilidade cirúrgica e ausência de comorbidade severa. TEP apresenta risco substancial, mas, em mãos experientes, pode resultar em importante melhora clínica e hemodinâmica. A terapia clínica para pacientes com HPTEC está sendo explorada em pesquisas clínicas.

Situações especiais e fontes extravasculares de tromboembolia pulmonar

Malignidade

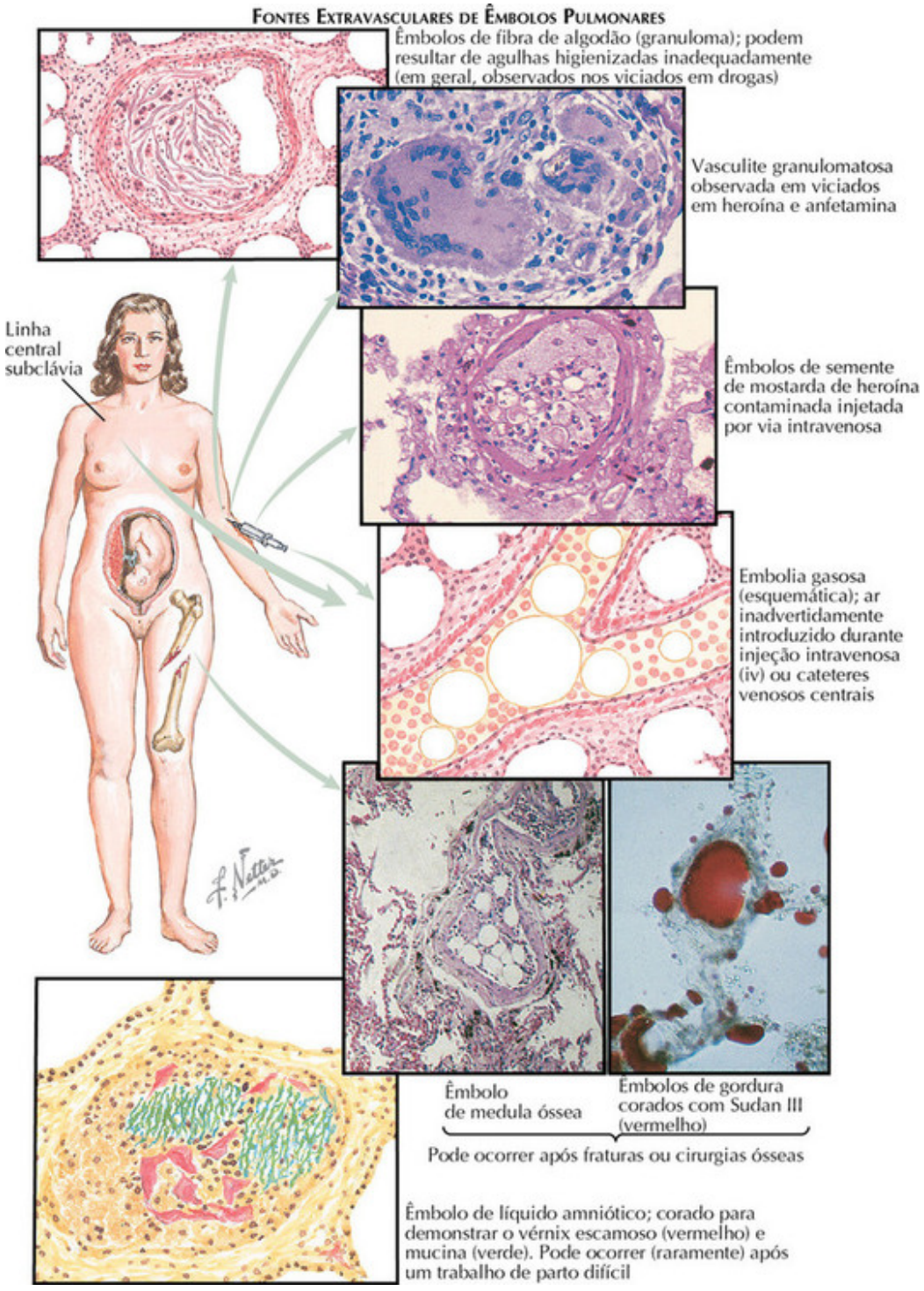


FIGURA 4-122

O risco de trombose entre pacientes com câncer é substancialmente maior do que o risco da população em geral, e pode ser ainda maior naqueles que recebem quimioterapia. Pacientes com câncer e

tromboembolismo venoso apresentam maior probabilidade de desenvolver complicações tromboembólicas recorrentes e grandes sangramentos durante a terapia anticoagulante do que aqueles sem malignidade. A heparina de baixo peso molecular (HBPM) pode ser mais efetiva do que warfarin em pacientes com câncer. A HBPM deve ser considerada durante os primeiros 3 a 6 meses de terapia, e a terapia anticoagulante deve ser continuada indefinidamente ou até a cura do câncer.

Gestação

O tromboembolismo pulmonar (TEP) é uma importante complicação potencial da gestação e está associado a um risco substancial para a mãe. Uma discussão completa o diagnóstico e do tratamento de TEP na gestação está além dos objetivos desta seção.

Tromboembolismo gorduroso

A causa mais comum de embolismo gorduroso é o trauma sobre os ossos, particularmente os ossos longos dos membros inferiores. O embolismo gorduroso também pode estar associado à embolia gasosa na doença de descompressão. Microscopicamente, os êmbolos de gordura podem ser demonstrados com corantes para gordura como o Sudan III ou IV ou o óleo vermelho O. Com esses corantes, os êmbolos aparecem como gotículas vermelho-alaranjadas, com vários mícrons de diâmetro, preenchendo as pequenas artérias e os capilares alveolares. Com os corantes de rotina, eles aparecem como espaços opticamente limpos nos lúmens vasculares. Clinicamente, o embolismo gorduroso está associado à insuficiência respiratória aguda (síndrome da angústia respiratória do adulto). Hemorragias petequiais cutâneas e conjuntivais e embolismo dos vasos retinianos são encontrados em aproximadamente metade dos casos.

Embolismo pelo líquido amniótico

Essa condição relativamente rara é causada pelo escape maciço de líquido amniótico para as veias uterinas. O líquido amniótico atinge a circulação venosa uterina como resultado da contração uterina vigorosa após a ruptura

das membranas ou por incisões cirúrgicas no miométrio ou na endocérvice. Clinicamente, a condição é caracterizada por dispneia súbita, cianose, hipotensão sistêmica e morte durante ou imediatamente após o parto. O mecanismo da morte não é claro porque os êmbolos consistem de uma suspensão de escamas epiteliais, lanugo e detritos celulares, geralmente ocluindo alguns vasos sanguíneos pequenos. A morte é atribuída a uma reação anafilactoide ao líquido amniótico ou a uma coagulação intravascular disseminada pela ativação do mecanismo da coagulação pela tromboplastina do líquido amniótico.

Embolismo gasoso

Ar pode ser aspirado pelas veias durante tentativas de aborto, na indução de pneumotórax ou pneumoperitôneo artificial, colocação de cateteres venosos centrais ou várias outras circunstâncias. Os efeitos do embolismo gasoso dependem da quantidade de ar que chega à circulação e da rapidez de sua entrada. O volume de ar necessário para causar morte em humanos geralmente supera os 100mL. Em pessoas debilitadas, menor volume de ar pode ser fatal. A morte é causada pelo ar encarcerado e o bloqueio no trato de saída do ventrículo direito, sendo possível visualizar pequenas bolhas de ar nos pequenos vasos sanguíneos pulmonares.

Embolismo por corpo estranho

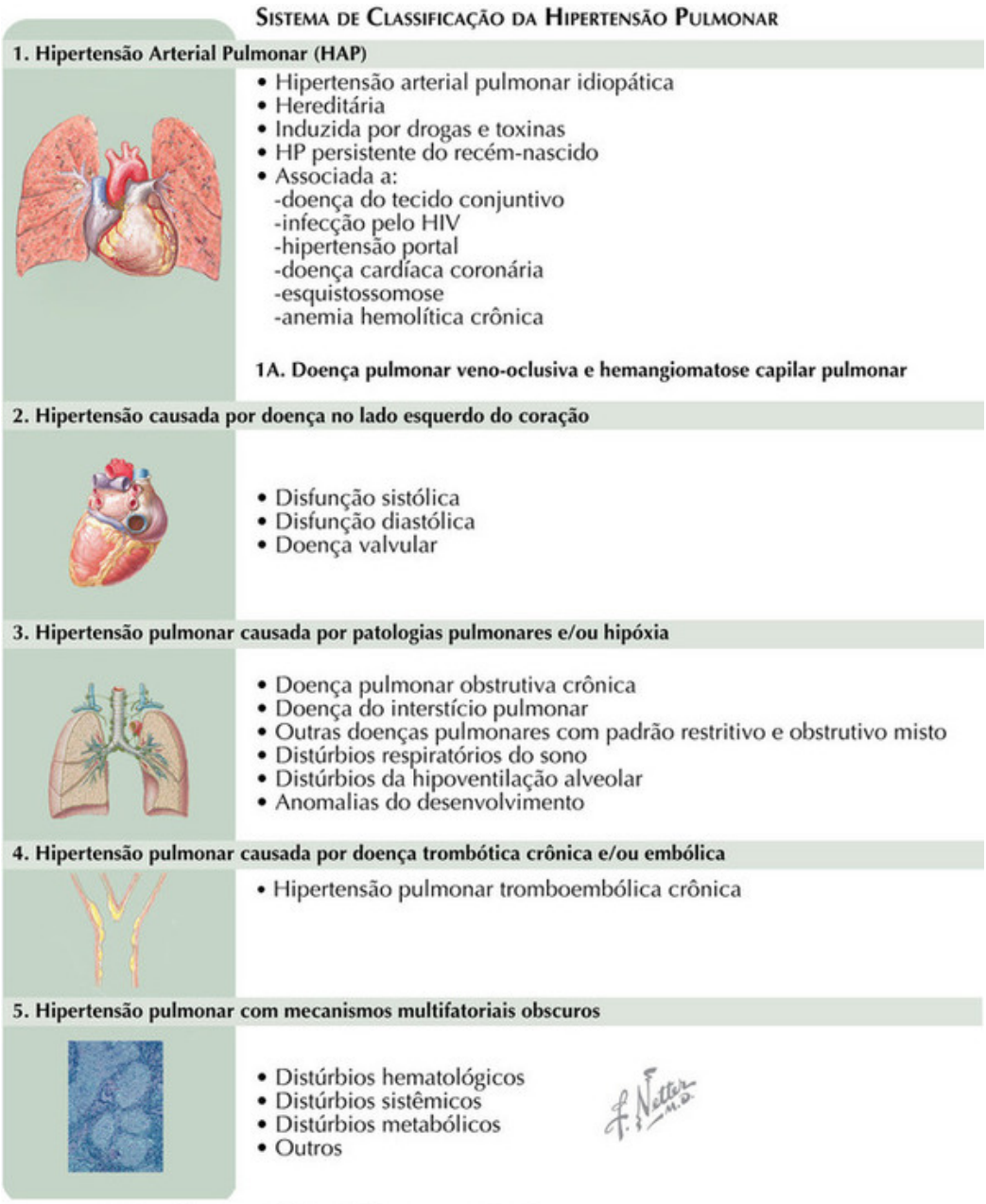
Uma ampla variedade de substâncias orgânicas ou inorgânicas pode entrar na circulação venosa e chegar aos pulmões. Esse tipo de embolismo é mais comum em certos grupos de viciados em drogas narcóticas. As drogas raramente são puras e, com frequência, sofrem adulteração com sementes de vegetais, talco e outras substâncias.

Assim como os outros tipos de êmbolos, o efeito dos corpos estranhos depende, em grande parte, da rapidez e da extensão da embolização. Partículas como fibras ou talco provavelmente produzem uma resposta inflamatória na parede das pequenas artérias pulmonares, com a formação de granulomas de corpos estranhos compostos por macrófagos e células gigantes multinucleadas. Se vários vasos sanguíneos forem envolvidos, a

resistência vascular pulmonar pode elevar-se e conduzir a hipertensão pulmonar.

Hipertensão pulmonar

Classificação



Simonneau G et al. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:S53-S54.

FIGURA 4-123

A hipertensão pulmonar consiste na elevação da pressão vascular pulmonar, que pode ser causada pela elevação isolada na pressão da artéria pulmonar ou por elevações combinadas da pressão da artéria pulmonar e das veias pulmonares (Fig. 4-123). As pressões normais no leito vascular pulmonar são muito baixas. A hipertensão arterial pulmonar (HAP) diz respeito à elevação isolada da pressão arterial pulmonar,

hemodinamicamente definida como a pressão de repouso média da artéria pulmonar acima de 25mmHg, com uma pressão atrial esquerda normal (< 15mmHg). A HAP que ocorre na ausência de uma causa demonstrável, no passado conhecida como hipertensão pulmonar primária (HPP), pode ocorrer esporadicamente (HAP idiopática [HAPI]) ou como uma condição hereditária (HAP familiar ou HAPF). Mutações no gene do receptor II da proteína morfogenética óssea (BMPR2) ocorrem em 50% das famílias com história de HAPF e em aproximadamente 25% dos pacientes com HAPI esporádica. Testes e aconselhamento genético podem ser recomendados para parentes de pacientes com HAPF. A HAP ocorre em associação com doenças do tecido conjuntivo (em especial, esclerodermia), infecção por HIV, anemia falciforme e doença hepática crônica (hipertensão portopulmonar). O esquema de classificação de “Veneza” para a hipertensão pulmonar é apresentado na Figura 4-123.

Fisiopatologia da hipertensão arterial pulmonar

Pacientes com HAP significante raramente são submetidos a biópsia pulmonar, devido aos riscos cirúrgico e anestésico envolvidos (Fig. 4-124). Por esse motivo, grande parte da informação patológica sobre a doença vem de pacientes em estágio terminal que morrem ou são submetidos a transplante pulmonar. Nesses estágios terminais da doença, a HAPI revela a presença de arteriopatia plexiforme. A lesão plexiforme é um tufo complexo de células íntimas proliferativas consideradas de origem endotelial ou de musculatura lisa. Múltiplos pequenos canais podem permanecer onde, no passado, havia um lúmen arterial aberto. Essa arteriopatia obstrutiva e proliferativa leva ao aumento da resistência ao fluxo sanguíneo pulmonar. Alguns pacientes com HAPI podem demonstrar trombose microscópica *in situ* nas pequenas arteríolas pulmonares. Apesar de a HAPI, em geral, estar associada a arteriopatia plexiforme, alguns pacientes com condições subjacentes associadas, como, por exemplo, esclerodermia, podem demonstrar uma forma mais concêntrica de hipertrofia da parede vascular pulmonar, tipo “casca de cebola”.

A obliteração do lúmen vascular pulmonar leva ao aumento da resistência vascular pulmonar, exercendo distensão sobre o ventrículo direito. Se a resistência vascular pulmonar aumentar lentamente, como ocorre nos pacientes com HAP em associação com doença cardíaca congênita, o ventrículo direito pode adaptar-se com o passar do tempo através de hipertrofia, com a manutenção da contratilidade e a preservação do débito cardíaco. Um aumento mais rápido da resistência vascular pulmonar, talvez na presença de uma resposta menos adaptativa geneticamente determinada, pode levar a uma dilatação do ventrículo direito, com progressivo declínio a função, levando a uma insuficiência ventricular direita. Tipicamente, a insuficiência cardíaca direita se manifesta por dispneia progressiva por esforço, fadiga, retenção de líquidos, edema, ascite e sinais de congestão venosa. A causa mais comum de morte em pacientes com HAP é a insuficiência cardíaca direita.

Diagnóstico

Rastreamento

Embora a HAP possa ser assintomática, dispneia quando da realização de esforço é o sintoma mais frequentemente encontrado (Fig. 4-125). Assim, a HAP deve ser suspeitada em pacientes com dispneia inexplicada. Dor torácica tipo anginosa ou síncope são menos comuns e carregam um prognóstico pobre. Edema periférico ou ascite indicam insuficiência ventricular direita. Os sintomas da HAP são inespecíficos e similares àqueles que ocorrem nas doenças mais comumente encontradas, como doença pulmonar obstrutiva e doença cardíaca esquerda. Uma história familiar de hipertensão pulmonar pode levar ao reconhecimento precoce da doença clínica em outros indivíduos. A hipertensão pulmonar ocorre com mais frequência em pacientes com doença autoimune ou do tecido conjuntivo, especialmente esclerodermia. O uso de anfetaminas ou de cocaína deve ser explorado porque esses agentes foram implicados no desenvolvimento de HAP em alguns usuários. História de embolismo pulmonar agudo requer uma pesquisa cuidadosa para hipertensão pulmonar crônica tromboembólica, apesar de essa condição poder ocorrer na ausência de doença venosa tromboembólica sintomática. Pacientes com história de

distúrbios subjacentes ou exposições que desenvolvem dispneia inexplicada devem ser rastreados para possível hipertensão pulmonar.

A estratégia diagnóstica utiliza testes para determinar se a HAP é a causa dos sintomas e qual de suas causas está presente (Fig. 4-125). Um processo de rastreamento realizado com testes menos invasivos e de menor risco é acompanhado por testes específicos e confirmatórios.

O eletrocardiograma pode fornecer evidências de hipertensão pulmonar, como hipertrofia ventricular direita, desvio do eixo direito ou dilatação atrial direita.

Sinais radiológicos de hipertensão pulmonar incluem dilatação do tronco pulmonar e artéria hilar (> 17mm), com atenuação das marcas vasculares periféricas pulmonares (“supressão”). A dilatação ventricular direita é evidenciada pelo desvio anterior do ventrículo direito para o espaço retroesternal na incidência lateral (Fig. 3-9). A radiografia de tórax também é útil para demonstrar as condições comórbidas ou casuais, como congestão venosa pulmonar, doença pulmonar obstrutiva crônica ou doença do interstício pulmonar.

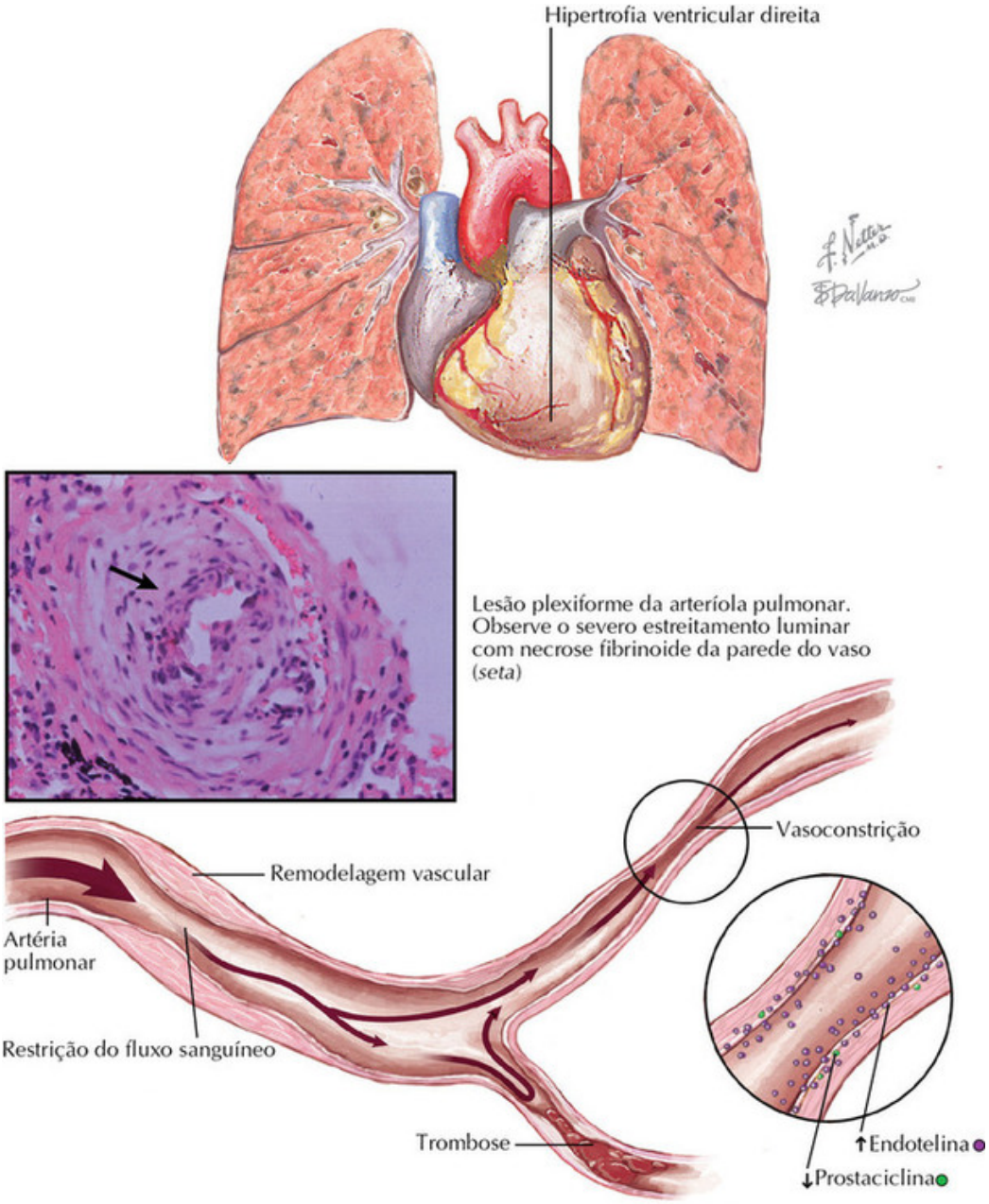


FIGURA 4-124

Em geral, a ecocardiografia Doppler é o teste que sugere o diagnóstico de hipertensão pulmonar. A ecocardiografia também fornece informações sobre a causa e as consequências de hipertensão pulmonar. Estudos realizados em pacientes com HAP registraram boa correlação entre estimativas derivadas do Doppler da pressão sistólica da artéria pulmonar e mensurações diretas obtidas pela cateterização cardíaca direita. A ecocardiografia também fornece evidências sobre as funções sistólica e

diastólica e da morfologia do ventrículo esquerdo, que podem dar pistas para as causas de hipertensão pulmonar que deriva de pressão venosa pulmonar elevada. A dilatação do átrio esquerdo, mesmo na ausência de disfunção ventricular esquerda definida, deve questionar possível elevação das pressões de enchimento do lado esquerdo contribuindo para hipertensão pulmonar.

A cateterização cardíaca é necessária ao final da avaliação, a fim de confirmar eventual presença de hipertensão pulmonar, avaliar sua severidade e orientar a terapia.

A avaliação da HAP inclui a busca de uma causa subjacente (Fig. 4-125). Os testes de função pulmonar formam uma parte necessária da avaliação inicial dos pacientes com suspeita de hipertensão pulmonar para excluir ou caracterizar a contribuição de doenças subjacentes das vias aéreas ou do parênquima pulmonar. Em geral, o grau de hipertensão pulmonar observado na doença pulmonar obstrutiva crônica é menos severo do que na HAP, e a presença e a severidade da hipertensão pulmonar se correlacionam com o grau de obstrução ao fluxo de ar e hipoxemia. Aproximadamente 20% dos pacientes com HAPI apresentam um leve defeito restritivo. Na hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC), considera-se que um defeito restritivo leve a moderado seja causado pela formação de tecido cicatricial de infartos prévios. Em ambas as condições, a capacidade de difusão para o monóxido de carbono em geral está leve ou moderadamente reduzida. A hipoxemia arterial leve a moderada é causada por desequilíbrio V/Q e redução da saturação venosa mista do oxigênio, resultantes de um baixo débito cardíaco. A hipoxemia severa é causada pela derivação intracardíaca ou intrapulmonar direita-esquerda. Nos pacientes com esclerodermia, diminuição da capacidade de difusão pode indicar desenvolvimento de hipertensão pulmonar.

A oximetria durante a noite pode demonstrar a dessaturação de oxigênio e pode ser a primeira pista para uma apneia do sono suficiente para contribuir para a hipertensão pulmonar. A hipoxemia noturna pode ocorrer em pacientes com HAPI sem apneia do sono. Como a hipoxemia é um vasoconstritor pulmonar potente, todos os pacientes com hipertensão pulmonar inexplicada demandam avaliação da saturação do oxigênio durante o sono e durante a prática de exercícios.

É importante rastrear eventuais doenças autoimunes e do tecido conjuntivo, incluindo exame físico e testes sorológicos para anticorpos antinucleares. Entretanto, até 40% dos pacientes com HAPI apresentam anormalidades sorológicas, em geral no anticorpo antinuclear em baixas titulações e padrão inespecífico. Estudos sorológicos adicionais podem estar indicados se os testes iniciais sugerirm um distúrbio autoimune subjacente.

A HPTEC é uma forma potencialmente curável de hipertensão pulmonar e deve ser pesquisada em todos os pacientes submetidos a avaliação para possível hipertensão pulmonar. A cintilografia pulmonar de ventilação/perfusão (V/Q) é o teste preferido para afastar a possibilidade de HPTEC. A HPTEC se manifesta na forma de pelo menos um defeito de perfusão segmentar ou maior, que tipicamente é desproporcional e maior do que as anormalidades de ventilação. Defeitos esparsos e não segmentares são menos específicos, mas podem estar associados a HPTEC. Embora uma imagem de perfusão normal essencialmente exclua uma doença tromboembólica cirurgicamente acessível, as imagens sugestivas de doença tromboembólica também podem ser observadas em outras condições. A angiografia pulmonar é o teste definitivo para o diagnóstico da HPTEC e para a determinação da operabilidade, devendo ser realizada em centros especializados quando houver suspeita.

As imagens de tomografia computadorizada (TC) podem sugerir uma causa para a hipertensão pulmonar, como doenças pulmonares severas das vias aéreas ou do parênquima pulmonar. Um espectro de anormalidades na imagem de TC foi descrito em pacientes com HPTEC, incluindo dilatação de ventrículo direito, dilatação das artérias pulmonares centrais, material tromboembólico crônico dentro das artérias pulmonares centrais, aumento do fluxo colateral na artéria brônquica, variabilidade de tamanho e distribuição das artérias pulmonares, anormalidades parenquimatosas consistentes com infartos prévios e atenuação em mosaico do parênquima pulmonar.

A biópsia pulmonar aberta ou toracoscópica representa um risco substancial em pacientes com hipertensão pulmonar significativa. Devido à baixa probabilidade de se alterar o diagnóstico clínico, a biópsia de rotina é desencorajada. Em certas circunstâncias, o diagnóstico histopatológico pode ser necessário quando, no exame clínico ou em estudos radiográficos,

houver sugestão de vasculite, doença pulmonar granulomatosa ou intersticial, doença veno-oclusiva pulmonar ou bronquiolite

Tratamento de hipertensão da artéria pulmonar

Medidas Gerais

Existem poucos dados disponíveis para embasar recomendações sobre a atividade física ou a reabilitação cardiopulmonar na HAP (Fig. 4-126). Cuidados e atividade física graduada são encorajados. A atividade física intensa pode precipitar uma síncope. Banhos quentes são desencorajados porque a vasodilatação periférica resultante pode produzir hipotensão sistêmica e síncope. A ingestão excessiva de sódio pode contribuir para a retenção de líquido. A exposição a grandes altitudes (aproximadamente > 2.000m acima do nível do mar) geralmente deve ser desencorajada, pois pode produzir vasoconstrição pulmonar hipóxica. Deve-se recorrer à suplementação com oxigênio, a fim de manter a saturação de oxigênio acima de 91%. As viagens aéreas podem ser problemáticas para pacientes com HAP porque as aeronaves comerciais, em geral, são pressurizadas para o equivalente de 2.500 metros acima do nível do mar. Pacientes com saturações limítrofes de oxigênio no nível do mar podem necessitar de 3 a 4L/min de oxigênio suplementar em uma aeronave comercial, e aqueles que já utilizam oxigênio suplementar no nível do mar devem aumentar esse fluxo. Devido ao potencial de efeitos adversos das infecções respiratórias, recomenda-se a imunização contra gripe e pneumonia pneumocócica.

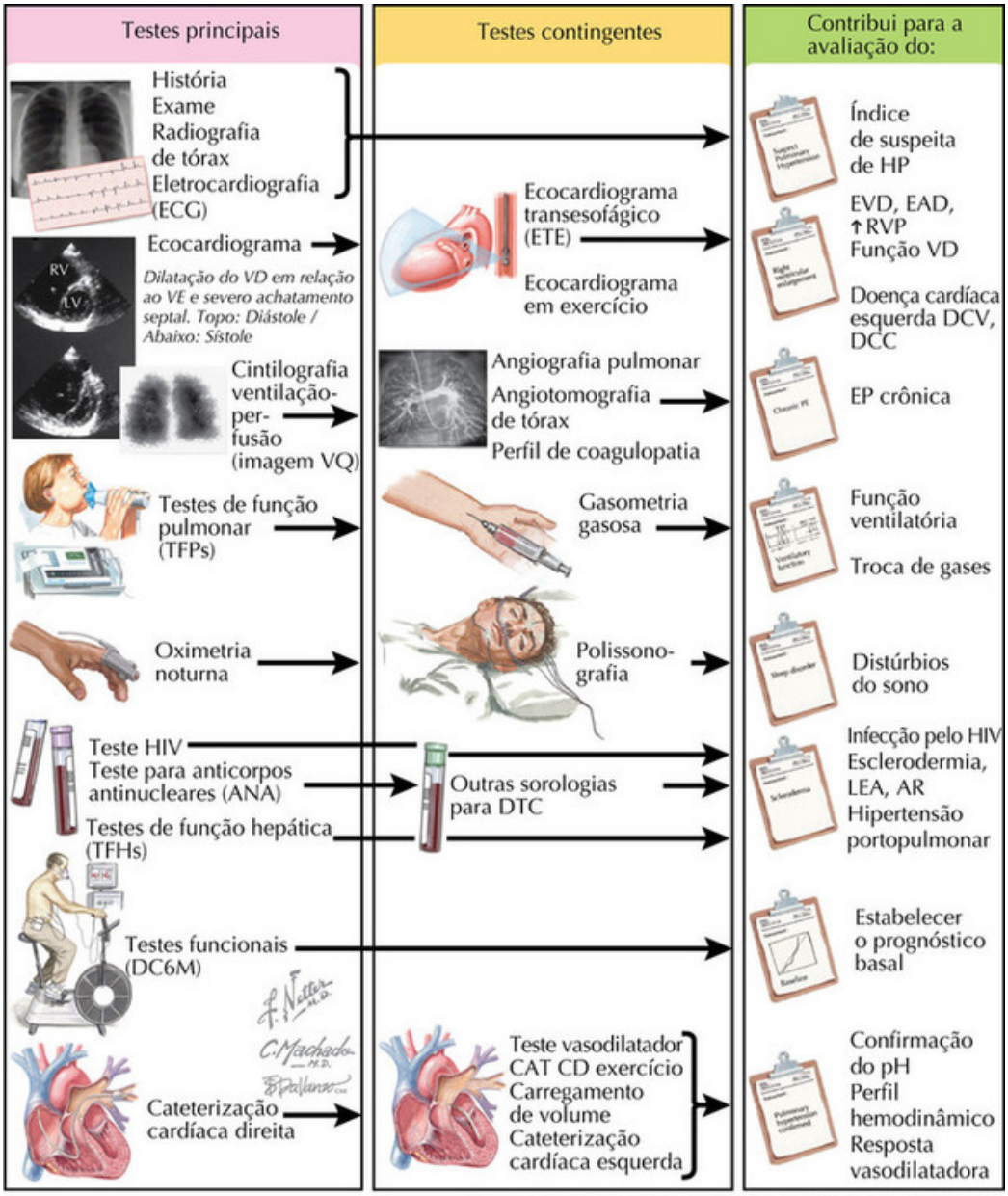


FIGURA 4-125

Gestação e Anticoncepção

As alterações hemodinâmicas que ocorrem na gestação impõem estresse significativo à mulher com HAP, levando ao índice potencial de mortalidade de 30% a 50%. Embora existam registros de tratamento bem-sucedido de pacientes gestantes com HAPI utilizando epoprostenol intravenoso cronicamente, a maioria dos especialistas recomenda o término

precoce da gestação. Contraceptivos contendo estrogênio podem aumentar o risco de tromboembolismo e não são recomendados para mulheres em idade fértil com HAP. Além disso, os antagonistas do receptor da endotelina bosentan e ambrisentan podem diminuir a eficácia da contracepção hormonal, e técnicas contraceptivas de barreira mecânica dupla são recomendadas para as pacientes em idade fértil que estejam utilizando esses medicamentos.

Medicamentos Concomitantes e Cirurgia

O uso de medicamentos que causam vasoconstrição nos seios paranasais, de medicamentos para gripes (p. ex., pseudoefedrina) ou de serotoninérgicos para enxaquecas pode ser problemático. O uso concomitante de glicoburide ou ciclosporina com bosentan está contraindicado, e o emprego de agentes antifúngicos do tipo azole é desencorajado, devido ao risco de interações medicamentosas que podem acentuar a incidência de hepatotoxicidade. Pacientes que utilizam warfarin devem ser orientados em relação às potenciais interações medicamentosas com esse medicamento. O bosentan pode aumentar levemente a Proporção Internacional Normalizada (International Normalized Ratio – INR) em pacientes que utilizam warfarin.

Procedimentos invasivos e cirurgias podem estar associados a elevado risco. Pacientes com HAP severa são particularmente propensos a eventos vasovagais que levam a síncope, parada cardíaca e morte. Nessa situação, o débito cardíaco geralmente depende da frequência cardíaca, e bradicardia e vasodilatação sistêmica acompanhando um evento vasovagal podem resultar em hipotensão. A frequência cardíaca deve ser monitorada durante os procedimentos invasivos, com a possibilidade de fácil acesso a um agente anticolinérgico. A sedação excessiva pode levar à insuficiência ventilatória e causar deterioração clínica. Deve-se ter cuidado com procedimentos laparoscópicos em que o dióxido de carbono é utilizado para insuflação abdominal, pois a absorção pode causar hipercarbia, que é um vasoconstritor pulmonar. A indução de anestesia e a intubação podem ser problemáticas porque, eventualmente, induzem eventos vasovagais, hipoxemia, hipercarbia e desvios na pressão intratorácica.

Anticoagulação

Na ausência de contraindicações, recomenda-se anticoagulação com warfarin em pacientes com HAPI. Embora existam poucas evidências para orientar essa terapia, o consenso atual sugere utilizar um INR de, aproximadamente, 1,5 a 2,5. A anticoagulação é controversa em pacientes com HAP causada por outras etiologias, como esclerodermia ou doença cardíaca congênita, devido à falta de evidências que suportem a eficácia e ao elevado risco de sangramento gastrointestinal em pacientes com esclerodermia e hemoptise da doença cardíaca congênita. Os riscos relativos e os benefícios da terapia anticoagulante devem ser considerados caso a caso. Pacientes com derivação intracardíaca direita-esquerda documentada, provocada por um defeito do septo atrial ou do forame oval patente, além de história de acidente isquêmico transitório ou acidente vascular encefálico embólico, devem ser anticoagulados. Pacientes que recebem tratamento com epoprostenol intravenoso crônico geralmente são anticoagulados na ausência de contraindicação, em parte por causa do risco adicional de trombose associada ao cateter.

Diuréticos

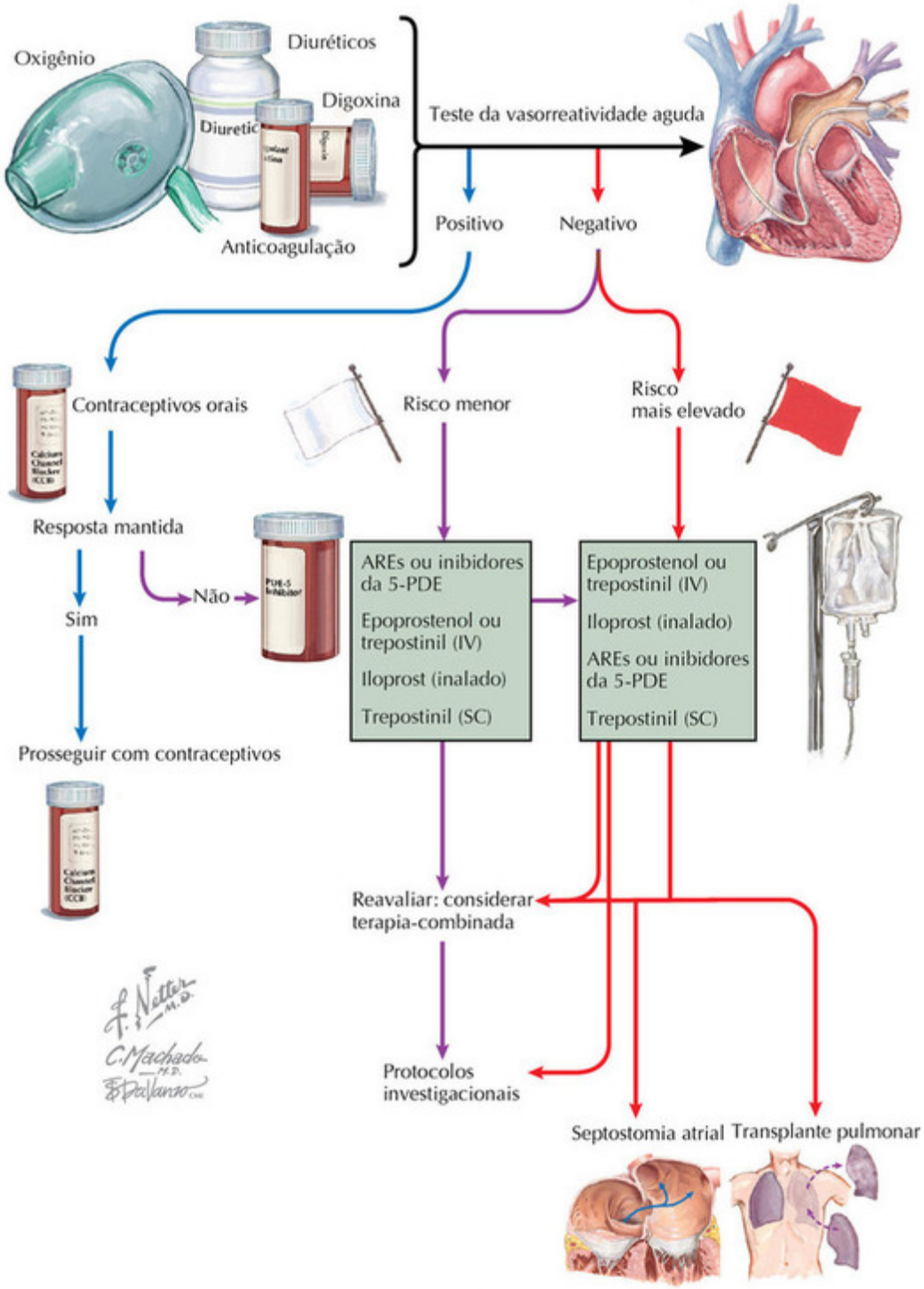
Os diuréticos estão indicados para sobrecarga de volume ou insuficiência ventricular direita. Diurese rápida e excessiva pode precipitar hipotensão sistêmica e insuficiência renal. A espironolactona, um antagonista da aldosterona benéfica nos pacientes com insuficiência cardíaca esquerda, é utilizada por alguns especialistas no tratamento da insuficiência cardíaca direita.

Digitálicos

Embora não sejam extensivamente estudados em pacientes com HAP, algumas vezes os digitálicos são utilizados para a insuficiência ventricular direita refratária. *Flutter* atrial ou outras disritmias atriais geralmente complicam a disfunção cardíaca direita em estágios avançados, e a digoxina pode ser útil para o controle da frequência.

Testes com Vasodilatadores e Bloqueadores de Canais de Cálcio

Pacientes com HAPI que respondem agudamente a vasodilatadores geralmente apresentam melhor sobrevida com o uso prolongado de bloqueadores de canal de cálcio (BCCs) (Fig. 4-126). Uma variedade de agentes de curta atuação foi utilizada para testar a responsividade vasodilatadora, incluindo epoprostenol intravenoso ou adenosina e óxido nítrico inalado. A definição do consenso mais recente de uma resposta vasodilatadora aguda positiva na HAP é a diminuição de, pelo menos, 10mmHg na pressão média da artéria pulmonar para um valor inferior ou igual a 40mmHg com um débito cardíaco aumentado ou inalterado. A maioria dos especialistas acredita que a vasorreatividade verdadeira é incomum, ocorrendo em 10% dos pacientes com HAPI e raramente naqueles com outras formas de HAP. O teste de vasorreatividade deve ser realizado em centros especializados. Somente os pacientes que demonstram uma resposta significativa para a administração aguda de um vasodilatador de curta atuação devem ser considerados candidatos para o tratamento com BCCs; o tratamento deve ser monitorado de perto, porque a manutenção da resposta não é universal. Nifedipina de longa atuação ou diltiazem ou amlodipina são sugeridos. Agentes com efeito inotrópico negativo, como verapamil, devem ser evitados.



McLaughlin, V. V. et al. J Am Coll Cardiol 2009; 53:1573-1619

FIGURA 4-126

Prostanoides

A prostaciclina é um metabólito do ácido aracnoide produzido pelo endotélio vascular. Trata-se de um potente vasodilatador, afetando as circulações pulmonar e sistêmica, com efeito agregatório antiplaquetário. Uma deficiência relativa de prostaciclina endógena pode contribuir para a patogênese da HAP. Na HAPI, o epoprostenol infundido continuamente por via intravenosa melhorou a capacidade para exercícios, avaliada pela distância caminhada em 6 minutos (DC6M), a hemodinâmica cardiopulmonar e a sobrevida, em comparação com a terapia convencional (vasodilatadores orais, anticoagulação). Estudo similar demonstrou que o epoprostenol melhorou a capacidade de exercício e hemodinâmica em pacientes com HAP causada pelo espectro da doença da esclerodermia. A terapia com epoprostenol é complicada pela necessidade de se proceder a uma infusão intravenosa contínua. Devido à sua meia-vida curta, ao risco de piora rebote diante da interrupção da infusão e aos efeitos irritativos sobre as veias periféricas, o epoprostenol deve ser administrado através de um cateter venoso central de demora. Efeitos adversos comuns incluem cefaleia, eritema, dor mandibular, diarreia, náuseas e dor musculoesquelética. Complicações sérias incluem sepse e trombose relacionada com o cateter. Apesar de o epoprostenol ser aprovado pelo Food and Drug Administration para pacientes classe III a IV com HAPI e HAP causadas por esclerodermia, geralmente é reservado a pacientes com doença avançada refratária às terapias orais.

Outras opções para a terapia com prostanoides incluem o trepostinil subcutâneo ou inalado, que tem uma meia-vida mais longa do que a do epoprostenol, um iloprost que deve ser inalado entre seis a nove vezes por dia. Ambos os medicamentos demonstraram capacidade para exercícios, classe funcional e hemodinâmica melhoradas.

Antagonistas do Receptor da Endotelina

A endotelina-1 (ET-1) é um vasoconstritor e mitógeno da musculatura lisa que pode contribuir para o aumento do tônus vascular e a proliferação na HAP. Duas isoformas do receptor da endotelina, ET_A e ET_B, foram identificadas. Existem controvérsias se é preferível bloquear os receptores ET_A e ET_B ou direcionar seletivamente para o receptor ET_A. Foi questionado se o antagonismo seletivo para o receptor ET_A pode ser

benéfico para o tratamento de pacientes com HAP devido à manutenção das funções de vasodilatação e à eliminação dos receptores ET_B. Um antagonista dual dos receptores ET_A/ET_B, o bosentan, e um antagonista relativamente seletivo do ET_A, o ambrisentan, foram aprovados para administração em pacientes com HAP e insuficiência cardíaca moderada a severa.

Inibidores da 5-fosfodiesterase

O sildenafil é um inibidor altamente específico da 5-fosfodiesterase, aprovado para a disfunção erétil masculina. O sildenafil reduz a pressão arterial pulmonar e aumenta o DC6M, conferindo benefício adicional à terapia de fundo com epoprostenol em pacientes com HAP. Nos Estados Unidos, sildenafil e tadalafil de longa atuação são aprovados para o tratamento da HAP.

Terapias intervencionistas e cirúrgicas

A septostomia atrial envolve a criação de uma derivação interatrial direita-esquerda para descomprimir o lado direito do coração sobrecarregado. Nos locais em que terapias médicas avançadas estão disponíveis, a septostomia atrial é vista como um procedimento paliativo ou como uma ponte estabilizadora para o transplante pulmonar. Nas áreas que não têm acesso às terapias médicas avançadas, a septostomia atrial pode ser uma opção. Seleção do paciente, momento ideal e tamanho apropriado da septostomia são importantes para a otimização dos resultados. O transplante pulmonar é particularmente desafiador em pacientes com HAP e, em geral, é reservado àqueles que estão deteriorando, a despeito da melhor terapia médica disponível. A sobrevivência de pacientes submetidos a transplante pulmonar é de, aproximadamente, 66% a 75% após 1 ano. A maioria dos centros prefere o transplante pulmonar bilateral para pacientes com HAP.

Edema pulmonar

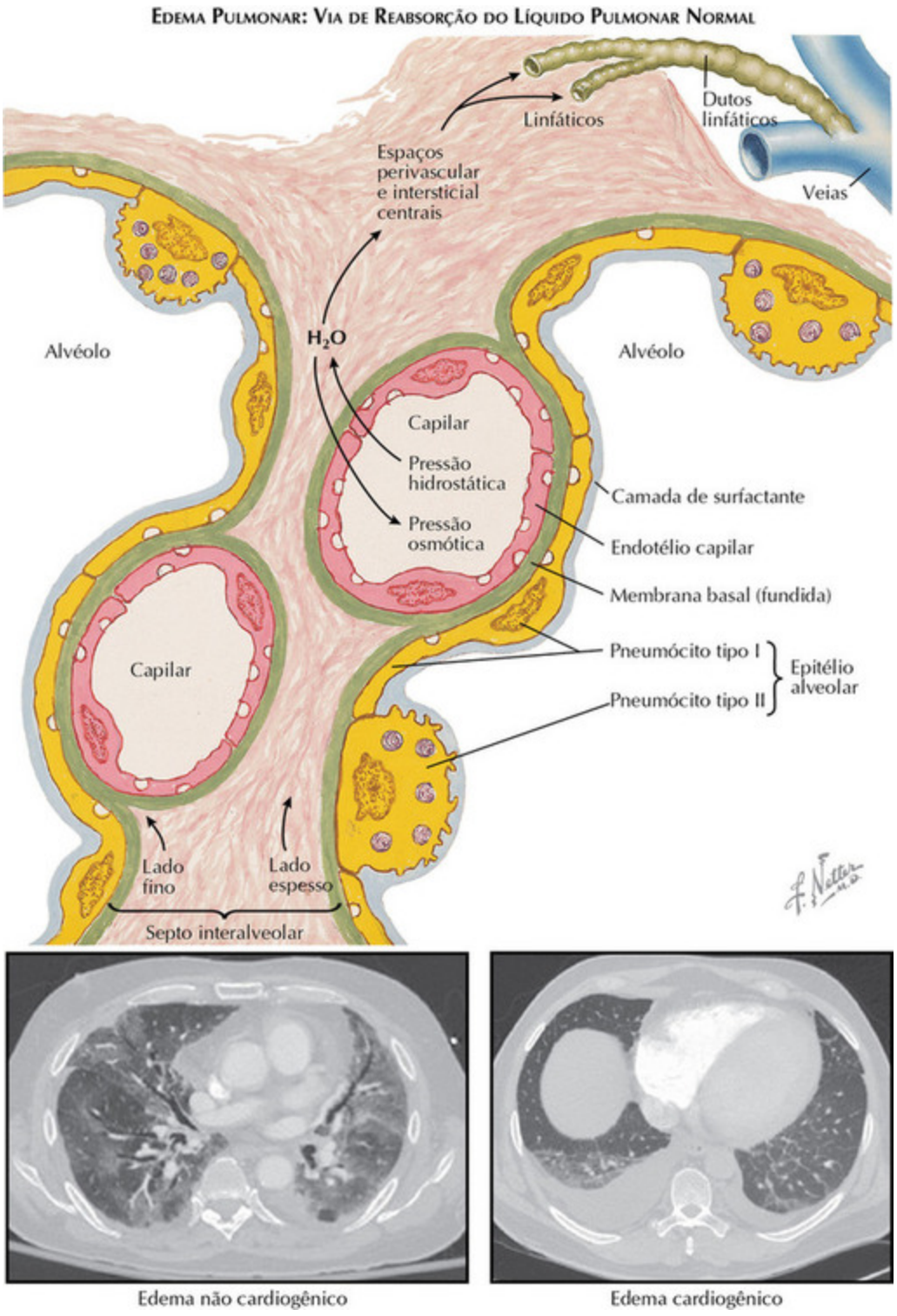


FIGURA 4-127

Ocorre troca gasosa na delicada interface entre o ar e o sangue, que consiste no epitélio alveolar mais o endotélio capilar. A inundação do

interstício e do alvéolo com líquido e solutos do espaço microvascular pulmonar rompe essa interface e é uma causa importante de dispneia, hipotermia e insuficiência respiratória. Os mecanismos fisiopatológicos que causam edema pulmonar diferem entre as condições que podem levar a esse problema. A compreensão desses mecanismos gera uma estratégia para o tratamento (Fig. 4-127).

Fisiologia normal

A conhecida relação de Starling se aplica à microvasculatura pulmonar da mesma forma que se aplica a outros leitos capilares, e estima o fluxo líquido em rede (Q) através da membrana capilar do espaço microvascular (*mv*) para o líquido intersticial perimicrovascular (if). As variáveis importantes são a área de superfície total da microvasculatura (S), a permeabilidade vascular por unidade de superfície de área (L) e as pressões hidrostáticas em rede através dessa membrana (Pmv – Pif), parcialmente obscurecidas pela pressão oncótica coloide do plasma dentro da microvasculatura em oposição à pressão coloido-osmótica ligeiramente menor do interstício (πmv – πif). A diferença nas pressões osmóticas através dos capilares pulmonares é inferior à de outros leitos capilares, e estados baixos de albumina isoladamente não causam edema pulmonar.

$$\text{Fluxo de líquido em rede} = \text{Permeabilidade} \ (\Delta \text{pressões hidrostáticas} - \Delta \text{pressões oncóticas})$$

$$Q = (S \cdot L)[(P_{mv} - P_{if}) - (\pi_{mv} - \pi_{if})]$$

No pulmão normal, as junções fechadas do epitélio alveolar impedem a entrada de líquidos nos alvéolos, de modo que o transudato de líquido entra no espaço intersticial perimicrovascular e depois drena proximalmente através dos linfáticos pulmonares para o sistema venoso. As duas perturbações mais comuns que superam essa homeostase são elevação na pressão hidrostática do capilar e aumento na permeabilidade da microvasculatura (Fig. 4-128).

Edema pulmonar cardiogênico

Com frequência, o edema pulmonar causado pelo aumento das pressões hidrostáticas é causado pelo aumento das pressões de enchimento atrial esquerdo devido a disfunção cardíaca ou sobrecarga de volume, e é denominado *edema pulmonar cardiogênico.* Situações clínicas comuns são síndromes coronarianas agudas, insuficiência cardíaca sistólica ou diastólica, doença de válvulas cardíacas e sobrecarga de volume por insuficiência renal aguda ou crônica. Como a permeabilidade dos capilares para proteínas está preservada, o líquido nos alvéolos apresenta baixa concentração de proteínas. O tratamento se baseia na redução das pressões de enchimento com diurese e redução da pós-carga, bem como terapias específicas para o distúrbio subjacente (p. ex., revascularização coronariana, cirurgia valvar e terapia de transplante renal).

Edema pulmonar não cardiogênico

O edema pulmonar pode ocorrer mesmo com pressões hidrostáticas normais na presença de aumento da permeabilidade das membranas do endotélio e do epitélio. Já que tanto proteínas como líquidos vazam através dessas membranas alteradas, a quantidade de proteína no líquido do edema é elevada. A causa mais frequente de edema pulmonar não cardiogênico é a lesão pulmonar aguda (LPA), desencadeada por toxinas inaladas ou ingeridas em resposta a lesões pulmonares ou sistêmicas. A LPA e a síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA) estão mais frequentemente associadas a pneumonia, aspiração de conteúdo gástrico, síndromes de sepse, pancreatite, grandes traumas e transfusões sanguíneas múltiplas.

Para pacientes com LPA e SARA, recomenda-se o tratamento definitivo do distúrbio subjacente, além do tratamento de suporte durante a resolução da lesão pulmonar. A despeito da severidade da lesão pulmonar, a maioria dos pacientes com SARA não morre por insuficiência respiratória, mas pela doença subjacente ou por complicações no complexo cuidado de suporte. Atualmente, as estratégias ventilatórias adotadas para pacientes com SARA utilizam baixos volumes correntes (6mL/kg de peso corporal ideal), de modo a não danificar os alvéolos aerados remanescentes com pressões ou

volumes de distensão excessivos. O edema pulmonar não cardiogênico também pode agravar-se com o aumento da pressão hidrostática, a disfunção cardíaca associada à sepse ou uma reanimação com volume excessivamente agressivo.

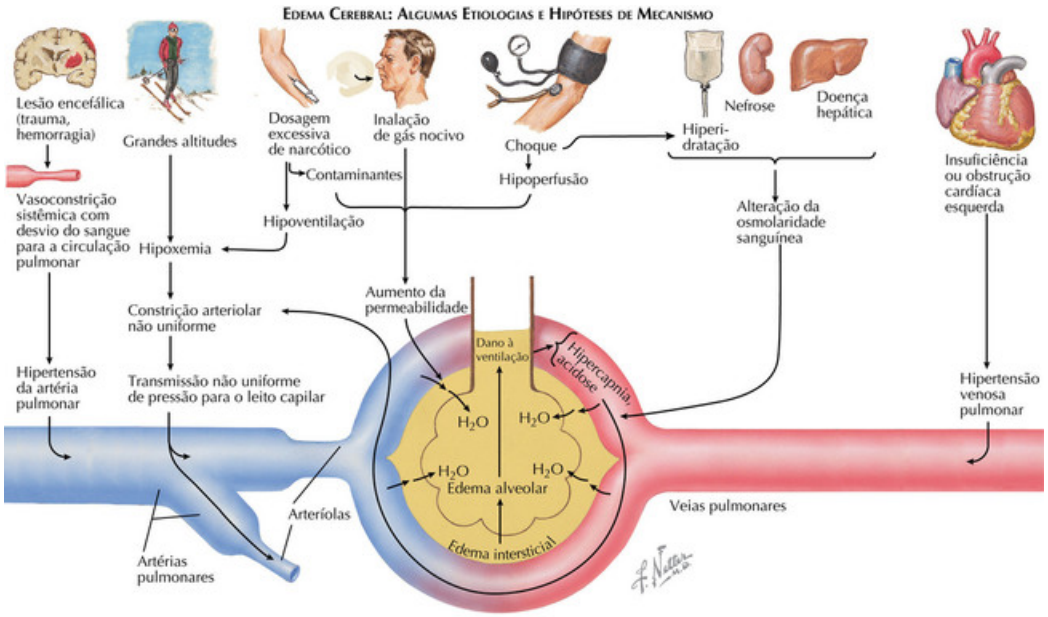


FIGURA 4-128

Causas clínicas específicas de edema pulmonar não cardiogênico

O edema pulmonar das grandes altitudes ocorre em indivíduos que atingem altitudes de 3.000m (aproximadamente, 9.000 pés) acima do nível do mar, mesmo que estejam fisicamente condicionados. As evidências atuais sugerem que alguns indivíduos apresentam uma vasoconstrição pulmonar acentuada em resposta à hipoxemia, talvez pela produção deficiente de óxido nítrico ou pelas exageradas respostas simpáticas, que causam altas pressões da artéria pulmonar, provocando ruptura dos capilares pulmonares. Isso pode ser fatal, a menos que prontamente tratado com oxigênio suplementar e rápida descida para menores altitudes.

O edema pulmonar neurogênico pode ocorrer no intervalo de minutos a horas em pacientes com lesão aguda do sistema nervoso central, geralmente na forma de convulsões, hemorragia intracerebral ou subaracnóidea, ou ainda trauma de cabeça. A fisiopatologia exata é desconhecida, mas pode envolver o aumento abrupto da venoconstrição pulmonar por estimulação simpática, com elevações subsequentes das pressões hidrostáticas capilares, lesão da microvasculatura pulmonar ou ambos. Com tratamento de suporte e manejo da lesão neurológica subjacente, o edema geralmente desaparece em 48 a 72 horas.

A ingestão de certos medicamentos pode causar edema pulmonar, incluindo opiáceos (heroína e metadona), agonistas-beta orais e intravenosos utilizados para o manejo do trabalho de parto pré-termo e salicilatos. Mais uma vez, o mecanismo exato não está completamente compreendido, mas pode envolver uma combinação de aumento das pressões do capilar pulmonar e alteração da permeabilidade vascular. O edema pulmonar por dosagem excessiva de salicilatos pode ser exacerbado pelo tratamento padrão, com uso de reanimação por volume e alcalinização com bicarbonato de sódio intravenoso.

Avaliação de pacientes com edema pulmonar

Pacientes com edema pulmonar se apresentam com início agudo de dispneia, taquipneia e hipoxemia, com estudos radiográficos demonstrando infiltrados alveolares bilaterais e aumento das marcas intersticiais. A história e o contexto clínico sugerem, via de regra, a causa do edema pulmonar. Sintomas consistentes com síndrome coronariana aguda apontam, fortemente, para edema cardiogênico, apesar de o edema pulmonar na presença de pneumonia, abdome agudo ou aspiração apontar para LPA. Pacientes com convulsões ou hemorragia intracerebral podem apresentar um edema pulmonar neurogênico, mas também aspiração gástrica em períodos de alteração da consciência. Em geral, pacientes cardiopatas mais idosos correm risco para síndromes de sepse. Assim, apesar de a história clínica ser essencial, nem sempre é definitiva para

determinar se o edema é cardiogênico, não cardiogênico ou uma combinação de ambos.

O exame físico pode sugerir uma doença cardíaca, mas é difícil auscultar os achados de um galope S3 ou de sopros por distúrbios valvulares no barulhento setor de emergência ou no ambiente de uma unidade de tratamento intensivo. Os achados do exame pulmonar com estertores inspiratórios são similares em ambas as formas de edema pulmonar. O edema periférico não é específico para doença cardíaca. Obviamente, estudos auxiliares são importantes. O eletrocardiograma pode demonstrar evidências de isquemia. Os testes laboratoriais avaliam evidências de infecção, pancreatite ou ingestão de drogas. Os níveis plasmáticos do peptídio natriurético cerebral (BNP) estão elevados quando as câmaras cardíacas estão distendidas pela insuficiência cardíaca congestiva ou a sobrecarga de volume. Baixos níveis de BNP (< 100pg/mL) indicam uma causa não cardiogênica de edema pulmonar. Altos níveis (> 500pg/mL) sugerem uma causa cardíaca, mas níveis intermediários geralmente não são úteis. Estimativas hemodinâmicas diretas das pressões do átrio esquerdo são possíveis com a colocação de um cateter de artéria pulmonar, mas esse é um procedimento invasivo com complicações conhecidas. O uso desses cateteres não está associado a melhores resultados.

Imagens do tórax com radiografias simples e imagens de tomografia computadorizada sugerem edema cardiogênico na presença de derrames pleurais, aumento da silhueta cardíaca, ampliação das estruturas vasculares centrais, linhas septais e compressão peribrônquica. Ausência dessas características, com infiltrados periféricos e salteados, sugere edema não cardiogênico. A ecocardiografia cardíaca transtorácica no leito pode ser um modo rápido e não invasivo de se avaliar um dano da função sistólica ou da doença valvular, mas é menos sensível para a disfunção diastólica.

A abordagem sistemática para o edema pulmonar utiliza história, exame físico, avaliação laboratorial e imagens. A ecocardiografia e, se necessário, o monitoramento hemodinâmico invasivo são empregados nos pacientes em que a causa do edema ainda não foi determinada.

Fisiopatologia do acúmulo de líquido pleural

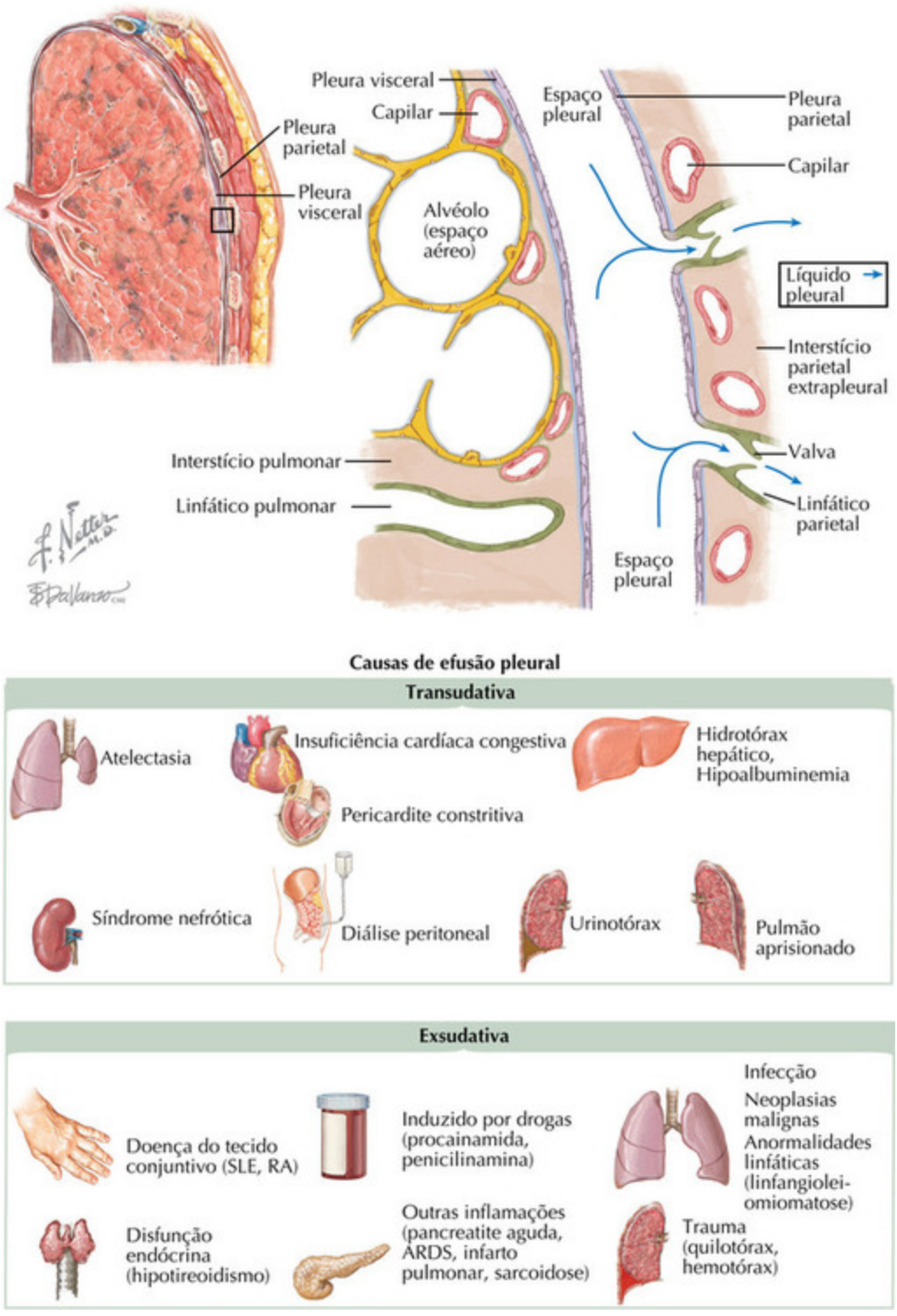


FIGURA 4-129

O espaço pleural é um espaço virtual entre as pleuras visceral e parietal. Normalmente, ele contém de 7 a 16mL de líquido hipotônico, o qual age na

lubrificação das membranas para permitir a fricção de duas superfícies pleurais durante a respiração. Um número elevado de doenças pode resultar em acúmulo anormal de líquido no espaço pleural.

O movimento das proteínas do líquido e do plasma através das membranas biológicas segue a lei revisada de Starling, que descreve o fluxo de água (Jv) entre dois compartimentos:

$$Jv = Kf[(PH1 - PH2) - \sigma(\pi 1 - \pi 2)]$$

onde Kf é o coeficiente de filtração, PH é a pressão hidráulica, π é a pressão coloidosmótica e σ é o coeficiente de reflexão do soluto da membrana.

Com base, principalmente, em estudos em animais, o líquido pleural é filtrado no nível parietal dos capilares sistêmicos para o espaço pleural. Alguma contribuição da filtração visceral também pode estar presente. O líquido pleural drena, primariamente, via vasos linfáticos parietais pleurais. A drenagem de líquido pode aumentar significativamente, a fim de manter o volume de líquido pleural constante, próximo de 100mL/d em humanos. Entretanto, quando a formação excede a drenagem, ocorre acúmulo de líquido. A radiografia de tórax pode identificar um mínimo de 50mL de líquido pleural acumulado quando uma projeção lateral é examinada, quantidade revelada pela atenuação do ângulo costofrênico posterior. Em geral, pelo menos 200mL de líquido são necessários para se detectar a atenuação dos ângulos costofrênicos laterais na projeção posteroanterior. A ultrassonografia de tórax pode detectar, no mínimo, 5mL de líquido, enquanto a tomografia é ainda mais sensível.

Tipicamente, os quatro mecanismos principais que resultam na formação excessiva de líquido pleural são: pressão hidrostática elevada (PH), pressão oncótica reduzida (π), drenagem linfática reduzida por obstrução mecânica ou aumento de extravasamento (Kf) através de membranas pleurais inflamadas. Os primeiros dois mecanismos resultam em um líquido classificado como transudato, e os dois últimos, em um líquido classificado como exsudato. Transudatos e exsudatos são definidos pela razão dos níveis

líquido-soro de proteína e lactato desidrogenase (LDH), com exsudato definido por uma razão de proteína acima de 0,50 ou razão de LDH (em comparação com o limite máximo de LDH no soro) superior a 0,67.

Enquanto transudatos implicam nma pleura normal e podem ser diagnosticados com base em outras características clínicas, os exsudatos normalmente demandam mais testes. Os exames com o líquido costumam incluir aspecto, cor, odor, contagem de células, microbiológico, citologia e testes bioquímicos (p. ex., pH, glicose, amilase e triglicerídeos). Em alguns casos, uma biópsia de pleura pode ser necessária para o diagnóstico da causa de uma efusão pleural exsudativa.

OceanofPDF.com

Efusão pleural na doença cardíaca

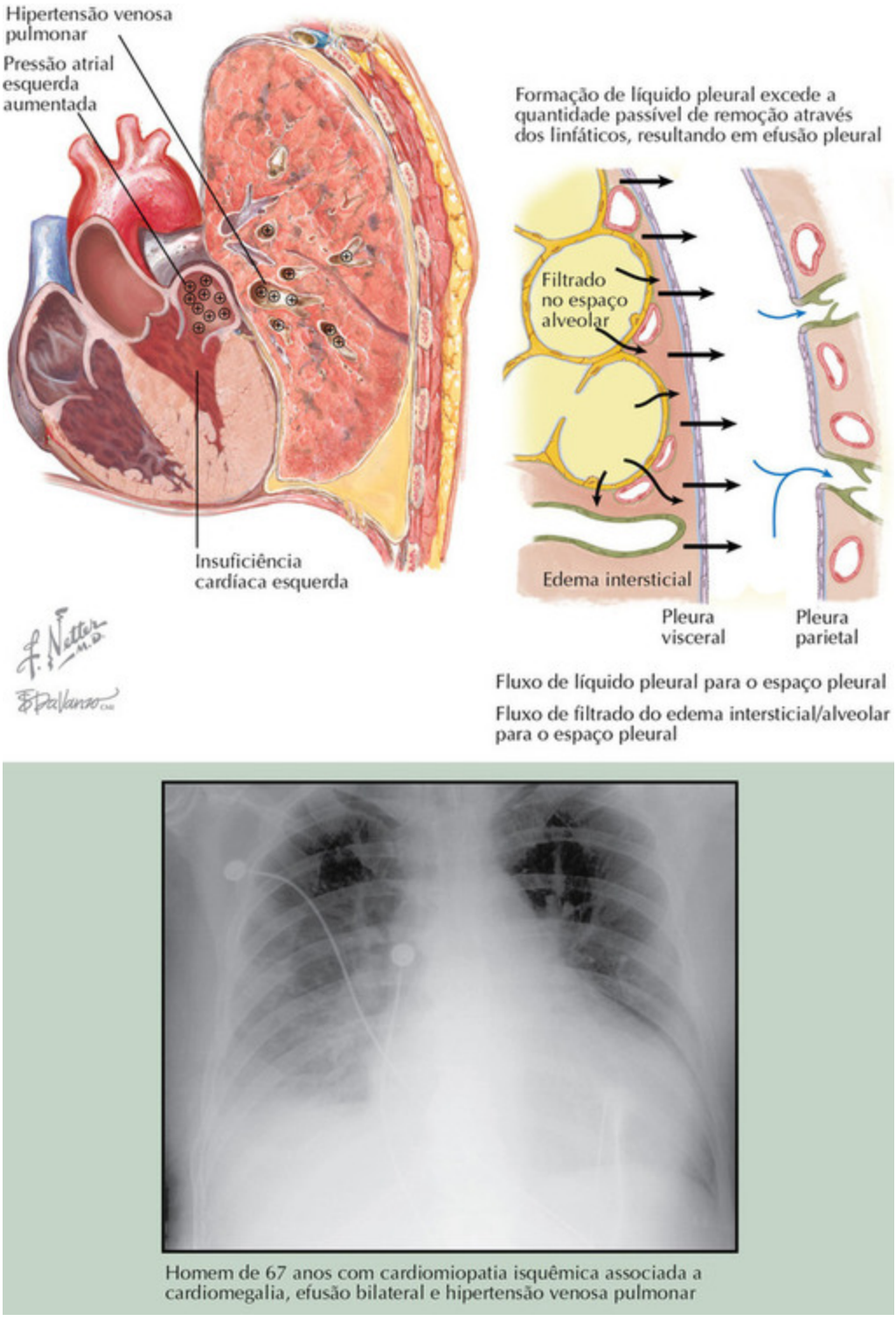


FIGURA 4-130

Efusões pleurais ocorrem comumente em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC). As efusões são uma sequela da hipertensão

venosa pulmonar, e não o resultado da hipertensão venosa sistêmica isoladamente, a não ser que esteja associada a um líquido ascítico com movimentação transdiafragmática para o espaço pleural. Com insuficiência cardíaca esquerda sistólica ou diastólica, a pressão venosa pulmonar aumenta, causando movimento de líquido para o interstício pulmonar; o gradiente de pressão intersticial-pleural aumentado promove o movimento do líquido entre as células mesoteliais e o espaço pleural. Se a formação de líquido pleural exceder a remoção através dos linfáticos da pleura parietal, desenvolve-se uma efusão pleural.

A efusão pleural da doença cardíaca também pode ser causada por pericardite constritiva, a qual é definida pelo espessamento fibroso marcante do pericárdio causando compressão cardíaca crônica. As causas da pericardite constritiva incluem tuberculose, cirurgia cardíaca, doença do tecido conjuntivo, radioterapia, neoplasias malignas e outras infecções (inclusive as virais). A pericardite constritiva resulta em preenchimento diastólico ventricular muito limitado. As pressões diastólicas ventriculares e a pressão média atrial aumentam para níveis virtualmente iguais.

Pacientes com ICC apresentam as manifestações típicas de ortopneia, dispneia noturna paroxística e dispneia em exercício. Radiografias torácicas exibem evidências de hipertensão venosa pulmonar, líquido pulmonar extravascular e efusão pleural bilateral com a efusão direita tipicamente maior. Efusão pleural unilateral esquerda nos pacientes com doença cardíaca deve sugerir um diagnóstico alternativo.

A pericardite constritiva é mais comum entre os homens cujas queixas principais incluem fadiga, dispneia, ganho de peso, desconforto abdominal e edema periférico. Os achados físicos comuns são taquicardia sinusal, hipofonia e veias cervicais proeminentes que não se reduzem com a inspiração (sinal de Kussmaul). As radiografias torácicas exibem efusão bilateral com tamanho cardíaco normal. Em contraste com ICC, a pericardite constritiva resulta em ascite antes do aparecimento de edema periférico. Observa-se pulsação paradoxal na maioria dos pacientes. O diagnóstico é confirmado pelo cateterismo cardíaco dos lados direito e esquerdo demonstrando equalização das pressões diastólicas.

A efusão pleural na ICC é o transudato clássico. Em geral, a contagem total de células nucleadas é inferior a 500/μL, com predomínio de linfócitos e células mesoteliais. Tipicamente, o pH varia de 7,45 a 7,55, e a

concentração de glicose é semelhante à do soro. Entretanto, é importante notar que uma terapia com diuréticos pode elevar a proporção tanto de proteína quanto de lactato desidrogenase para os níveis de exsudato em aproximadamente 10% dos pacientes. O uso do gradiente de albumina do soro – líquido pleural (soro menos líquido pleural) – ajuda a determinar se a efusão é causada exclusivamente por CC. Se o gradiente de albumina for ≥ 1,2g/dL, é altamente provável que a efusão seja um transudato.

Os achados no líquido pleural de pacientes com pericardite constritiva são semelhantes àqueles de ICC, mas podem ser exsudativos com constrição efusiva derivada da pericardite inflamatória.

A conduta relativa aos pacientes com ICC deve ser direcionada à redução da hipertensão venosa pulmonar com diuréticos, redução da pós-carga, digitálicos e restrição de sal. O tratamento de pacientes com pericardite constritiva inclui pericardiectomia.

Pulmão não expansível

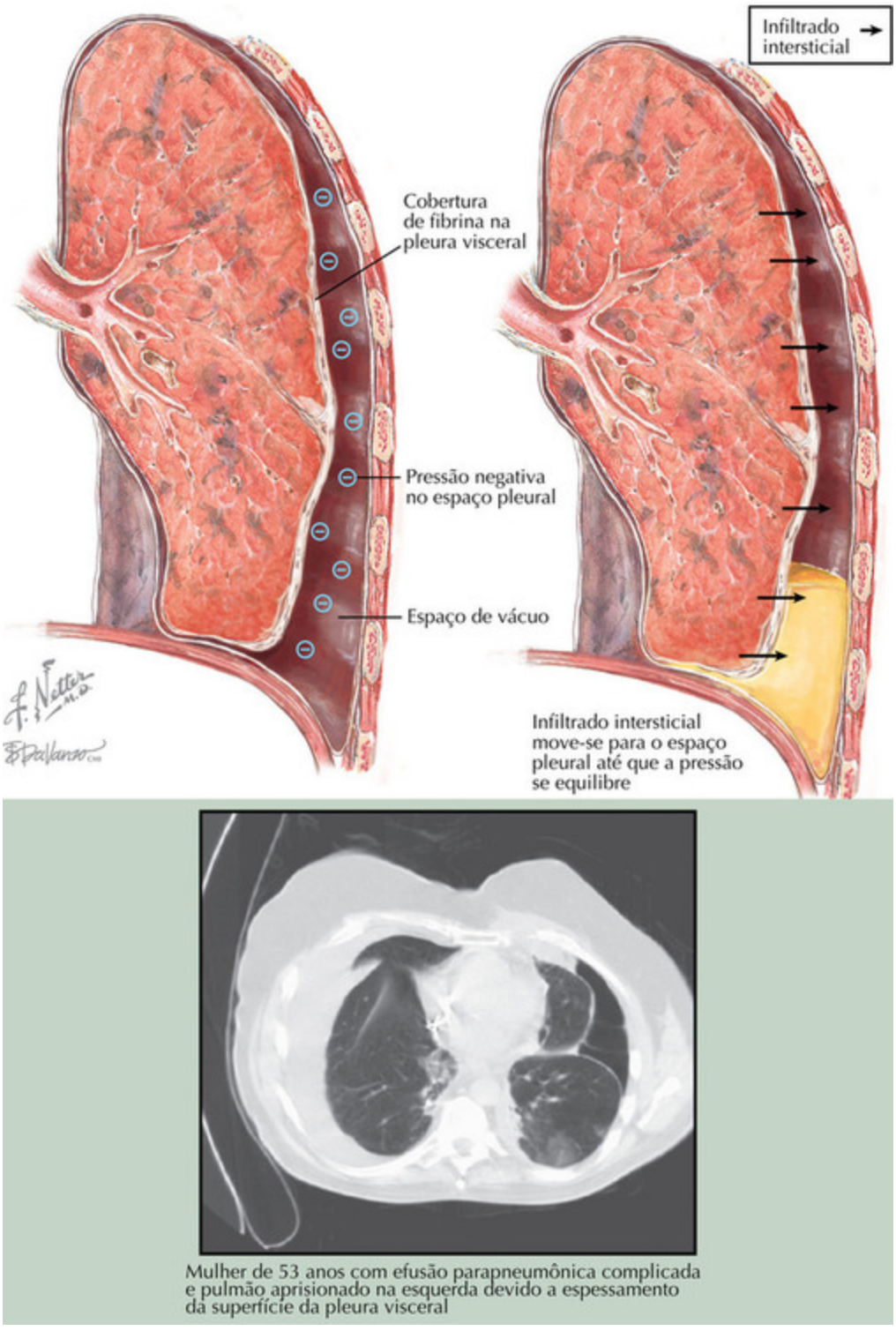


FIGURA 4-131

Um pulmão não expansível pode ser resultado de uma restrição pleural visceral, uma lesão endobrônquica ou uma atelectasia crônica. As causas

mais comuns de restrição pleural visceral são neoplasias malignas e infecções; outras incluem pleurisia, como na doença reumatoide, e cirurgia de desvio por enxerto de artéria coronariana (CABG).

Há duas fases distintas do pulmão não expansível causado por restrição pleural visceral: (1) a fase precoce, chamada *encarceramento pulmonar*, e (2) a fase tardia, chamada *pulmão encarcerado*. O encarceramento pulmonar causado por neoplasias malignas é associado a dois mecanismos fisiopatológicos de formação de líquido pleural: (1) envolvimento maligno da pleura, promovendo rompimento de capilares e drenagem linfática pleural reduzida, e (2) restrição pleural visceral, causada pela compressão tumoral, resultando em desbalanço hidrostático. Um pulmão encarcerado resultante de uma infecção remota resulta na formação de líquido pleural apenas no pulmão não expansível e forças hidrostáticas.

Pacientes com um pulmão encarcerado podem apresentar tanto uma dispneia de exercício se a extensão do pulmão não expansível for grande quanto uma efusão discreta e persistente, descoberta em uma radiografia torácica de rotina, no caso em que a restrição pleural for pequena. Quando a porção da pleura for restrita e o pulmão adjacente não puder ocupar o espaço resultante, o líquido preenche o espaço com vácuo conforme o gradiente de pressão.

Uma toracocentese terapêutica causará rápida e significativa redução na pressão pleural, que pode ser documentada por manômetro, resultando em uma dor torácica anterior sem alívio da dispneia. O diagnóstico de pulmão encarcerado pode ser mais fundamentado, permitindo a entrada de ar por uma válvula aberta para o espaço pleural e gerando a rápida cessação da dor torácica. Tomografia computadorizada (CT) de tórax confirmará um “contorno pleural visceral”, o qual possui tipicamente menos de 3mm de espessura e não é facilmente detectado quando não está circundado por ar. A característica do líquido pleural será determinada pelo estágio do pulmão não expansível. Com uma efusão parapneumônica causando o encarceramento pulmonar, o líquido será exsudativo pelo critério de proteína e lactato desidrogenase com predomínio de neutrófilos. Quando o processo inflamatório ou infeccioso for resolvido, a única causa da efusão será um desbalanço das pressões hidrostáticas e, portanto, será um transudato. Entretanto, como o encarceramento pulmonar e o pulmão encarcerado representam um *continuum* de uma mesma moléstia, o

momento da toracocentese é crítico para revelar quando o líquido é exsudativo (precoce) ou transudativo (tardio). Embora a maioria dos pacientes com encarceramento pulmonar inflamatório evolua ara resolução, outros desenvolvem um contorno pleural e um pulmão encarcerado. Em consequência, a efusão pleural clássica de um pulmão encarcerado é um transudato seroso com um baixo número de células mononucleares.

Em um paciente assintomático com um pulmão encarcerado pequeno, basta a manutenção. Com um pulmão encarcerado extenso e sintomático e com fisiologia restritiva, a causa de base deve ser examinada por tomografia computadorizada. Se o pulmão subjacente estiver normal, pode-se recomendar a retirada de córtex nas condições apropriadas.

Efusão parapneumônica

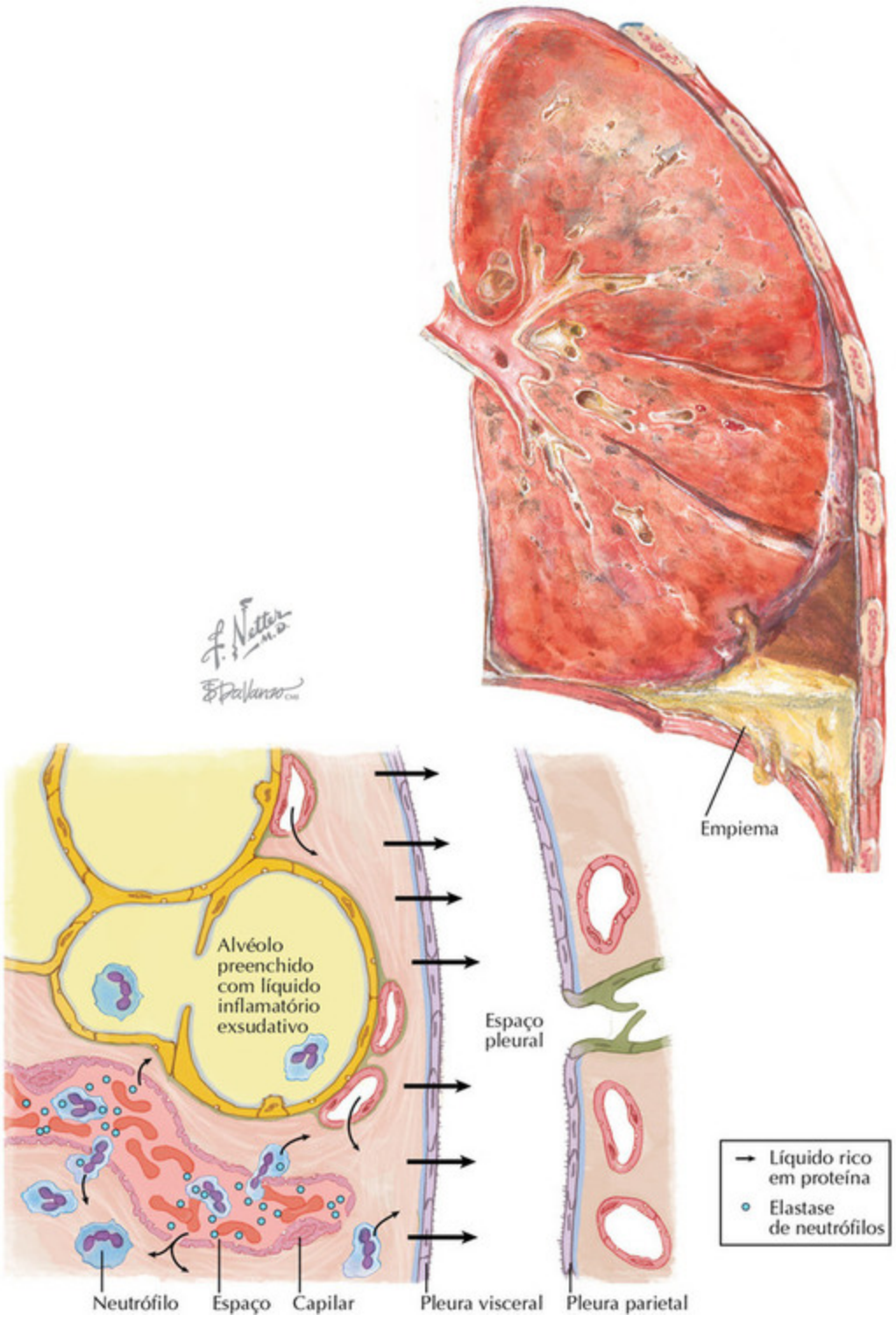


FIGURA 4-132

Efusão parapneumônica é definida como um líquido pleural que se desenvolve a partir de uma pneumonia. Efusões parapneumônicas são as

causas mais comuns de uma efusão exsudativa. A seguir, traz-se uma classificação clínica prática da efusão parapneumônica: (1) uma efusão parapneumônica descomplicada se resolve com antibioticoterapia apenas, sem sequelas para o espaço pleural; (2) uma efusão parapneumônica complicada requer drenagem do espaço pleural para resolver a sepse pleural e prevenir a progressão para empiema; e (3) empiema é o estágio final de uma efusão parapneumônica. Empiema é definido pela sua aparência, a qual é opaca, amarelo-esbranquiçada, viscosa (pus), gerada pela coagulação de proteínas, debris celulares e deposição de fibrina.

Um empiema desenvolve-se primariamente por causa do encaminhamento tardio do paciente e, com menos frequência, devido a uma conduta clínica inadequada. O tratamento precoce com antibióticos previne a progressão da pneumonia, o desenvolvimento de uma efusão parapneumônica e a progressão para um empiema. Os fatores de risco para um empiema incluem idade avançada, debilidade, gênero masculino, pneumonia que requeira hospitalização e comorbidades (p. ex., bronquiectasia, doença pulmonar obstrutiva crônica, artrite reumatoide, alcoolismo, diabetes, doença do refluxo gastroesofágico).

A análise do líquido pleural permite ao clínico estadiar a efusão parapneumônica e guiar a conduta inicial, sendo que efusões complicadas tendem a ser mais opacas, com pH inferior a 7,20, glicose inferior a 40mg/dL, lactato desidrogenase (LDH) superior a 1.000 U/L e neutrófilos acima de 25.000 células por microlitro. Um tratamento com antibiótico adequado e precoce previne o desenvolvimento de efusões parapneumônicas, bem como sua progressão. Efusão parapneumônica é uma das poucas situações clínicas em que uma toracocentese diagnóstica deve ser realizada o mais rapidamente possível. Deve-se intensificar o tratamento a tempo caso a efusão parapneumônica progrida para uma sepse pleural. A drenagem precoce do espaço pleural com um cateter de baixo calibre promovendo expansão do pulmão previne o desenvolvimento de uma efusão parapneumônica complicada e de empiema na maioria dos pacientes. As características clínicas que sugerem a necessidade de drenagem cirúrgica incluem sintomas prolongados de pneumonia, ocorrência de comorbidades, falha na resposta à terapia e presença de micro-organismos anaeróbios. Os achados de uma radiografia torácica que sugerem necessidade de drenagem do espaço pleural incluem uma efusão

que ocupe mais de 50% de um hemitórax, uma lobulação ou um nível de ar-líquido. Septação, ou acúmulo notado na ultrassonografia, sugere a necessidade de drenagem do espaço; intensificação pleural significativa, espessamento pleural e sinal de pleura fendida com contraste na tomografia computadorizada apontam para a necessidade de drenagem do espaço pleural. A aspiração do pus é uma indicação clara para drenagem; entretanto, uma coloração Gram-positiva ou cultura, pH abaixo de 7,20, níveis de glicose abaixo de 40mg/dL ou níveis de LDH acima de 1.000UI/L são indicativos da necessidade de drenagem do espaço pleural. Se uma sepse pleural persistir, uma toracoscopia assistida por vídeo normalmente é bem-sucedida na resolução da infecção e na promoção de expansão pulmonar.

Efusão pleural nas neoplasias malignas

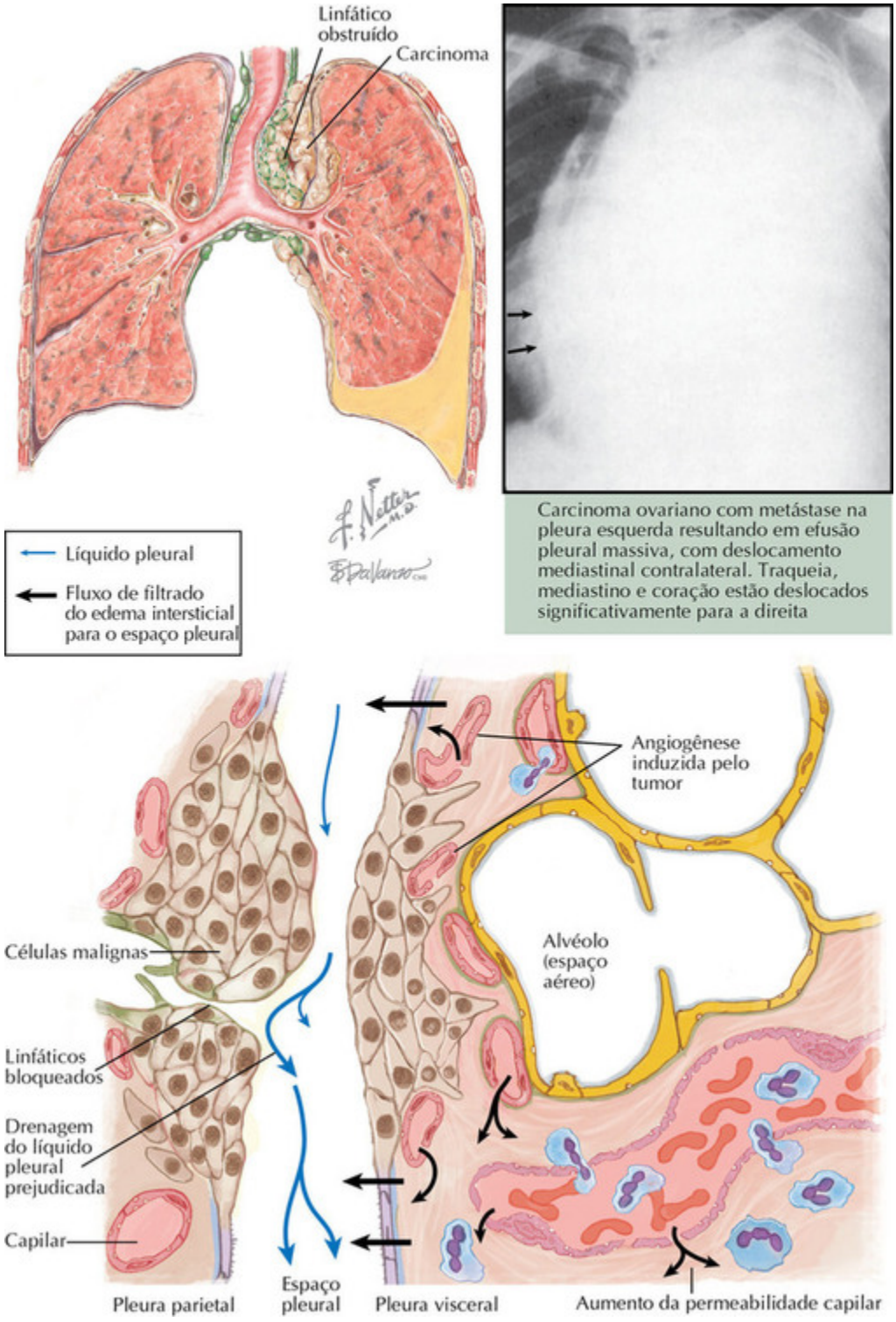


FIGURA 4-133

O diagnóstico de uma efusão pleural maligna é estabelecido quando as células malignas são identificadas no líquido pleural ou no tecido pleural.

Entretanto, em cerca de 10% a 15% dos pacientes com neoplasia maligna conhecida e efusão pleural concomitante, as células malignas não podem ser identificadas; essas efusões são chamadas de e*fusões paramalignas*. As efusões paramalignas se desenvolvem por causa dos efeitos locais do tumor (obstrução linfática), efeitos sistêmicos do tumor (embolia pulmonar) e complicações da terapia (pleurite por radiação e efeitos da quimioterapia). Apesar de um carcinoma de qualquer órgão poder metastizar para a pleura, os cânceres de pulmão e o carcinoma mamário são responsáveis por aproximadamente 60% de todas as efusões pleurais malignas. Os carcinomas ovarianos e gástrico são o terceiro e o quarto cânceres principais que causam efusões malignas; linfomas somam 10% de todas as efusões pleurais malignas.

Drenagem linfática prejudicada, angiogênese induzida por tumor e aumento da permeabilidade capilar por citocinas vasoativas e quimiocinas contribuem para a patogênese de efusões malignas.

Com frequência, os pacientes com efusão pleural maligna apresentam dispneia com gravidade, dependendo do volume de líquido pleural e da doença de base pulmonar. Uma toracocentese terapêutica promove alívio temporário da dispneia na maioria dos pacientes.

Nos casos de câncer pulmonar, a efusão pleural é tipicamente ipsilateral à lesão primária. Nos casos de lesão primária não pulmonar, não há predileção ipsilateral e as efusões bilaterais são comuns. Quando a efusão pleural é massiva, ocupando o hemitórax por completo, há um deslocamento contralateral do mediastino, e a neoplasia maligna é a causa em aproximadamente 70% dos pacientes. Quando ocorre opacificação completa, com ausência de deslocamento contralateral, a situação sugere carcinoma do brônquio ipsilateral principal (a densidade na radiografia torácica representa um colapso pulmonar completo e uma efusão pleural menor); o exame para o diagnóstico inicial deve ser a broncoscopia com biópsia da lesão endobrônquica.

Uma efusão maligna pode parecer serosa, serossanguinolenta ou sanguinolenta. A contagem total de células nucleadas normalmente varia de 1.500 a 4.000/μL, e é composta por linfócitos, macrófagos e células mesoteliais. Essas efusões são compostas, predominantemente, por linfócitos (50%-75% das células nucleadas) em cerca de 50% dos pacientes. Os neutrófilos tendem a ser menos de 25% do total de células nucleadas. A

prevalência de uma eosinofilia no líquido pleural em efusões malignas varia de 8% a 12%, razão pela qual encontrar uma efusão pleural com eosinofilia (eosinófilos > que 10% do total de células nucleadas) não deve ser considerado um indicativo de doença benigna. A proteína do líquido pleural e os níveis de lactato desidrogenase apresentam os níveis de exsudato. O pH do líquido pleural é inferior a 7,3, e a glicose, inferior a 60mg/dL em aproximadamente 30% dos pacientes, na consulta inicial. Um pH baixo e o nível de glicose sugerem envolvimento significativo da pleura. Isso inibe a movimentação da glicose para o espaço pleural e o efluxo dos produtos finais do metabolismo de glicose, CO_2 e ácido lático, resultando em acidose do líquido pleural. Um pH baixo indica sobrevida reduzida e uma resposta mais baixa à pleurodese.

Os resultados dos testes diagnósticos de uma efusão pleural maligna estão diretamente correlacionados com a extensão da doença. A citologia do líquido pleural é mais sensível do que a biópsia pleural percutânea, devido ao fato de a última se tratar de um procedimento de coleta às cegas. A toracoscopia realizada por um operador experiente irá diagnosticar mais de 95% das efusões pleurais malignas. O diagnóstico de uma efusão pleural maligna indica um prognóstico ruim e, nos casos de carcinomas gástrico e pulmonar, a sobrevida, em geral, é de poucos meses.

Nos casos de câncer mamário e linfoma, a resposta à quimioterapia pode resultar em sobrevida mais longa. Em pacientes que não respondem à quimioterapia, aliviar a respiração controlando a efusão pleural maligna melhora substancialmente a qualidade de vida. Se o pulmão for expansível, a pleurodese com talco é uma boa opção. Com um pulmão não expansível, o posicionamento de um cateter fixo para os pacientes não internados realizarem a drenagem em casa pode atenuar a dificuldade respiratória do doente.

Quilotórax

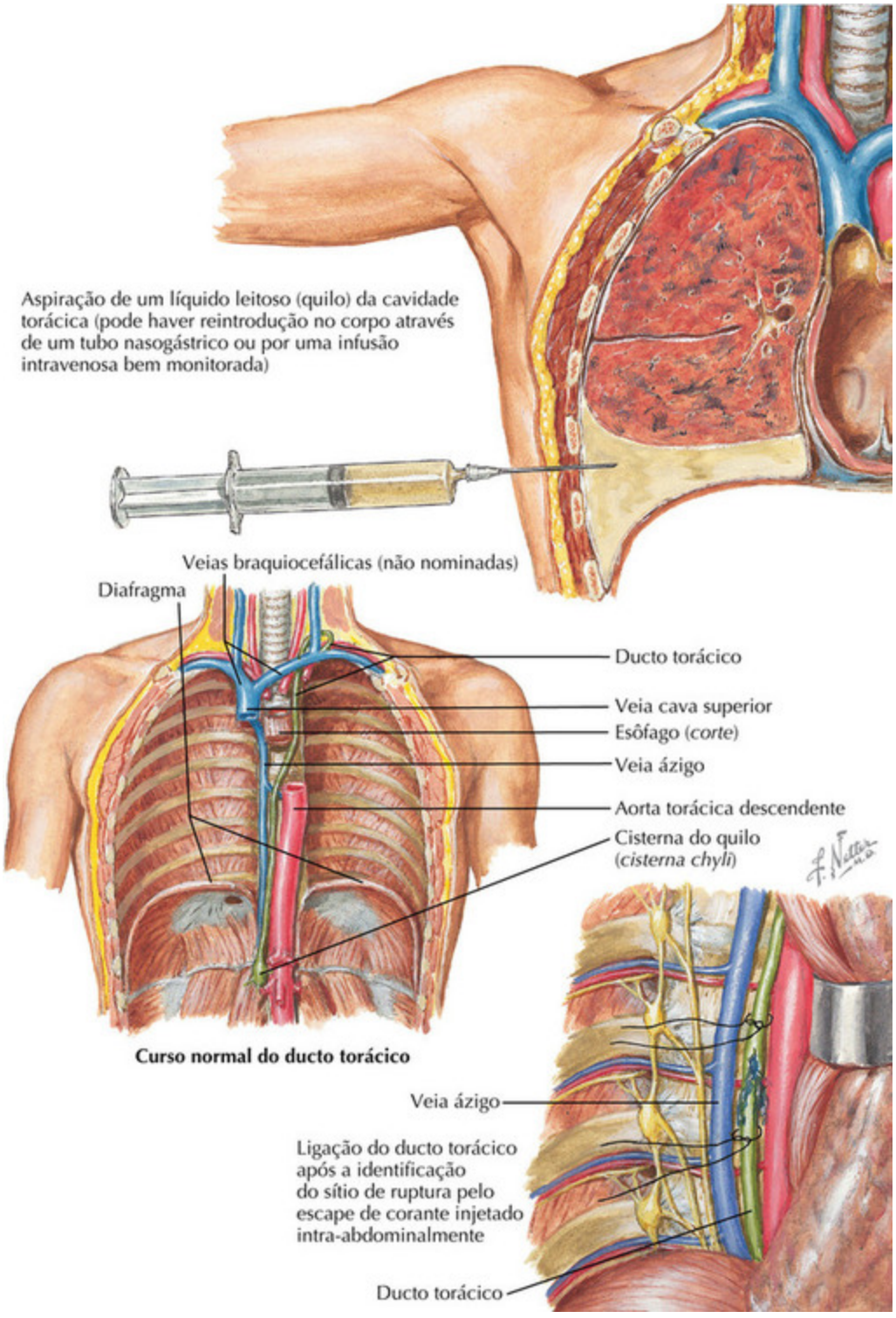


FIGURA 4-134

O quilotórax é definido como o acúmulo de linfa no espaço pleural resultante da ruptura do ducto torácico ou de um de seus maiores ramos.

Diariamente, um total de 1.500 a 2.500mL de linfa drena para o sistema venoso a partir do ducto torácico, dependendo da quantidade de gordura na dieta. A formação de quilomícrons ocorre a partir de triglicerídeos de cadeia longa na gordura da dieta que são transportados para a cisterna do quilo (*cisterna chyli*), situada na superfície anterior da segunda vértebra lombar, à direita e posterior à aorta. Embora existam muitas variações no curso do ducto torácico, a via comum é através do hiato aórtico do diafragma para o mediastino posterior. Em geral, o ducto torácico atravessa do lado direito da coluna vertebral para o esquerdo, entre as sétima e quinta vértebras torácicas, conforme ascende posterior ao arco aórtico, alcançando a junção das veias jugular e subclávia.

Há inúmeras causas para o quilotórax, porém as mais comuns são trauma cirúrgico e neoplasias. Procedimentos cirúrgicos que foram associados a quilotórax incluem ressecção esofágica, desvio por enxerto de artéria coronariana e dissecação radical de pescoço. O quilotórax tem sido associado a trauma não cirúrgico, como uma hiperextensão súbita da coluna vertebral, lesão por cinto de segurança, tosse paroxística severa e até mesmo alongamento. O Linfoma não Hodgkin é o processo maligno mais comumente associado ao quilotórax. Outras causas de quilotórax incluem linfangioleiomiomatose, tuberculose, sarcoidose e esclerose tuberosa. Ascite quilosa de processos malignos abdominais, cirrose ou insuficiência cardíaca direita severa podem resultar em quilotórax após movimento ou líquido ascítico transdiafragmático no tórax.

Os sintomas associados a quilotórax são relacionados com o volume de líquido pleural e ao estado de base do pulmão. Assim, o sintoma mais comum é dispneia, a qual tende a ser de começo abrupto. Na análise do líquido pleural de um paciente sem jejum, a consistência parecerá leitosa; o líquido poderá parecer seroso se o paciente estiver em jejum por, pelo menos, 12 horas ou se houver trauma com sangramento envolvido. O quilo apresenta uma quantidade variável de proteína, normalmente entre 2,2 e 6g/dL e é predominantemente composto por linfócitos (normalmente > 80% das células nucleadas). O quilotórax é um exsudato com proteína discordante e com nível de desidrogenase láctica no nível de transudato. O quilotórax apresenta uma concentração de triglicerídeos elevada, tipicamente superior a 110mg/dL. Se o nível for inferior a 50mg/dL em um

paciente que não estiver em jejum, o quilotórax pode ser excluído. Entretanto, o teste diagnóstico definitivo é a presença de quilomícrons.

A conduta é focada em manter a nutrição adequada e minimizar a produção de quilo. O tratamento da doença de base, como o linfoma, deve sempre ser a opção inicial de tratamento. Repetir a toracocentese ou a drenagem de tórax por tubo resulta na remoção de grande quantidade de proteína, gordura, vitaminas lipossolúveis, eletrólitos e linfócitos, promovendo redução na resposta imune e anormalidades metabólicas severas. No quilotórax traumático, a lesão no ducto torácico costuma fechar espontaneamente dentro de 10 a 14 dias, e o tratamento de manutenção é aconselhável. Pleurodese química tem sido bem-sucedida em pacientes que não são responsivos à terapia convencional. Outras medidas têm sido bem-sucedidas, inclusive embolização do ducto torácico e administração de somatostatina, como um octreotide. A ligação do ducto torácico é considerada um tratamento definitivo, porém, frequentemente, é complicada, do ponto de vista técnico, em alguns indivíduos.

Fraturas em costelas e no esterno

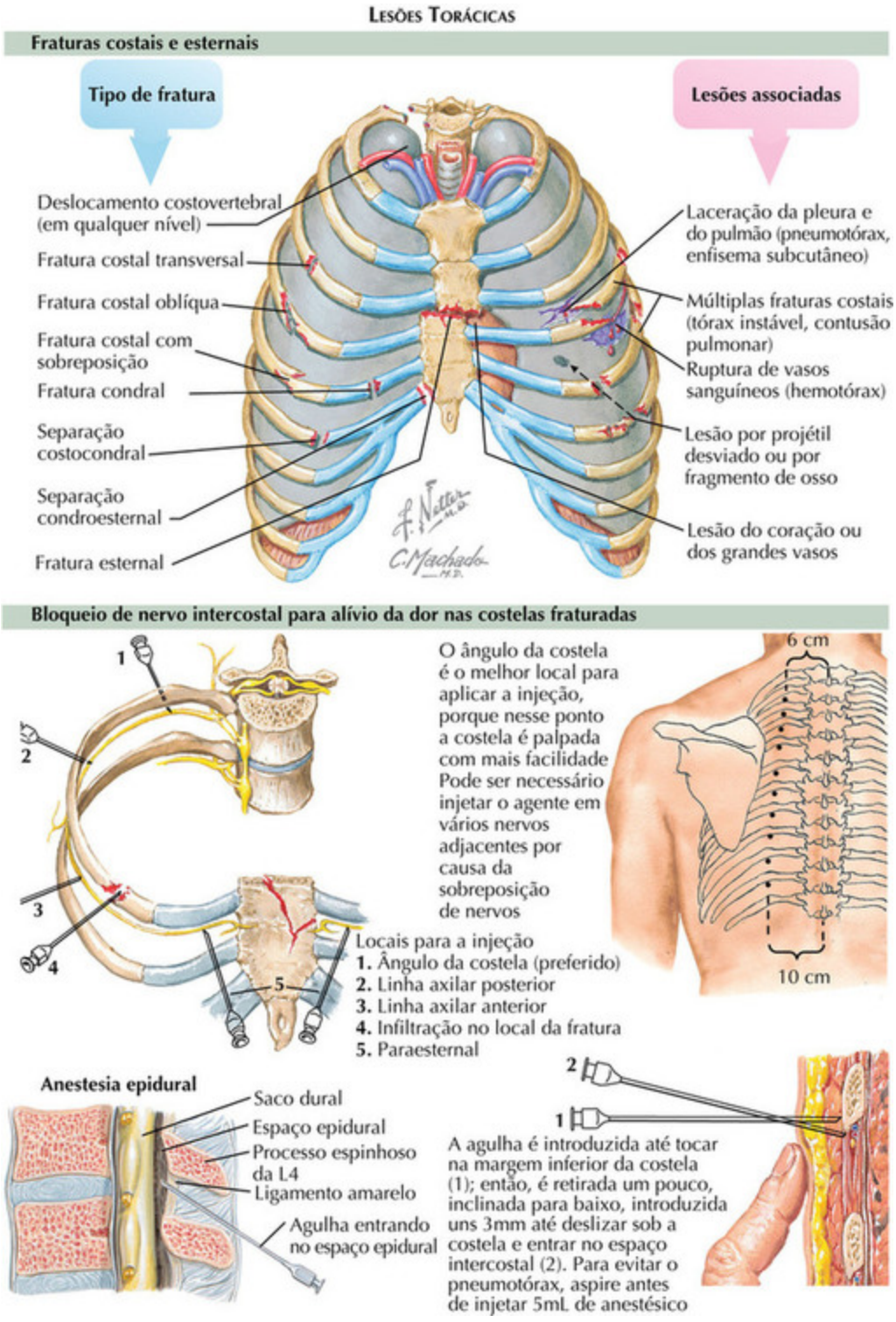


FIGURA 4-135

A lesão torácica é diretamente responsável por 25% das mortes por traumatismo e contribui para as demais causas de óbito com mais 25%. A

maior parte das mortes atribuídas diretamente a traumatismo de tórax ocorre no ambiente pré-hospitalar e resulta da ruptura dos grandes vasos, do coração ou da árvore traqueobronquial. Entre os que sobrevivem à lesão inicial, menos de 15% apresentam uma lesão que demanda intervenção cirúrgica. Embora, com frequência, a drenagem torácica seja o único procedimento necessário no início do tratamento de um traumatismo de tórax, as lesões que afetam a caixa torácica e os pulmões prolongam a hospitalização e podem ser a fonte de morbidade de longa duração e, às vezes, de morte.

A fratura de costelas geralmente resulta da aplicação de uma força direta contra a parede torácica. O padrão das fraturas das costelas é determinado principalmente pela direção das forças, bem como pela vulnerabilidade da cintura escapular. Enquanto o impacto frontal contra o volante do carro durante um acidente de automóvel geralmente produz fraturas na parte anterior das costelas superiores que podem estar associadas a separações costocondrais, o impacto lateral causa fraturas na parte lateral das costelas médias e inferiores. As fraturas localizadas nas partes lateral e posterior das 8ª, 9ª e 10ª costelas são indicadoras de lesão intraperitoneal concomitante, em especial do baço no lado esquerdo e do fígado no lado direito. As fraturas na parte posterior da 11ª ou da 12ª costela podem estar associadas a uma lesão renal no lado afetado.

O tipo de fratura varia de um simples comprometimento do córtex ósseo que pode ser difícil de identificar por meio das técnicas radiológicas até costelas fragmentadas que podem penetrar nas estruturas intratorácicas adjacentes. As fraturas podem ser transversais ou oblíquas, e os segmentos podem sobrepor-se ou se deslocar para dentro, rompendo a artéria intercostal adjacente ou rasgando a pleura e o pulmão subjacentes.

As lesões penetrantes, particularmente os ferimentos causados por projéteis de arma de fogo, podem fragmentar uma costela, e um ou mais fragmentos de osso ou do projétil ou o próprio projétil podem penetrar no pulmão. As costelas também podem desprender-se do esterno, onde se fixam por meio de pontes cartilaginosas, ou às vezes da coluna vertebral, pelo rompimento dos ligamentos. A separação costocondral ocorre na junção costela-cartilagem, e a separação condroesternal ocorre na junção cartilagem-esterno. O esterno também pode sofrer fraturas em qualquer um dos pontos de contato em sua extensão. A presença de fraturas esternais

pressupõe a aplicação de uma grande força contra o tórax anterior e, portanto, deve despertar preocupação, pois pode haver lesão no coração ou nos grandes vasos.

A suspeita clínica de fratura nas costelas ou no esterno ou de separação cartilaginosa geralmente é motivada pela presença de dor local intensa ou de crepitação durante a respiração. A dor é mais evidente na inspiração, por isso os pacientes tendem a hipoventilar quando há fraturas costais significativas. A radiografia anteroposterior (AP) do tórax geralmente confirma o diagnóstico de fratura de costelas, mas a radiografia de perfil é mais sensível para detectar as fraturas esternais. Às vezes, é necessário realizar projeções oblíquas das costelas para identificar fraturas costais isoladas. Quando há várias fraturas, as projeções AP e lateral do tórax são importantes para identificar as respectivas localização e extensão, bem como para excluir pneumotórax ou hemotórax secundários ou hematoma mediastinal causado pela lesão dos grandes vasos. As imagens por TC, geralmente obtidas por causa da preocupação despertada por um traumatismo torácico relevante, são muito melhores para mostrar as fraturas e as complicações associadas.

O tratamento dos pacientes com fraturas costais e esternais está fundamentalmente direcionado ao controle da dor. As consequências do controle inadequado da dor são respiração superficial e expectoração insuficiente que levam ao aparecimento de atelectasias, à retenção de secreções e, por fim, à pneumonia. Os pacientes idosos com várias fraturas costais são particularmente suscetíveis a essa situação que leva à pneumonia. Os pacientes com mais de 65 anos que têm mais de três costelas fraturadas ou qualquer paciente com mais de cinco costelas fraturadas devem ser hospitalizados para tratamento da dor e vigilância pulmonar. Na maioria dos centros de trauma, a anestesia epidural é utilizada preventivamente nos pacientes de alto risco.

No entanto, o bloqueio de nervos intercostais continua a ser um recurso auxiliar valioso no tratamento dos pacientes com dor resultante de fratura de costelas. No setor de emergência, esses bloqueios nervosos devem ser utilizados sem restrições nos pacientes de alto risco que estão aguardando a inserção de um cateter epidural e podem ser utilizados para complementar a ação de opiáceos intravenosos nos pacientes hospitalizados que têm várias fraturas. A técnica consiste na inserção de uma agulha embaixo da margem

inferior da costela e na injeção de um agente anestésico no espaço intercostal que contém o nervo. Normalmente, é necessário aplicar injeções em um ou dois interespaços acima e abaixo das fraturas para englobar os nervos sobrepostos. É preciso ter cuidado durante a realização dos bloqueios intercostais porque a pleura subjacente pode ser perfurada, provocando um pneumotórax, e, em raras ocasiões, uma artéria intercostal pode ser lesionada, produzindo um hemotórax. A injeção direta no local da fratura pode trazer benefício adicional. Os pacientes devem ser encorajados a tossir com frequência e a respirar profundamente com o auxílio de um espirômetro de incentivo (EI). O EI também é útil para avaliar a adesão do paciente e para otimizar o tratamento da dor.

Tórax instável e contusão pulmonar

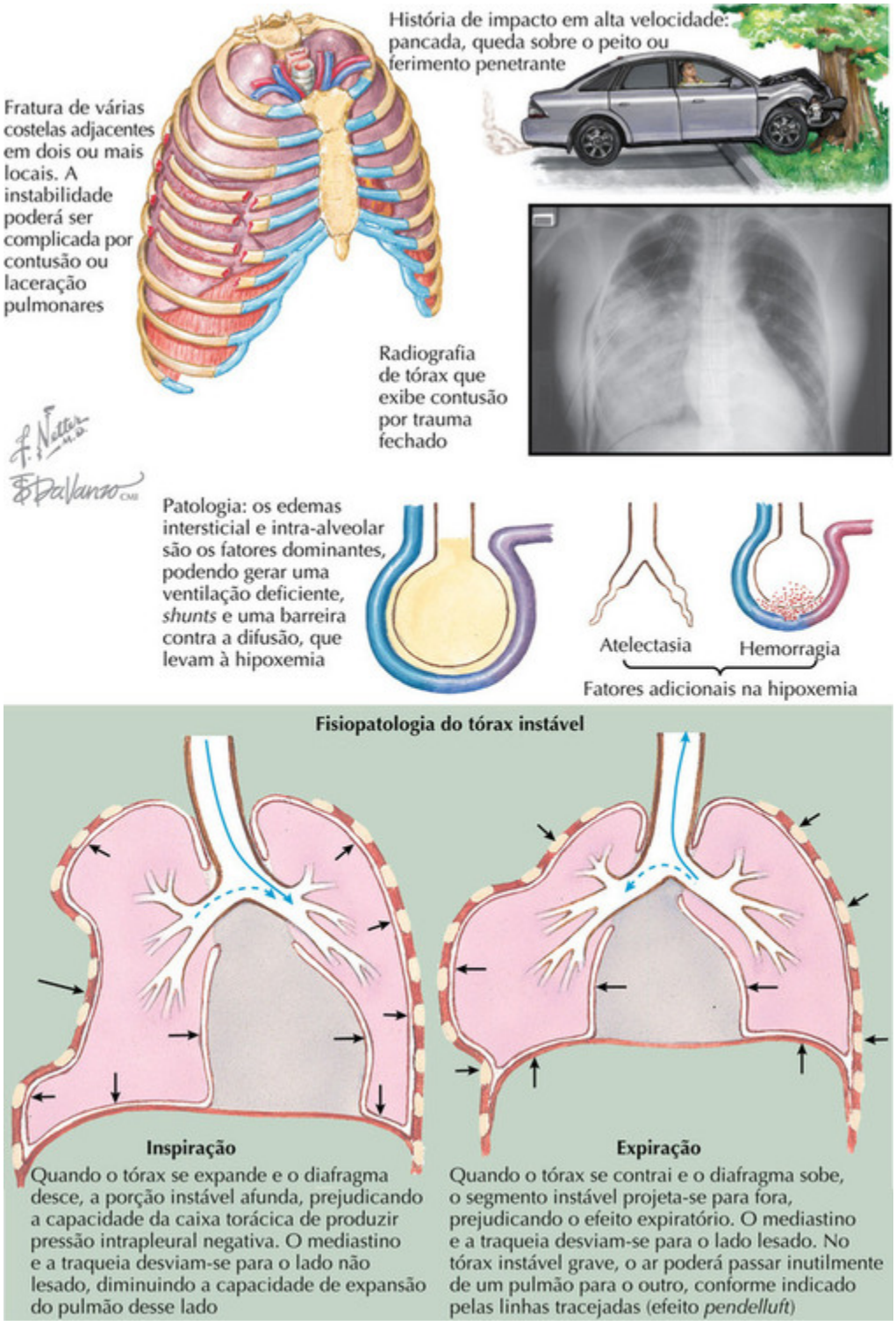


FIGURA 4-136

O termo *tórax instável* refere-se à instabilidade da parede torácica causada por várias fraturas costais ou por rupturas de cartilagens contíguas

que levam à perda da continuidade de uma parte da parede do tórax ósseo com o restante da caixa torácica. O tórax instável ocorre nos casos de traumatismo grave, geralmente depois de um acidente de automóvel ou de uma queda de mais de 6m. Se o impacto da batida atingir diretamente o esterno, como ocorre no choque do peito contra o volante do carro, o segmento instável será produzido por separações costocondrais bilaterais, e poderá haver uma fratura esternal associada. Contudo, por causa dos sistemas de proteção do tipo *air bag* dos automóveis, tornou-se comum a formação de segmentos instáveis na parte mediolateral da caixa torácica. Em ambos os locais, é evidente ao exame físico que a parte flutuante da parede torácica se move para dentro e para fora com a respiração, mas de maneira oposta ou paradoxal com relação à parede torácica intacta restante. Esse distúrbio da mecânica ventilatória torna o esforço respiratório ineficiente e, quando agravado pela diminuição do volume corrente por causa da dor, poderá produzir colapso pulmonar extenso com hipóxia, hipercapnia, tosse ineficaz e retenção das secreções. Embora os efeitos mecânicos de um segmento instável possam parecer impressionantes, a hipóxia associada está, frequentemente, exacerbada pela contusão pulmonar subjacente. Como consequência, além do controle da dor, o tratamento do tórax instável é guiado, em grande parte, pela magnitude da contusão pulmonar concomitante. Embora no passado tenha sido sugerida a estabilização cirúrgica da parede torácica para os casos de tórax instável agudo, ensaios randomizados mostraram que o uso dessa técnica não traz benefícios. Às vezes, um paciente com instabilidade persistente da parede do tórax causada pela não união de segmentos fraturados torna-se um candidato à fixação costal interna por meio de placas. Entre esses pacientes, estão aqueles com dor intensa e comprometimento respiratório, normalmente resultantes de várias fraturas costais gravemente deslocadas com sobreposição de fragmentos.

A fonte mais comum de disfunção pulmonar após um trauma de tórax é a lesão direta do pulmão (a contusão pulmonar). As contusões pulmonares produzem esequilíbrio na relação ventilação/perfusão (V/Q), que causa hipoxemia arterial. A força necessária para se produzir uma contusão pulmonar precisa ser muito intensa, por isso essa lesão é vista principalmente em acidentes de automóvel em alta velocidade, em queda de grandes alturas ou em ferimentos com projéteis em alta velocidade. A

fisiopatologia da contusão pulmonar é complexa; a alteração inicial é, em grande parte, reflexo do dano mecânico direto e do colapso alveolar acompanhados de hemorragia. No entanto, um componente tardio que resulta da resposta inflamatória à lesão é, com frequência, mais importante – os edemas intersticial e interalveolar secundários que produzem *shunting* e hipoxemia grave.

A fisiopatologia multifásica da contusão pulmonar reflete-se nos achados clínicos. Muitas vezes, a contusão é relativamente sutil nos raios X iniciais do tórax e os sintomas pulmonares são leves, mas normalmente a lesão se estende, e os sinais e sintomas progridem nas 12 a 48 horas seguintes. Os sintomas típicos incluem dispneia e dor torácica, e os sinais comuns são taquipneia, taquicardia, crepitação pulmonar e sinais variáveis de contusão torácica ou de fratura de costelas. Muitas vezes, a hipoxemia, documentada pela gasometria do sangue arterial, é desproporcional ao tamanho das opacidades observadas nos raios X de tórax. Como consequência, o reconhecimento imediato da contusão pulmonar é crucial para se evitar uma falência pulmonar súbita inesperada. A repetição periódica dos exames físicos, as radiografias de tórax e o monitoramento da saturação da Hb pelo oxigênio são importantes nos casos de alto risco, e a intubação endotraqueal deve ser considerada logo no início do tratamento dos pacientes que apresentam deterioração progressiva do quadro. O tratamento da contusão pulmonar é, em grande parte, de suporte, utilizando-se pressão positiva expiratória final para manter a oxigenação e evitando-se uma pressão excessiva nas vias aéreas com o uso de volumes correntes mais baixos. A menos que o quadro de contusão pulmonar seja complicado por uma pneumonia associada à ventilação mecânica, os efeitos fisiológicos dessa condição geralmente desaparecem em 5 a 7 dias. Por outro lado, nos pacientes com lesões multissistêmicas, a contusão pulmonar torna-se um fator de risco para o desenvolvimento da síndrome do desconforto respiratório do adulto.

Pneumotórax

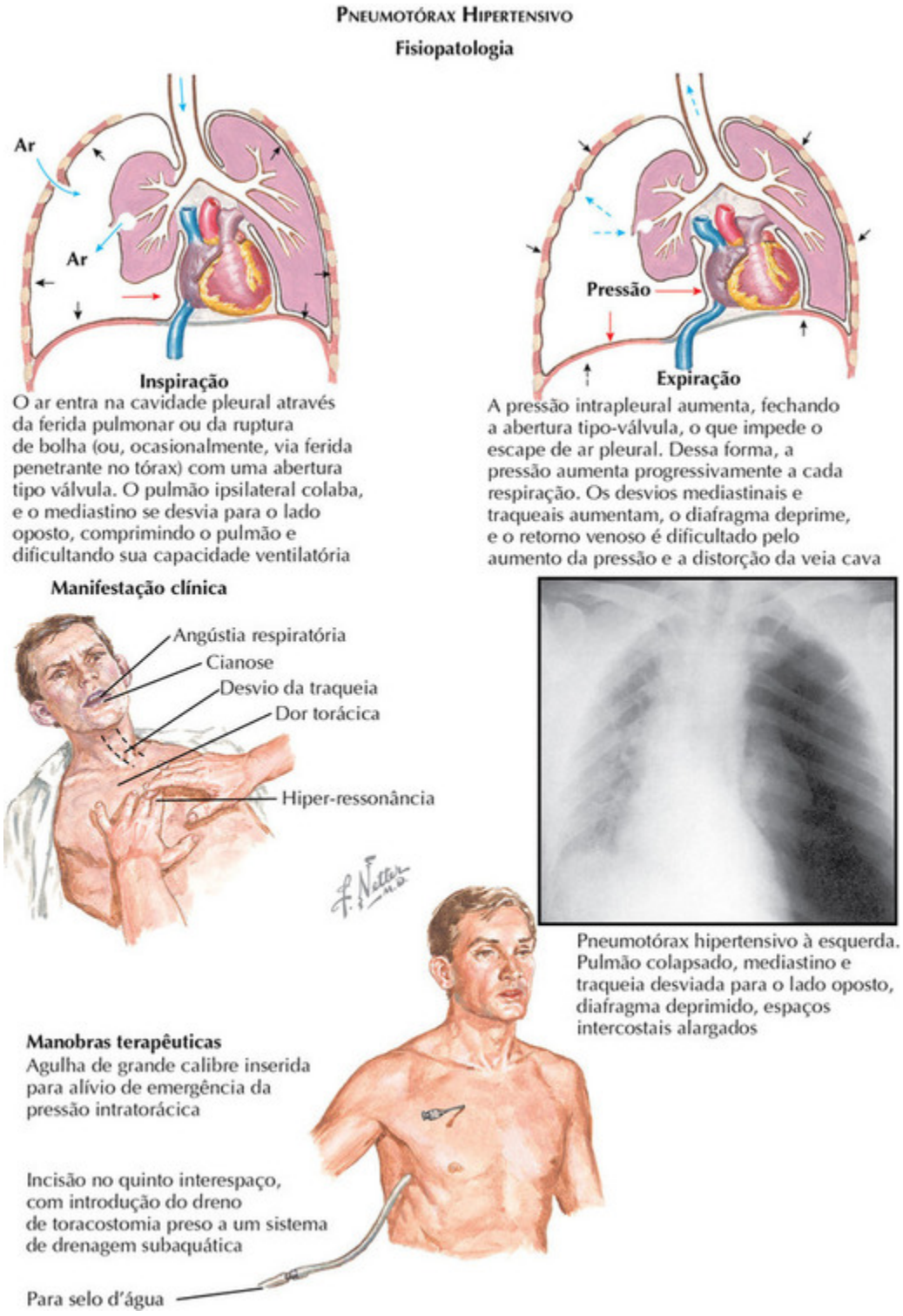


FIGURA 4-137

Pneumotórax é uma coleção de ar dentro do espaço pleural; após um trauma, o pneumotórax é mais comumente causado por uma fratura de

costela que rompe a pleura visceral do pulmão, permitindo que o ar escape durante a inspiração. Lesões penetrantes (como ferimentos por armas brancas ou ferimentos por projéteis de arma de fogo) também produzem pneumotórax pelo mesmo mecanismo. Nesses casos de trauma penetrante, 80% dos pacientes apresentarão sangue no espaço pleural. Em geral, o pneumotórax é identificado nas radiografias de tórax, embora possa ser observado também nas imagens de tomografia computadorizada do abdome ou tórax ou no exame ultrassonográfico do abdome após trauma (avaliação focal com sonografia para o trauma).

Outras causas de pneumotórax traumático incluem punção inadvertida do pulmão durante um acesso venoso central ou toracocentese. O pulmão também pode ser rompido por uma pressão aérea positiva excessiva durante a ventilação mecânica, o chamado *barotrauma*. Em geral, o pneumotórax espontâneo é causado pela ruptura de uma bolha que é precipitada pela tosse. A despeito da causa, quando a pressão pleural excede a pressão subatmosférica normal, o recuo elástico dos pulmões resulta em colapso parcial. Se o ar continua a fluir para o espaço pleural, o pulmão colaba por completo e não pode mais atuar na troca de oxigênio (O_2) e dióxido de carbono (CO_2). Tipicamente, ocorre uma válvula de mão única na superfície pulmonar, e o ar é forçado para o espaço pleural a cada respiração, o que aumenta progressivamente a pressão intrapleural e pode resultar em escape de ar para os tecidos subcutâneos, o que se manifesta como um edema difuso da região superior do dorso e uma crepitação palpável. Finalmente, se a pressão intrapleural continuar a aumentar, ocorre o desenvolvimento de um pneumotórax hipertensivo. Essa condição pode ocorrer rapidamente quando o paciente é ventilado mecanicamente, aumentando a pressão das vias aéreas. Eventualmente, a pressão dentro da cavidade pleural pode desviar o mediastino e impedir o retorno de sangue para o coração direito. Assim, as manifestações clínicas do pneumotórax hipertensivo refletem o dano progressivo das funções pulmonar e miocárdica.

Pacientes com pneumotórax hipertensivo se tornam dispneicos ou hipóxicos se ventilados mecanicamente, com cianose e distensão das veias do pescoço. Hiper-ressonância e ausência de sons respiratórios no lado envolvido do tórax fecham o diagnóstico sem a necessidade de confirmação radiológica. Alterações eletrocardiográficas incluem (1) desvio para a

direita no eixo QRS, (2) diminuição na amplitude QRS e (3) inversão das ondas T precordiais. O pneumotórax hipertensivo é uma emergência potencialmente letal, e o ar deve ser liberado com urgência da cavidade pleural. Se houver suspeita clínica em um paciente instável, o tratamento imediato está indicado sem a realização de outros testes diagnósticos. Em um paciente intubado antes de chegar ao hospital, o ar pode ser drenado com uma agulha de grande calibre através do segundo espaço intercostal anterior, na linha clavicular média. O tratamento definitivo subsequente com um dreno de toracostomia deve ser feito logo em seguida. No hospital, a toracostomia de drenagem geralmente é feita através do quinto espaço intercostal, na linha axilar anterior. Nessas circunstâncias específicas, o dreno deve ser colocado rapidamente com o auxílio de bisturi e tesouras. Após preparação limitada da parede torácica e anestesia local, deve-se fazer uma incisão de 2cm no espaço intercostal, com a subsequente penetração direta no tórax com o uso de tesouras. Em seguida, o dreno deve ser direcionado para o sulco posterior, a fim de otimizar a subsequente drenagem de sangue ou de outro líquido pleural.

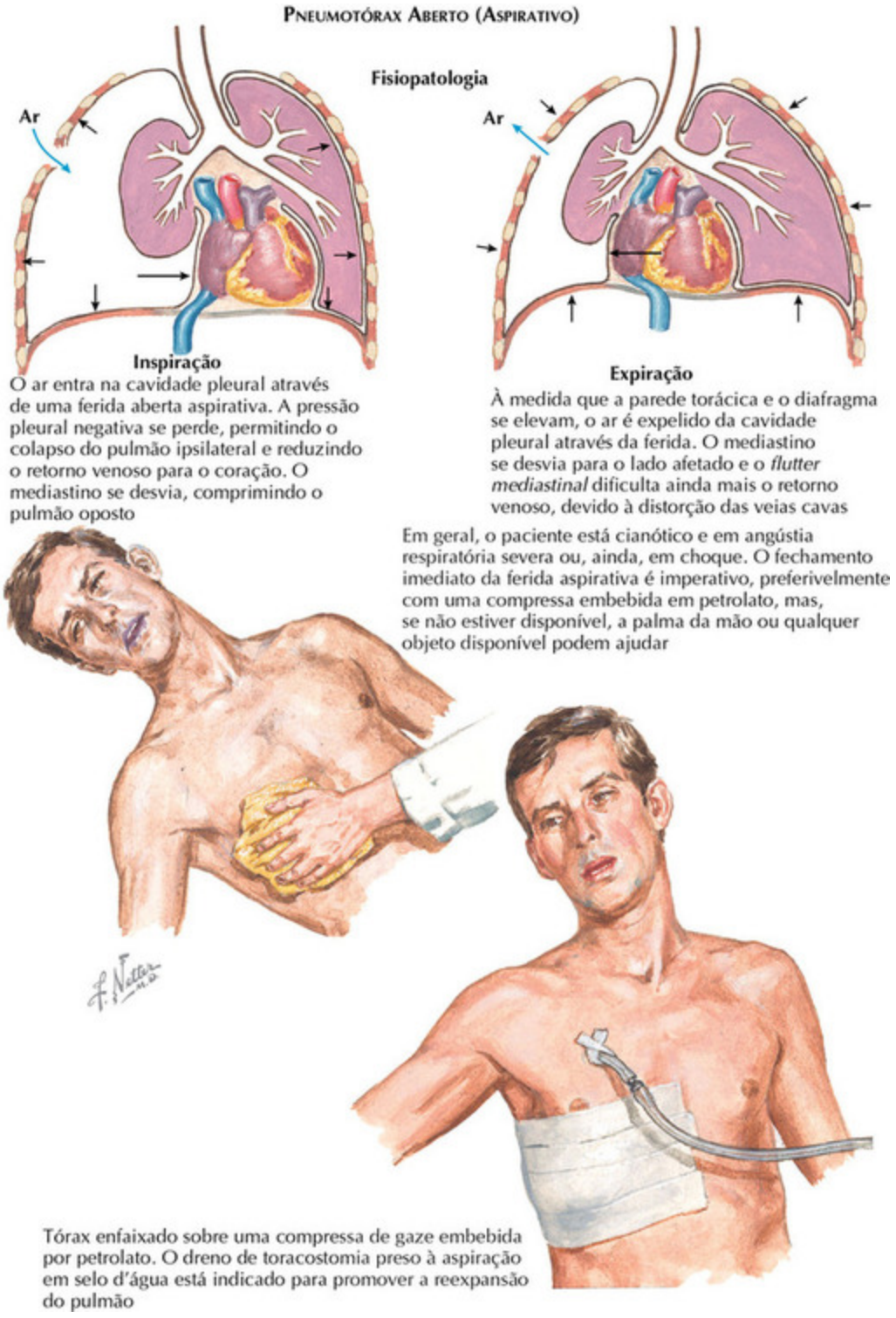


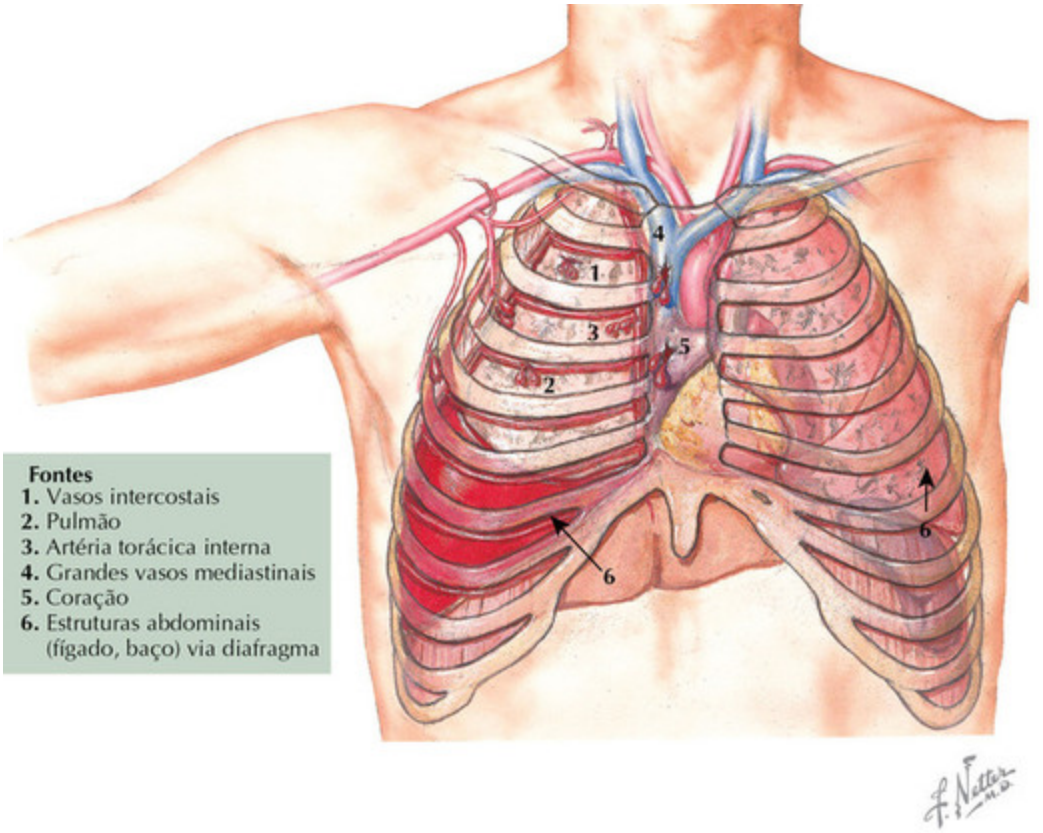
FIGURA 4-138

Alternativamente, o ar pode acumular-se no espaço pleural devido a um ar externo que viola a pleura parietal, expondo-a à atmosfera. Essa forma de

pneumotórax geralmente é autolimitada, pois os bordos de pele e os tecidos moles adjacentes da parede torácica vedam a abertura. A exceção notável é para as feridas torácicas abertas, em que o defeito na parede torácica é suficientemente grande para permanecer aberto, permitindo que o ar se mova livremente em ambas as direções. Os pneumotórax abertos geralmente são causados por feridas provocadas por arma de fogo de alta potência (como ferimentos por arma de fogo a curta distância), ou empalação durante acidentes automobilísticos. Em geral, um pneumotórax aberto é denominado como *ferida torácica aspirativa*, devido ao som feito enquanto um volume relativamente grande de ar se move através do defeito com o esforço respiratório. O pulmão do lado envolvido colaba com a exposição à pressão atmosférica, tornando-se não funcional. Além disso, como o ar passa com maior facilidade para o tórax durante a inspiração e sai durante a expiração, ocorre um pneumotórax hipertensivo com desvio mediastinal. Esse movimento pode impedir o retorno do sangue ao coração, levando a sinais clínicos de disfunção cardíaca e pulmonar.

O tratamento pré-hospitalar de um pneumotórax aberto consiste em colocar uma cobertura parcialmente oclusiva, na qual um canto da bandagem fica livre para permitir o escape de ar pleural sob pressão. No hospital, o tratamento envolve a aplicação de uma cobertura totalmente oclusiva, geralmente uma compressa com emulsão de petrolato, seguida por toracostomia de drenagem padrão. Embora, ocasionalmente, uma ferida cortante possa ser tratada no setor de emergência, a maioria dos pacientes com pneumotórax aberto necessita de tratamento cirúrgico imediato para o reparo das lesões viscerais associadas e a reconstrução da parede torácica. Uma abordagem para os defeitos da parede torácica é a transposição do diafragma.

Hemotórax



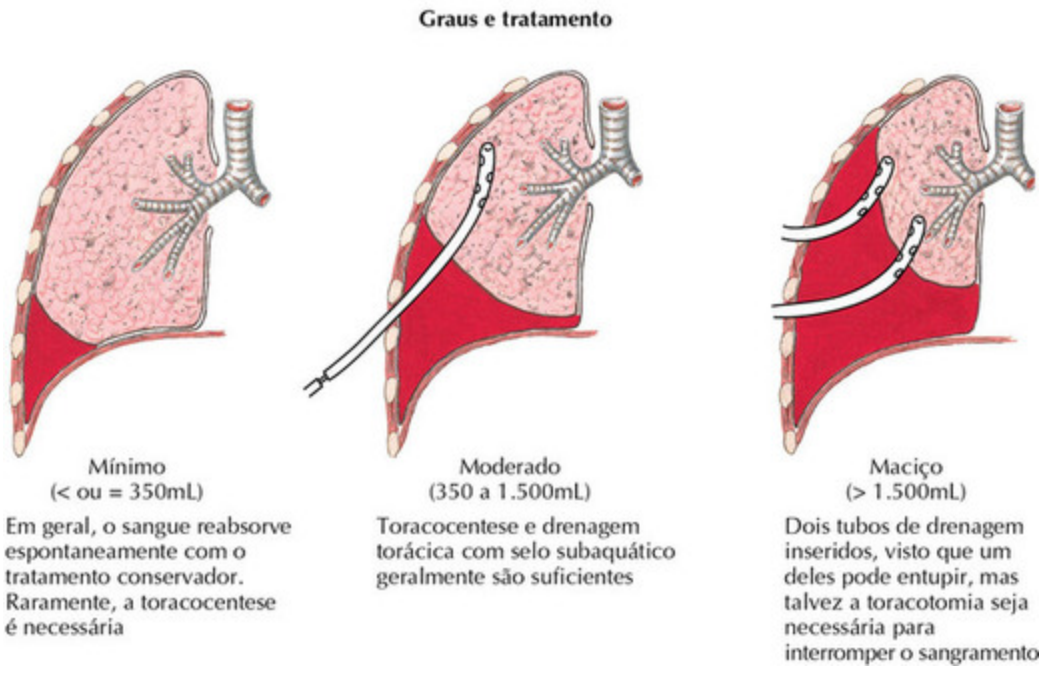


FIGURA 4-139

Hemotórax consiste no sangramento para a cavidade pleural. A fonte do sangramento pode ter origem em uma variedade de estruturas no tórax ou

abdome, através de uma lesão diafragmática. A causa mais comum de hemotórax após um trauma fechado é a parede torácica com ruptura da pleura parietal, permitindo que o sangue perdido dos vasos intercostais rompidos entre na cavidade pleural. Após lesões penetrantes, o sangramento geralmente se origina no parênquima pulmonar. O sangramento persistente para o tórax sugere uma fonte sistêmica, em geral uma artéria intercostal ou torácica interna (antes chamada de artéria mamária interna), mas, ocasionalmente, uma veia torácica importante (ázigos, subclávia ou pulmonar) produzirá a perda sanguínea mantida. Tipicamente, o hemotórax do rompimento de uma aorta torácica, artéria pulmonar ou coração é extenso no momento da chegada ao setor de emergência. Às vezes, a fonte do sangramento importante e persistente para o tórax tem origem no fígado ou no baço, por causa de uma lesão diafragmática associada.

Em geral, o diagnóstico do hemotórax é estabelecido pelas radiografias de tórax ou com a colocação presumida de um dreno torácico em um paciente que chega com choque hemorrágico. O hemotórax é reconhecido com maior frequência nas imagens de tomografias computadorizadas (TC), pois pequenas coleções observadas não são aparentes nas radiografias de tórax. O tratamento é determinado pelo tamanho do hemotórax e pela condição fisiológica do paciente. Em geral, os hemotórax devem ser considerados mínimos se tiverem menos de 350mL; moderados, entre 350 e 1.500 mL; e maciços, acima de 1.500mL. Em geal, hemotórax mínimos são identificados inicialmente pelas imagens de TC e podem ser tratados de modo expectante. Os hemotórax moderados demandam drenagem com tubo por toracotomia porque esse procedimento evacua completamente o sangue; reexpande o pulmão, que tampona o sangramento da parede torácica; e permite o monitoramento da perda sanguínea continuada. Um dreno torácico colocado para sangramentos moderados deve ser relativamente grande (cerca de 20Fr em mulheres e 32Fr em homens).

O dreno deve ser colocado após ampla preparação da parede torácica e generosa anestesia local. Deve-se fazer uma incisão na linha clavicular média,em uma localização relativamente superior na parede torácica (o quinto espaço intercostal), a fim de evitar lesões no fígado ou no baço causadas por um diafragma alto. Um dedo de luva deve ser inserido no espaço pleural para assegurar o posicionamento apropriado e o dreno deve ser direcionado para o ápice pulmonar com uma pinça de ponta romba.

Depois de posicionada, -20 cm de H_2O são aplicados no dreno torácico para evacuar rapidamente a cavidade pleural. Finalmente, o dreno deve ser suturado com firmeza à parede torácica para evitar sua soltura durante o transporte do paciente. É essencial realizar radiografias de acompanhamento a fim de assegurar um bom posicionamento do dreno e a completa remoção do hemotórax. O tratamento inicial do hemotórax maciço é similar, exceto pelo uso de um dreno torácico de grande calibre (36Fr). Se a radiografia de acompanhamento não demonstrar completa evacuação do sangue, deve-se inserir um segundo dreno de grande calibre.

A decisão por uma toracotomia de emergência é determinada, em grande parte, pela resposta do paciente ao dreno de toracotomia, em conjunção com a evidência de sangramento mantido. Em geral, um retorno inicial de mais de 1.500mL ou a falha em se eliminar o hemotórax com dois drenos torácicos, denominada *hemotórax empedrado*, necessitam de uma toracotomia urgente. Há um consenso geral de que drenagem superior a 250mL/h, durante 3 horas consecutivas, requer exploração cirúrgica, embora a toracotomia assistida por vídeo (CTAV) seja razoável em pacientes hemodinamicamente estáveis. De modo alternativo, a angioembolização pode ser apropriada se a fonte suspeita de sangramento persistente for uma artéria intercostal. Se o paciente falha em reabsorver um hemotórax moderado após 72 horas ou se observa um hemotórax tardio refratário à drenagem por toracostomia, a CTAV é uma manobra efetiva para a remoção definitiva do hemotórax retido.

Laceração pulmonar

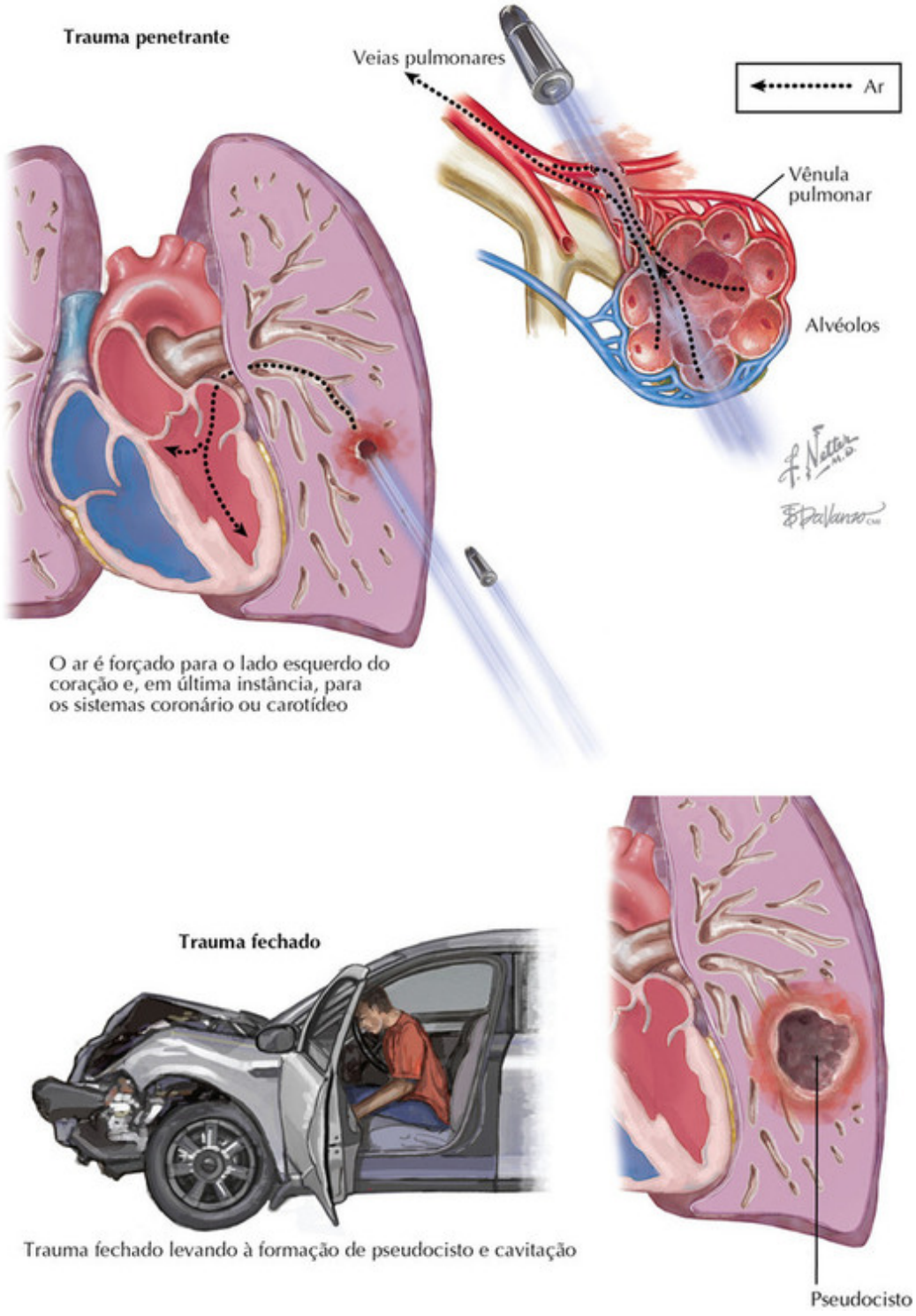


FIGURA 4-140

A rápida aceleração após um trauma torácico fechado pode produzir forças de cisalhamento que laceram o pulmão. Outras causas incluem

projéteis, facas e costelas fraturadas que laceram diretamente o pulmão e a hiperinsuflação por causas como lesões por explosão e acidentes durante mergulhos profundos. Em geral, as lacerações se manifestam como hemopneumotórax que demandam inserção precoce de dreno por toracostomia. Um escape persistente de ar é comum, mas, tipicamente, veda conforme o pulmão reexpande. Nas lesões mais extensas que necessitam de intubação endotraqueal e ventilação pressão-positiva, contudo, há o risco potencialmente letal de embolia gasosa broncovenosa aguda. O cenário típico é um paciente hipovolêmico e requer intubação semiurgente para hipoxemia moderada, mas que desenvolve uma deterioração cardíaca aguda. À medida que a pressão das vias aéreas aumenta, o ar é forçado dos terminais brônquicos rompidos para a veia pulmonar adjacente lesionada, que transmite as bolhas de ar para o lado esquerdo do coração e, finalmente, para o sistema coronário ou carotídeo. O paciente hipovolêmico é mais suscetível ao embolismo gasoso devido à menor pressão venosa pulmonar, que aumenta o gradiente da via aérea. A embolia gasosa coronária sintomática impõe uma toracotomia de reanimação com pinçamento cruzado hilar pulmonar e vigorosa massagem cardíaca interna. O ar deve ser evacuado do ventrículo esquerdo e da aorta ascendente. O escape contínuo de ar pelo pulmão lesionado geralmente é tratado com toracotomia utilizando grampos (grampeamento linear realizado em ambos os lados do pulmão como uma ressecção anatômica alternativa). A toracotomia pulmonar é particularmente útil para escapes gasosos persistentes de vários lobos causados por ferimento de arma de fogo, evitando a necessidade de se realizar uma pneumonectomia de emergência, que, em geral, é mal tolerada devido à insuficiência ventricular direita.

A cavitação do pulmão é uma variante da laceração pulmonar que ocorre após traumas fechados. A cavitação representa a explosão do parênquima pulmonar sem a ruptura da pleura visceral e, provavelmente, é causada pela combinação de aumento da pressão das vias aéreas e estresse em cisalhamento, que excede a elasticidade do pulmão. Ocorre sangramento para o pulmão, causando um hematoma, que aparece como uma densidade mal definida na radiografia de tórax, mas que se torna mais definido nas 2 semanas após a lesão. Pode-se desenvolver cavitação cística do hematoma. Vários termos foram empregados para descrever essa entidade e, talvez, o mais amplamente reconhecido seja *pneumatocele pós-traumática.*

Tipicamente, a radiografia inicial do tórax demonstra uma cavidade com ar ou com ar e líquido com radiodensidade adjacente causada pela hemorragia pulmonar. A maioria das pneumatoceles se resolve sem intercorrências, mas, eventualmente, nos casos de infecção secundária, é necessário realizar uma ressecção pulmonar.

Ruptura traqueobrônquica

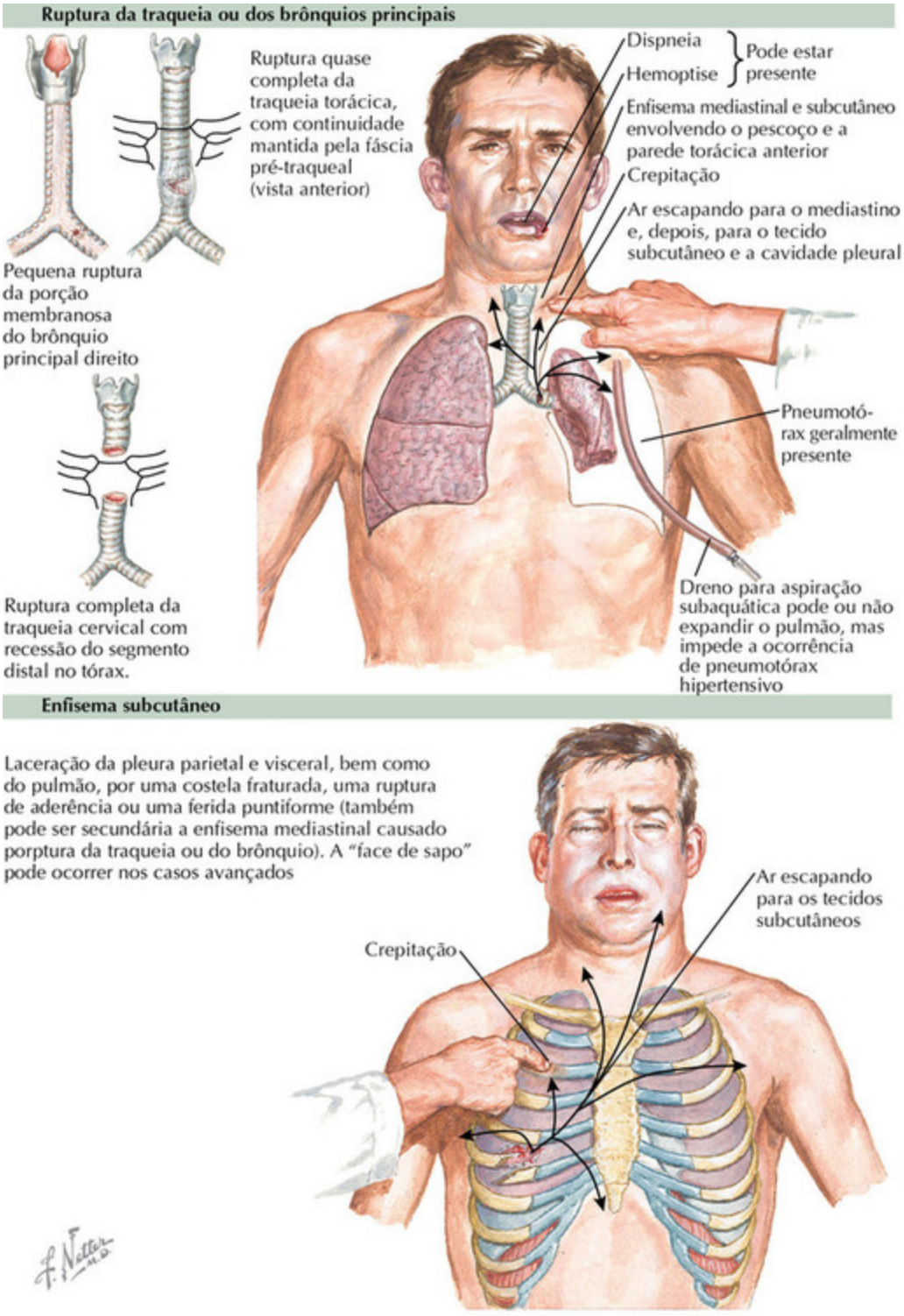


FIGURA 4-141

A ruptura da traqueia ou de brônquios principais geralmente é secundária a uma lesão não penetrante do tórax por impacto frontal causado por um

mecanismo de alta energia em acidente automobilístico. Mais de 80% das rupturas se situam a 2,5cm da carina. Os mecanismos propostos para essa lesão incluem (1) compressão anteroposterior, com subsequente alargamento do diâmetro transversal que afasta os pulmões, produzindo tração sobre a traqueia no nível da carina; (2) compressão da traqueia e dos brônquios fontes entre o esterno e a coluna vertebral em um paciente com glote fechada que excede a elasticidade da porção membranosa da via aérea; e (3) lesão por desaceleração rápida no ponto de fixação relativa da carina que produz forças de cisalhamento. As lacerações da traqueia costumam ocorrer na junção entre a traqueia membranosa e a cartilaginosa. Uma ruptura de brônquio principal é tipicamente unilateral e mais comum no lado direito. A severidade do trauma fechado necessário para essas rupturas traqueobrônquicas geralmente está associada a lesões multissistêmicas da cabeça, abdome e extremidades.

A apresentação clínica aparece em dois padrões distintos, dependendo da presença de livre comunicação entre a ruptura da via aérea e a cavidade pleural. Na presença de comunicação livre, um grande pneumotórax está presente e, a despeito da inserção de um dreno por toracostomia, observa-se perda de ar persistente e vigorosa, e o pulmão não consegue reexpandir. A dispneia é proeminente, devido à perda do pulmão funcionante. Na ausência de comunicação com a cavidade pleural, o ar que escapa através de lesões traqueobrônquicas forma grandes enfisemas mediastinais e subcutâneos. Na ausculta, o sinal de Hamman pode ser evidente (um som de esmagamento sincronizado com o batimento cardíaco causado pelo enfisema mediastinal).

Em ambos os casos, também se observa hemoptise significativa. O embolismo gasoso também é uma consequência potencialmente letal que deve ser prontamente tratada com toracotomia de emergência e pinçamento cruzado do hilo pulmonar no lado afetado.

É importante realizar o pronto diagnóstico de uma lesão traqueobrônquica, e a broncoscopia é o método mais preciso para se estabelecerem o diagnóstico e a necessidade de se efetuar uma toracotomia de urgência. Se a ruptura tem menos um terço de circunferência, particularmente quando confinada à porção membranosa, o tratamento conservador é apropriado quando o dreno por toracostomia resulta em expansão total do pulmão, sem persistência do escape de ar. Indica-se o reparo imediato da lesão traqueobrônquica. Se as lesões mais extensas não

forem tratadas cirurgicamente, o brônquio cicatriza por granulação, levando a uma obstrução da via aérea, atelectasia e infecção pulmonar. Os detalhes da toracotomia e do reparo traqueobrônquico são tratados em outras sessões.

Asfixia traumática

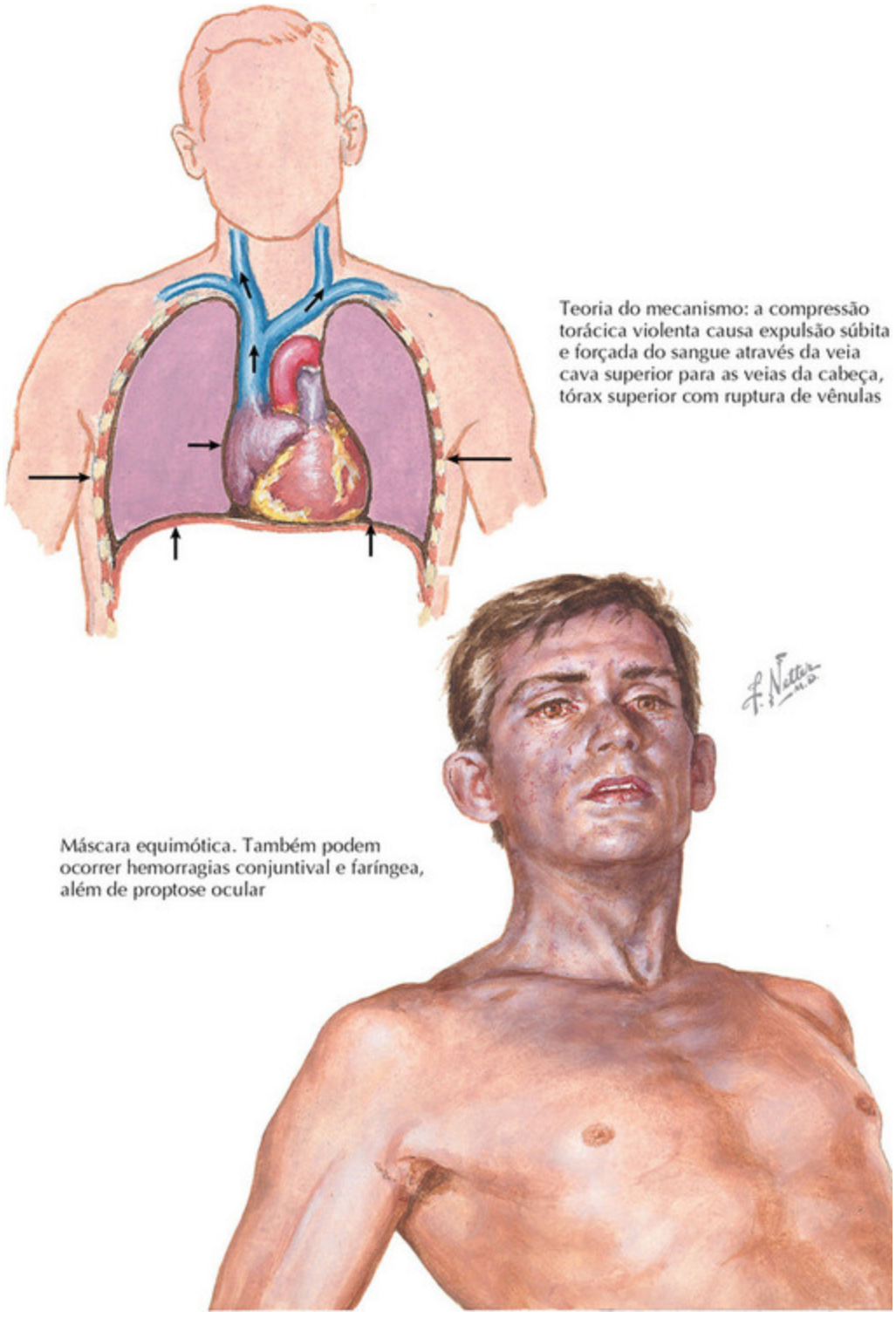


FIGURA 4-142

A asfixia traumática é uma condição que resulta da força compressiva severa e mantida sobre o tórax. Ollivier recebeu o crédito pela primeira

descrição da autópsia de uma síndrome de cianose cranial, hemorragia subconjuntival e ingurgitamento vascular da cabeça, que foram observados em uma pessoa esmagada até a morte por uma multidão em pânico em Paris. A síndrome foi denominada *masque ecchymotique*. Essa forma de lesão por esmagamento ocorre em associação com acidentes automobilísticos, acidentes industriais, condições de descontrole de multidão e atropelos ou qualquer tipo de trauma caracterizado por um objeto pesado caindo sobre o tórax, como um indivíduo que trabalha sob um carro que escorrega do macaco hidráulico ou uma criança presa sob uma porta de garagem. A síndrome também é vista nos colapsos de paredes em sítios de escavação ou em mergulhos profundos após explosões subaquáticas. A patogênese da asfixia traumática é atribuída a uma compressão súbita do coração entre a parede anterior e a coluna, gerando aumento de pressão no lado direito do coração, que é descomprimido pelo fluxo sanguíneo reverso para a veia cava superior e seus grandes ramos tributários, que não possuem válvulas. O ingurgitamento capilar maciço subsequente e a ruptura na região da cabeça, pescoço, ombros e tórax superior resultam na estagnação do sangue, que dessatura e resulta na característica descoloração azulada da pele. Pode haver edema intenso da face e do pescoço, bem como hemorragias petequiais da pele da face e conjuntiva. Postulou-se que a inspiração profunda e a obstrução transitória das vias aéreas exageram a hipertensão da veia cava superior. Esses eventos podem ocorrer como um reflexo na vítima que antecipa o impacto.

A asfixia traumática pode ser fatal, mas o prognóstico para aqueles que sobrevivem e chegam ao hospital é bom. É importante examinar o paciente em busca de outras lesões potencialmente letais associadas, como contusão pulmonar ou cardíaca e lesão da medula espinal, cérebro, fígado ou baço. Fraturas de costela e alterações visuais são comuns. Aproximadamente um terço dos pacientes com asfixia traumática experimenta perda de consciência ou outros achados neurológicos. O mais interessante é que, a despeito da aparência alarmante, muitos pacientes apresentam relativamente poucas queixas. Ocasionalmente, observa-se perda permanente da visão causada por hemorragia retiniana ou alterações transitórias provocadas pelo edema retiniano. Não há um tratamento efetivo para a asfixia traumática, mas a elevação da cabeceira do leito até 30 graus minimiza a hipertensão venosa, recomendando-se também o uso de oxigênio suplementar, a fim de

acelerar a absorção do ar dentro do mediastino. Noventa por cento dos pacientes que sobrevivem às primeiras horas após a lesão se recuperam, mas os índices de sobrevivência variam, dependendo da prevalência e do grau das lesões associadas.

Lesões diafragmáticas

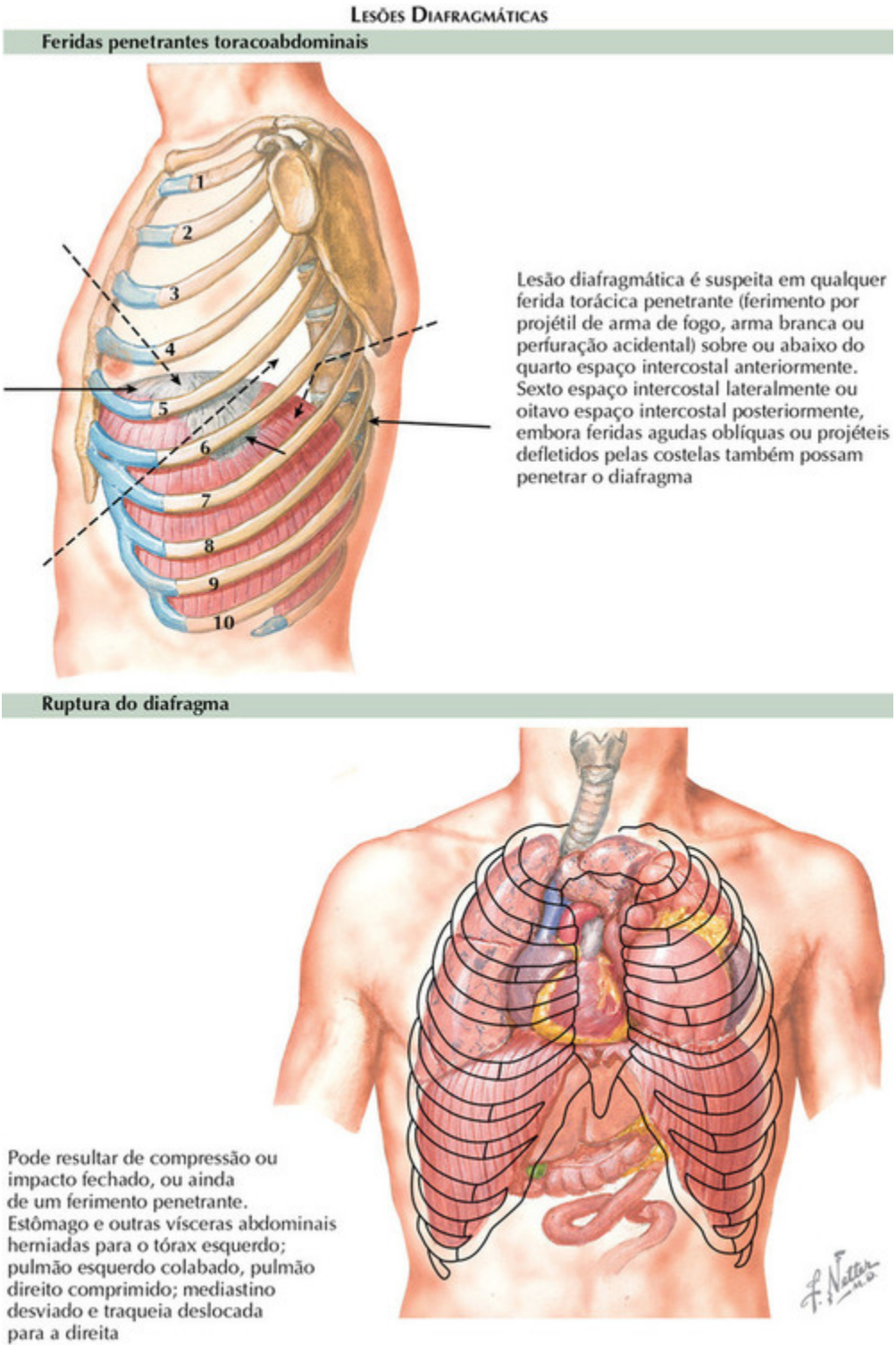


FIGURA 4-143

O diafragma é um músculo arqueado que faz a divisão entre o tórax e o abdome, sendo interrompido por três grandes aberturas: o forame da veia

cava, o hiato do esôfago e o hiato da aorta. O diafragma é o principal músculo respiratório, com funções inspiratórias e expiratórias. As lesões diafragmáticas podem ser causadas por traumas penetrantes ou fechados; o mecanismo influencia o local e a extensão da lesão. Com as feridas provocadas por armas de fogo, as chances de lesão no lado direito ou esquerdo são quase iguais, e a ferida causada pela maioria das armas de pequeno porte é pequena, em geral inferior a 1cm. Em contraste, as feridas por armas brancas geralmente envolvem o lado esquerdo do diafragma, pois o assaltante destro segura a arma com a mão direita e confronta a vítima a uma distância curta. Tipicamente, as feridas por faca também são pequenas, em geral com menos de 2cm. Com frequência, o hemidiafragma esquerdo é lesionado duas a três vezes mais do que o direito após um trauma fechado. A diferença é atribuída ao efeito protetor do fígado, que distribui o aumento súbito na pressão intra-abdominal, de forma mais equilibrada, através do hemidiafragma direito. As lesões fechadas do diafragma são consideravelmente maiores do que as feridas penetrantes e, em geral, têm mais de 5cm de comprimento, excedendo, em muitos casos, 10cm. Durante a respiração normal, as pressões intraperitoneais normais variam de +2 a +10cm H_2O, e a pressão intrapleural correspondente flutua de -5 a -10 cm; assim, existe um gradiente que varia de +7 a +20cm H_2O. Mas, com a inspiração máxima, esse gradiente pode exceder 100cm H_2O. Consequentemente, há elevado risco de uma víscera abdominal herniar para o tórax. O risco é maior no lado esquerdo porque o fígado gera uma barreira no lado direito, e a herniação aumenta com a extensão do defeito diafragmático. Em 1579, Ambroise Paré recebeu o crédito de ter descrito o primeiro caso de herniação visceral em um capitão da artilharia francesa que havia sofrido um ferimento de arma de fogo no tórax esquerdo 8 meses antes de uma obstrução colônica fatal.

O diagnóstico de lesão diafragmática depende do tamanho da lesão. Nos defeitos maiores, os sintomas iniciais são pulmonares, por causa do volume da cavidade pleural ocupado pela víscera intra-abdominal desviada. Por outro lado, o encarceramento de estômago, cólon ou intestino delgado pode produzir sinais peritoneais. O achado mais comum na radiografia de tórax é a aparente elevação do hemidiafragma e, quando o diafragma esquerdo se rompe, uma sonda nasogástrica frequentemente é vista no tórax. Defeitos

menores produzidos por feridas penetrantes, contudo, com frequência são assintomáticos no início, e as radiografias de tórax são normais. O adjunto diagnóstico mais definitivo é a laparoscopia ou toracoscopia, mas as imagens de tomografia computadorizada multidetector e as imagens de ressonância magnética estão se tornando mais precisas.

O tratamento cirúrgico dos pacientes com lesões diafragmáticas é determinado, em grande parte, pelo risco de lesões abdominais associadas. Na fase aguda, mais de 50% dos traumas fechados e mais de 75% dos traumas penetrantes envolvem vísceras abdominais. Assim, a abordagem cirúrgica é feita pelo abdome logo após a lesão. Em pacientes hemodinamicamente estáveis, a laparoscopia pode ser utilizada para avaliar os órgãos abdominais e, na ausência de lesão de víscera oca, algumas vezes é suficiente para o reparo definitivo do diafragma. Na fase crônica com herniação visceral tardia, costuma-se recomendar uma toracotomia para liberar o pulmão de aderências e dar acesso à lesão do diafragma.

Síndrome da angústia respiratória

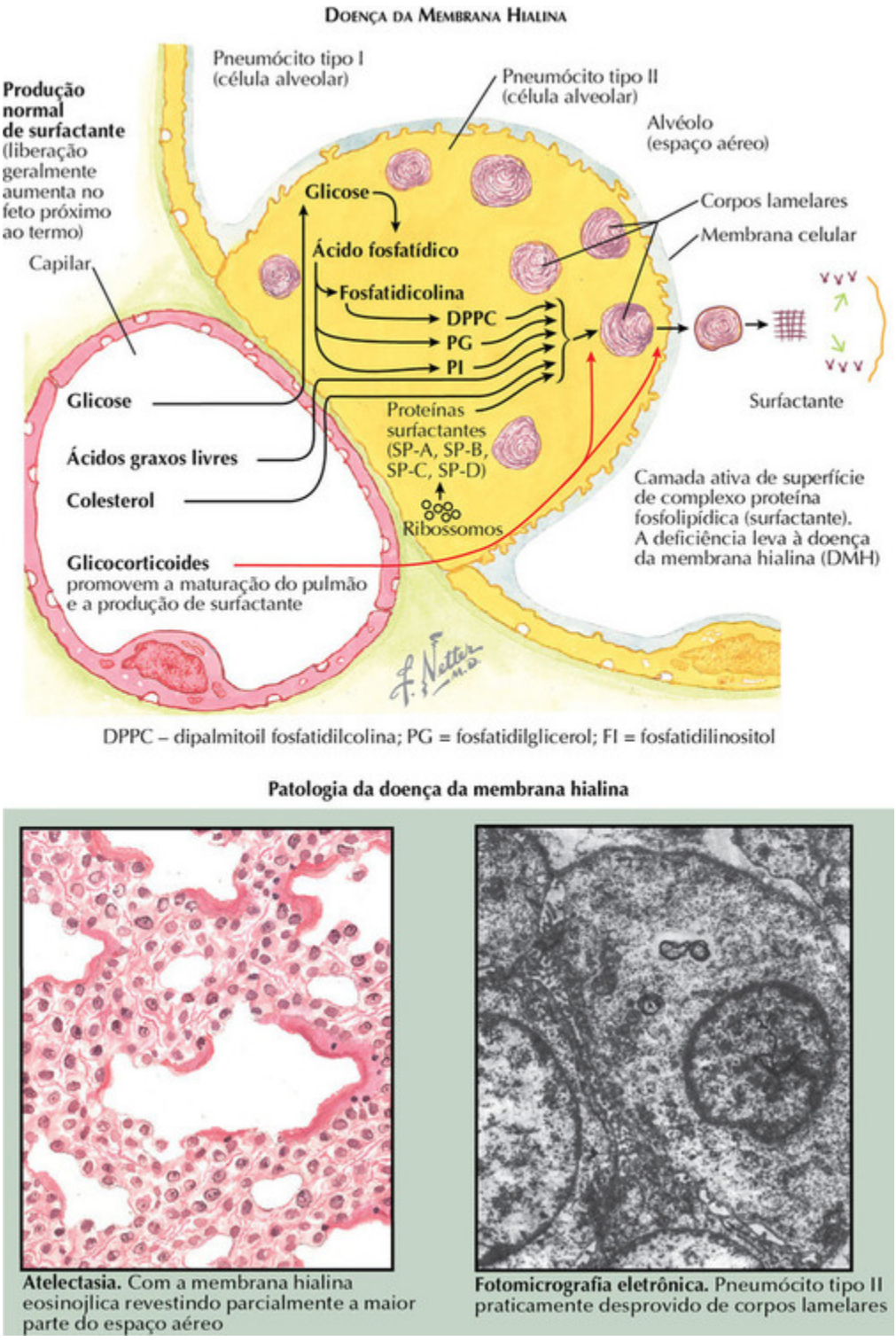


FIGURA 4-144

A síndrome da angústia respiratória (SAR) se apresenta nas 4 primeiras horas após o nascimento, geralmente em recém-nascidos prematuros. Era

chamada de *doença da membrana hialina*, porque as membranas hialinas que revestem as vias aéreas terminais de lactentes apresentam deficiência de surfactante. As membranas hialinas são formadas pela coagulação das proteínas plasmáticas que vazam para a superfície pulmonar de capilares danificados e células epiteliais. O termo *doença da membrana hialina* somente deve ser utilizado quando houver confirmação histológica; portanto, no presente, o termo SAR é amplamente utilizado.

Epidemiologia

O risco de SAR é inversamente proporcional à idade gestacional. É mais comum em recém-nascidos brancos do que em negros, e quase duas vezes mais comum em meninos do que em meninas. Também há probabilidade de recorrência familiar em um recém-nascido subsequente que tenha nascido prematuramente. A deficiência da proteína surfactante B resulta em insuficiência respiratória letal; observa-se um padrão hereditário autossômico recessivo. O parto cesáreo na ausência de trabalho de parto prévio também carrega certo risco, particularmente quando o nascimento ocorre antes da trigésima sétima semana de gestação. O parto prematuro após hemorragia materna, asfixia ou diabetes materna está associado a maior probabilidade de SAR, e o gêmeo que nasceu por último corre mais risco do que o outro, que nasceu primeiro. As condições maternas que têm efeito sobre o desenvolvimento da doença estão associadas a distúrbios intrauterinos crônicos que conduzem a recém-nascidos com restrição de crescimento. Não há consenso sobre o impacto da ruptura prolongada das membranas; um aparente preservador pode ser explicado pelo uso acentuado de corticosteroides na fase de gestação. A administração antenatal de dexametasona ou betametasona na paciente em trabalho de parto pré-termo reduz significativamente o risco de SAR e de morte neonatal.

Patologia

Ao exame patológico macroscópico, os pulmões apresentam aparência semelhante à do fígado, e geralmente afundam em água ou formalina. Sob microscopia, boa parte do pulmão parece sólida devido à tensa aposição de

extensa área das paredes alveolares. Dispersos nesse cenário, encontramos espaços aéreos, bronquíolos respiratórios, dutos alveolares e poucos alvéolos dilatados, alguns com paredes revestidas por um material róseo "hialino" contendo fibrina e detritos celulares. Os capilares estão congestos, podendo estar presentes edema pulmonar e distensão linfática.

Necrose epitelial nos bronquíolos, sob as membranas hialinas, sugere alguma reação à lesão. A hipersecreção de muco traqueobrônquico é evidente, e a proliferação reparativa de células tipo II é observada em recém-nascidos que morrem no segundo ou terceiro dia de vida.

Atualmente, essas alterações são raras, pois, em geral, os recém-nascidos prematuros recebem surfactante profilático (ver adiante).

Patogênese

A SAR é causada por imaturidade do pulmão em relação à síntese de surfactante ou supressão de uma síntese adequada para atender às demandas neonatais, como pela asfixia. A deficiência de surfactante resulta na falha de estabilização das pequenas vias aéreas no final da expiração, com consequente redução da capacidade funcional residual. Cada nova inspiração requer a aplicação de pressão transpulmonar suficiente para reinsuflar os espaços aéreos atelectásicos. Alta frequência respiratória e grandes pressões aplicadas são necessárias para se manter uma ventilação efetiva. A distribuição desequilibrada do ar inspirado e a perfusão de alvéolos não ventilados resultam em fraca troca gasosa, caracterizada principalmente por hipoxemia. O recém-nascido emite um ronco, na tentativa de prolongar a inspiração final, um padrão de respiração que, experimentalmente, demonstrou melhorar a ventilação alveolar.

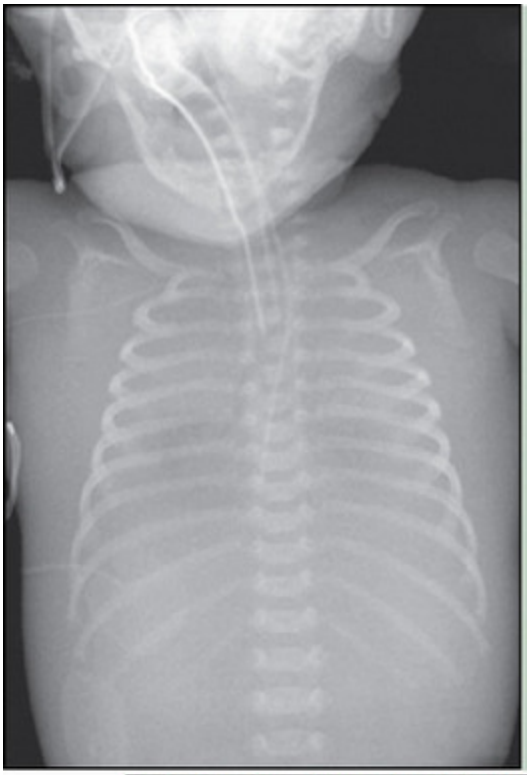
A resistência vascular pulmonar é acentuada com a vasoconstrição causada por hipóxia, com aumento resultante nos desvios (*shunts*) direito-esquerdo através de vias vasculares fetais persistentes, duto arterioso e forame oval. A hipoxemia é ainda mais agravada porque cerca de 80% do débito cardíaco pode ser derivado de pulmões não aerados.

O desperdício de ventilação e a perfusão ineficaz iniciam uma cascata de eventos responsáveis pela maioria dos achados encontrados na SAR. A oxigenação reduzida do miocárdio dificulta o débito cardíaco e a perfusão para os rins, cuja capacidade de manter a homeostase acidobásica fica

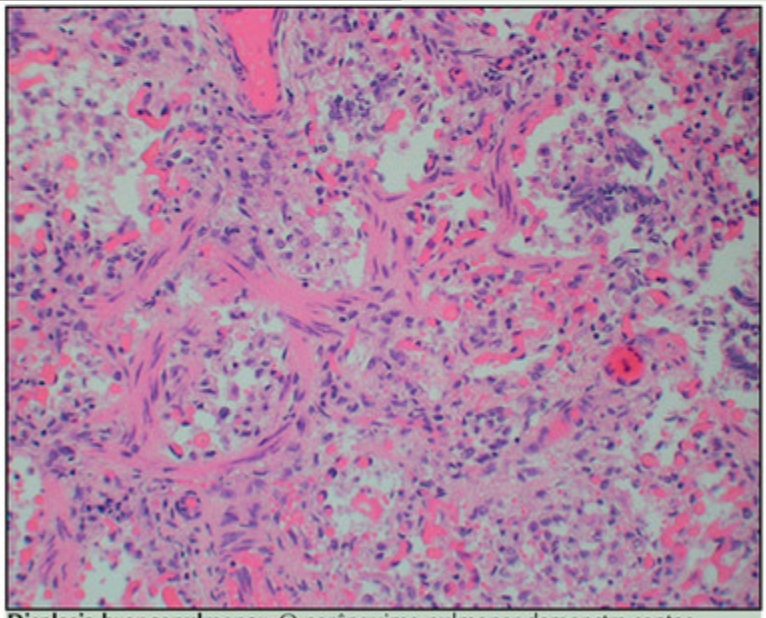
comprometida. A baixa perfusão dos tecidos periféricos contribui para a acidemia lática, bem como para uma profunda acidose metabólica.

Diagnóstico

O início dos sintomas ocorre minutos após o nascimento e sempre após algumas horas após taquipneia, roncos e afundamento do esterno, espaços intercostais e costelas inferiores durante a inspiração são sinais característicos. A cianose progressiva é uma característica notável da doença. Na ausência de tratamento com surfactante exógeno, a dispneia se agrava nas próximas 36 a 48 horas, e o recém-nascido se torna edemaciado. A síntese do surfactante começa e está associada a diurese espontânea.



Síndrome da angústia respiratória. Achados radiográficos incluem alterações reticulogranulares simétricas em ambos os pulmões. A árvore brônquica pode ser visualizada contra o pulmão opacificado



Displasia broncopulmonar. O parênquima pulmonar demonstra septos alveolares acentuadamente espessados, com fibrose e algumas fibras musculares. Doença vascular hipertensiva e pequenos grumos de parênquima enfisematoso hiperinsuflado encarcerados entre as áreas fibróticas também estão presentes em outros cortes

FIGURA 4-145

Achados radiológicos

O achado radiológico mais precoce é um mosqueamento miliar fino dos pulmões. A árvore traqueobrônquica preenchida por ar se destaca contra as raízes pulmonares opacificadas, que, em geral, obscurecem a silhueta cardíaca. A aparência pode alterar-se, dependendo do volume pulmonar em que a radiografia é feita. Um bom choro pode aerar ambos os pulmões, e um esforço inspiratório profundo pode produzir um quadro radiográfico que sugere doença mínima. Em geral, a reticulogranularidade miliar do parênquima pulmonar está presente minutos após o nascimento.

No curso da doença, radiografias de tórax podem demonstrar diversas alterações, inclusive enfisema intersticial pulmonar, pneumomediastino e pneumotórax. Em alguns recém-nascidos, a recuperação é lenta, com os pacientes permanecendo no respirador e dependendo de oxigênio por semanas ou até mesmo meses.

Tratamento

Em geral, o paciente recebe terapia com surfactante exógeno. Em muitos centros, o surfactante é administrado nos primeiros minutos após o nascimento (surfactante profilático). Pode-se administrar tanto surfactante sintético como o natural. Metanálises dos resultados de pesquisas randomizadas demonstraram que o surfactante profilático reduz mortalidade e pneumotórax. Os resultados de outras pesquisas demonstraram que é melhor administrar surfactante como profilaxia do que de modo seletivo (quando a SAR já se desenvolveu); e de modo precoce, em vez de tardio.

A necessidade de corrigir quaisquer anormalidades gasosas tem importância primária. Alguns recém-nascidos podem necessitar somente de oxigênio suplementar para manter a tensão de oxigênio arterial entre 50 e 70mmHg. Entretanto, outros apresentam acidose respiratória associada e precisam de maior suporte respiratório. Alguns centros preferem utilizar pressão positiva contínua em vias aéreas liberadas por cânulas nasais, enquanto outros fazem intubação e ventilam. Existem várias formas de ventilação mecânica, incluindo ventilação pressão-positiva, ventilação disparada pelo paciente, ventilação em jato de alta frequência e oscilação em alta frequência. Algumas pesquisas randomizadas foram realizadas, mas, até o momento, ainda não se determinou a forma de suporte respiratório com menor morbidade respiratória crônica.

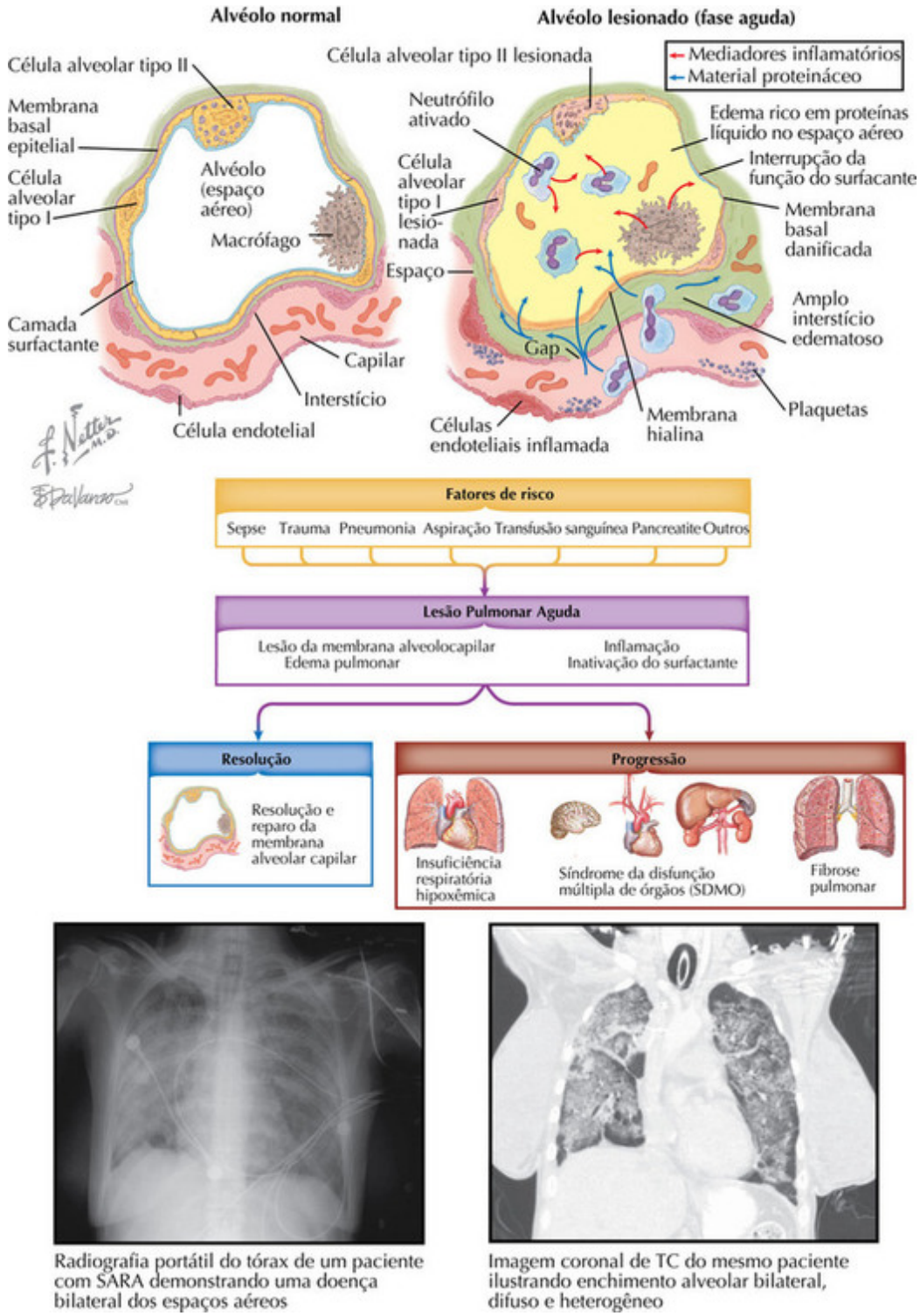
Complicações da terapia respiratória

Recém-nascidos podem desenvolver enfisema intersticial pulmonar e pneumotórax no curso da terapia ventilatória, embora essas complicações sejam menos comuns naqueles que receberam terapia com surfactante. Recém-nascidos que sobrevivem à primeira semana de doença podem tornar-se dependentes do respirador e do oxigênio. Tipicamente, seus pulmões sofrem uma série de alterações caracterizadas por encarceramento de ar, atelectasia, fibrose, formação de cisto e enfisema basilar. Em 1967, essa condição foi descrita por Northway e Rosan, sendo batizada de *displasia broncopulmonar* (DBP). Atualmente, os recém-nascidos que permanecem dependentes de oxigênio por mais de 28 dias após o nascimento são descritos como portadores de DBP. O curso é crônico, algumas vezes durando meses ou anos. A recuperação completa é possível, mas a morte por doenças intercorrentes é uma ameaça contínua. Na autópsia, os pulmões se encontram pesados, hipercelulares e fibróticos, com metaplasia escamosa mesmo nas pequenas vias aéreas. Como os cílios desapareceram, não causa surpresa o fato de as secreções se acumularem; atelectasia e enfisema lobular são achados comuns. A DBP tem uma causa multifatorial e pode ocorrer em recém-nascidos muito prematuros expostos a altas concentrações de oxigênio inspirado e pressões muito altas das vias aéreas. Entretanto, cada vez mais se observa que a DBP pode ocorrer em recém-nascidos que inicialmente apresentam mínima ou nenhuma angústia respiratória. A infecção e a inflamação antenatal contribuem para o desenvolvimento de DBP, e parece haver também uma predisposição genética. Recém-nascidos afetados podem experimentar morbidade respiratória crônica, com anormalidades da função pulmonar e intolerância ao exercício, mesmo quando chegam à adolescência.

Prognóstico

Quando se administram corticosteroides antenatais e surfactantes profiláticos, o índice de mortalidade geral por SRA reduz para a faixa de 5% a 10%.

Lesão pulmonar aguda



Radiografia portátil do tórax de um paciente com SARA demonstrando uma doença bilateral dos espaços aéreos

Imagem coronal de TC do mesmo paciente ilustrando enchimento alveolar bilateral, difuso e heterogêneo

FIGURA 4-146

Atualmente, a síndrome conhecida como lesão pulmonar aguda (LPA) é uma condição definida por edema pulmonar não cardiogênico,

originalmente descrita há quase 50 anos como pulmão Da Nang e, subsequentemente, como síndrome da angústia respiratória aguda ou do adulto (SARA). A definição comumente utilizada de LPA inclui quatro elementos: início agudo dos sintomas, infiltrados alveolares bilaterais na radiografia de tórax, uma proporção PaO_2 (pressão parcial do oxigênio)/ FIO_2 (fração do oxigênio inspirado) abaixo de 300 (< 200 define o subgrupo mais severo de pacientes com SARA), sem evidência de hipertensão atrial esquerda. Histologicamente, a síndrome é identificada pelo achado clássico de dano alveolar difuso, mas poucos pacientes são submetidos à biópsia pulmonar no curso de suas doenças clínicas.

Epidemiologia

Somente nos Estados Unidos, mais de 200 mil pacientes são diagnosticados com LPA a cada ano. Estima-se que esse número aumentará com o passar do tempo, devido ao aumento da prevalência dos fatores de risco que levam à LPA. Os fatores de risco mais comuns para o desenvolvimento de LPA são sepse, trauma, pneumonia, aspiração de conteúdo gástrico, pancreatite e transfusão sanguínea. A incidência de LPA ou SARA, o índice de mortalidade e a patogênese variam de acordo com o fator de risco subjacente. Outras condições que impactam incidência, patogênese e índice de mortalidade de LPA ou SARA incluem uso de álcool, diabetes, lesão renal aguda, obesidade, idade, gênero, etnia e genética. Apesar de a manifestação primária da LPA ser insuficiência respiratória hipoxêmica, a síndrome não se limita, necessariamente, aos pulmões. Muitos pacientes desenvolvem síndrome de disfunção múltipla de órgãos, o que contribui ainda mais para a morbidade e a mortalidade.

Patogênese

O marco da LPA é o aumento da permeabilidade alveolar provocada por uma falha da membrana alveolocapilar. O dano inicial pode ser direto (p. ex., aspiração) ou indireto (p. ex., sepse, trauma não pulmonar), com o ponto final comum sendo o início de uma cascata inflamatória, com liberação de mediadores inflamatórios e ativação de neutrófilos do

endotélio e circulantes. O dano subsequente à membrana alveolocapilar resulta em um influxo de material proteináceo para o espaço alveolar que impede o transporte de oxigênio e diminui a complacência. A capacidade de o epitélio alveolar lesionado reabsorver o líquido alveolar é rapidamente superada, levando a um acúmulo ainda maior de líquido. O influxo do líquido do edema e a lesão ao epitélio alveolar (especificamente células tipo II) também impactam na função do surfactante, o que aumenta a superfície de tensão do pulmão, permitindo maior colapso alveolar e redução da complacência pulmonar. Em alguns pacientes, a resposta inflamatória é autolimitada e a membrana alveolocapilar pode ser reparada. Em outros pacientes, a inflamação persiste e conduz a uma lesão fibrótica do pulmão.

Tratamento

A despeito dos anos de investigação, nenhuma intervenção farmacológica melhorou a morbidade ou o índice de mortalidade dos pacientes com LPA. Isso, provavelmente, está relacionado com a heterogeneidade da população de pacientes com essa síndrome. Embora nenhuma droga possa causar impacto na mortalidade dos pacientes com LPA, houve avanço significativo no tratamento desses pacientes, o que contribuiu para a redução do índice de mortalidade. A base da terapia para os pacientes com LPA é a ventilação de baixo volume corrente com pressão positiva expiratória final (PPEF) suficiente. Uma pesquisa importante publicada pela National Institutes of Health ARDS Clinical Trials Network demonstrou que o índice de mortalidade pode ser diminuído de 40% para 31% com o emprego de um volume corrente de 6 mL/kg e um platô de limite de pressão de 30cmH_2O. O mecanismo responsável por essa melhora é, pelo menos em parte, a modulação na cascata inflamatória. A infecção nosocomial é uma causa significativa de morbidade e mortalidade em pacientes com LPA, de modo que a atenção diária aos cuidados de rotina é critica para o tratamento. A elevação da cabeceira do leito para mais de 40 graus está associada à diminuição da incidência de pneumonia pelo respirador, uma causa comum de óbito entre os pacientes com LPA.

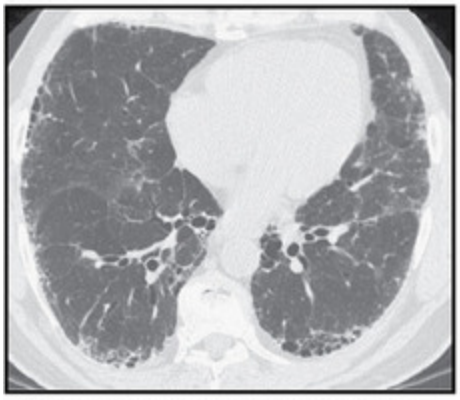
Resultados

Quando a síndrome foi originalmente descrita, o índice de mortalidade era de aproximadamente 60%. Mais recentemente, esse índice está mais próximo de 30% a 40%. Com a aparente redução do índice de mortalidade, houve foco renovado nos pacientes que sobreviveram à LPA. Originalmente, considerava-se que o dano primário desses pacientes fosse a perda da função pulmonar, mas, atualmente, está claro que os danos neuromuscular e neuropsiquiátrico são problemas muito maiores.

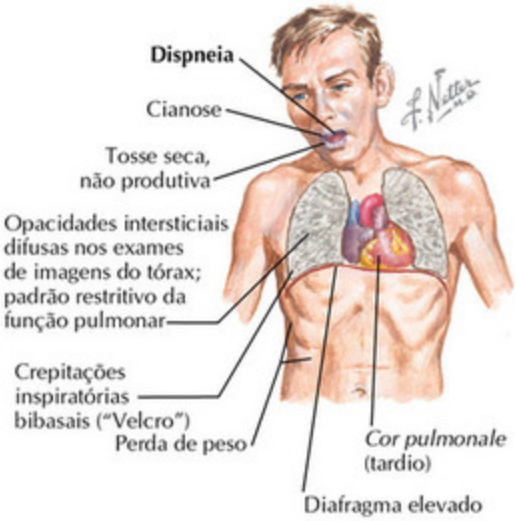
Pneumonias intersticiais idiopáticas

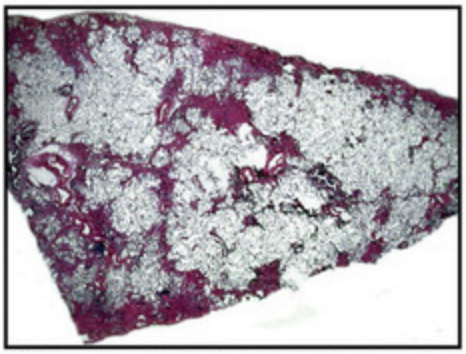
Classificação clínica e histológica da pneumonia intersticial idiopática	
Padrões histológicos	**Diagnóstico clínico-radiológico-patológico**
Pneumonia intersticial usual	Fibrose pulmonar idiopática/alveolite fibrosante criptogênica
Pneumonia intersticial não específica	Pneumonia intersticial não específica
Pneumonia em organização	Pneumonia em organização criptogênica
Dano alveolar difusa	Pneumonia intersticial aguda
Bronquiolite respiratória	Doença pulmonar intersticial associada a bronquiolite respiratória
Pneumonia intersticial descamativa	Pneumonia intersticial descamativa
Pneumonia intersticial linfoide	Pneumonia intersticial linfoide

Fibrose pulmonar idiopática

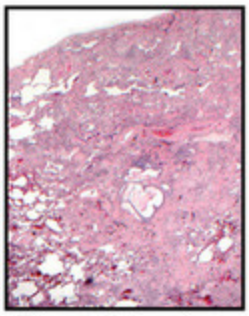


TCAR mostrando opacidades irregulares, predominantemente reticulares, subpleurais e basilares, além de faveolamento subpleural

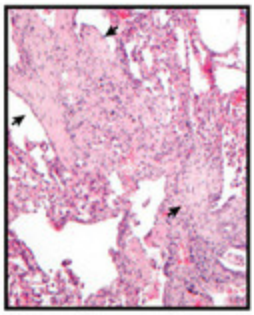




Visão microscópica de baixa potência mostra fibrose irregular com remodelação da arquitetura pulmonar e distribuição predominantemente subpleural



Fibrose subpleural irregular consiste de densa colagenose cicatrizando com a remodelação de arquitetura pulmonar e pequenas alterações císticas



A densa fibrose colagenosa está justaposta a múltiplos focos fibroblásticos (*setas*) de tecido conjutivo frouxo em organização

FIGURA 4-147

As pneumonias intersticiais idiopáticas (PII) são subconjuntos das doenças pulmonares agudas e crônicas referidas, coletivamente, como

doenças pulmonares intersticiais (DPI) ou doenças difusas do parênquima pulmonar. Em 2002, o consenso da American Thoracic Society e da European Respiratory Society classificou separadamente as PII em sete entidades clínico-radiológico-patológicas: fibrose pulmonar idiopática (FPI), pneumonia intersticial não específica (PINE) idiopática, bronquiolite respiratória associada à PID/pneumonia intersticial descamativa (BR/DPI/PID), pneumonia em organização criptogênica (POC), pneumonia intersticial aguda (PIA) e pneumonia intersticial linfoide (PIL). Muitas vezes, os vários subgrupos das PIIs são clinicamente indistinguíveis (à exceção da POC e da PIA).

Fibrose pulmonar idiopática (FPI)

A FPI é uma forma específica de pneumonia intersticial fibrosante crônica limitada ao pulmão e associada ao padrão histológico de pneumologia intersticial usual (PIU) na biópsia pulmonar cirúrgica. A FPI afeta principalmente indivíduos com idade acima de 50 anos. A incidência de FPI é estimada em 6,8 casos por 100.000, e a prevalência estimada em 14 por 100.000. O tabagismo tem sido identificado como fator de risco para o desenvolvimento de FPI.

Entre as manifestações clínicas da FPI, incluem-se dispneia ao esforço e tosse não produtiva; e, ao exame físico, crepitação na inspiração. O baqueteamento digital e os sinais de *cor pulmonale* podem estar presentes em estágios avançados da doença.

As radiografias de tórax revelam tipicamente opacidades reticulares bibasais difusas. Entretanto, a radiografia do tórax não apresenta especificidade diagnóstica. A tomografia computadorizada de tórax de alta resolução (TCAR) é muito mais sensível e específica para o diagnóstico da FPI. O achado característico da TCAR na FPI inclui opacidades reticulares subpleurais irregulares predominantemente basais, bronquiectasias e bronquiolectasias de tração, além do faveolamento subpleural. A presença de uma extensa opacidade em vidro fosco, nódulos, predominância dos achados em lobo superior ou médio e de significativa linfadenopatia hilar ou mediastinal deve questionar o diagnóstico radiológico de FPI.

Os testes de função pulmonar frequentemente apresentam deficiência restritiva (diminuição dos volumes pulmonares estáticos), redução da

capacidade de difusão de monóxido de carbono (DL_{CO}) e hipoxemia arterial exagerada ou induzida por exercício.

A aparência histológica do padrão PIU é essencial para confirmar o diagnóstico. PIU é caracterizada por uma distribuição heterogênea, de envolvimento predominantemente subpleural (muitas vezes, distinguível mesmo em ampliação de baixa potência). Há uma heterogeneidade temporal, com áreas de estágio final de fibrose e "faveolamento" (espessamento dos septos de colágeno em torno dos espaços aéreos revestidos por epitélio brônquico) adjacentes a áreas de proliferação de fibroblastos e miofibroblastos (denominados *focos fibroblásticos*). Em geral, apresenta uma inflamação intersticial mínima, que, em quantidade significativa, leva à necessidade de reconsideração do diagnóstico histopatológico.

Pacientes com FPI apresentam um prognóstico ruim de apenas 20% a 30% de sobrevida em 5 anos após o diagnóstico. A deterioração aguda na FPI —"exacerbação aguda", com um abrupto e inesperado agravamento da doença pulmonar de base na ausência de qualquer causa identificável — pode ocorrer e prenuncia um prognóstico ruim (taxa de mortalidade, 20% a 86%). O transplante de pulmão é a única medida que pode aumentar a sobrevida.

As recomendações de tratamento com drogas não específicas podem ser feitas. O tratamento de pacientes com FPI, usando corticosteroides sozinhos ou com agentes citotóxicos, não tem prova de benefícios e é causa de substancial mortalidade. N-acetilcisteína, pirfenidona ou bosentano revelaram-se medicamentos promissores, porém não há evidência suficiente para recomendar seu uso. A melhora do tratamento das exacerbações agudas pode aumentar a sobrevida em pacientes com FPI.

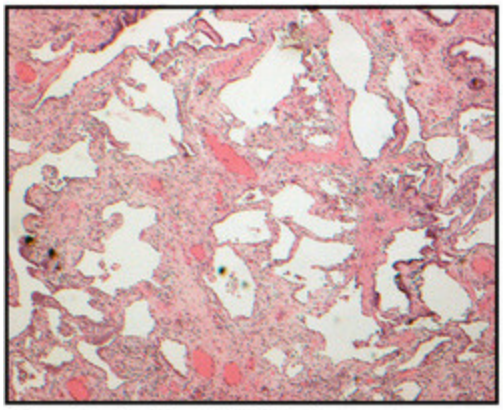
A reabilitação pulmonar e a oxigenoterapia são coadjuvantes úteis no tratamento. Além disso, quando disponível, o transplante de pulmão pode ser recomendado para pacientes qualificados.

Pneumonia intersticial não específica

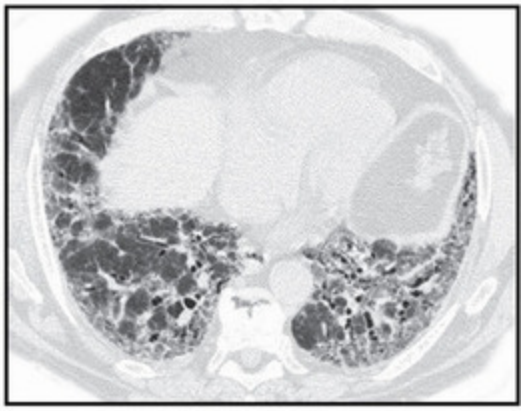
A PINE apresenta um padrão histopatológico comumente encontrado no contexto de outro distúrbio, como na doença do tecido conjuntivo, na

pneumonite por hipersensibilidade crônica ou na DPI induzida por drogas. PINE idiopática é uma entidade clínica distinta que ocorre principalmente em mulheres de meia-idade que nunca fumaram. Sugere-se que a PINE idiopática possa ser uma manifestação de “doença indiferenciada do tecido conjuntivo”.

Pneumonia intersticial não específica

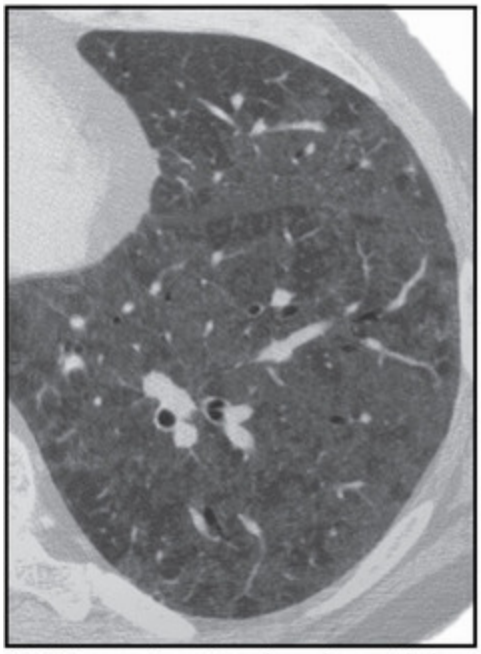


O padrão fibrótico da PINE está presente, mostrando o engrossamento uniforme da parede alveolar por uma fibrose densa. A arquitetura pulmonar está relativamente preservada, e a fibrose densa é aproximadamente da mesma idade. Focos fibroblásticos estão ausentes. Pode ser difícil distinguir seguramente a PINE fibrótica da PIU



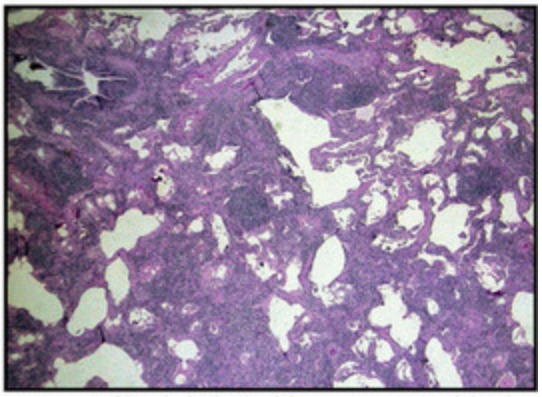
TCAR mostra opacidades em vidro fosco bilaterais, simétricas, com bronquiectasia de tração e perda de volume. Faveolamento está ausente

Bronquiolite respiratória associada a DPI



TCAR mostra áreas irregulares de opacidades em vidro fosco e algumas opacidades nodulares mal definidas

Pneumonia intersticial linfoide



Há um infiltrado linfoide difuso, com vários folículos reativos que se estendem através do interstício pulmonar. Uma mistura de linfócitos e células plasmáticas está presente no interstício

FIGURA 4-148

Dispneia e tosse são os sintomas mais comuns. Anomalias sorológicas (p. ex., anticorpos antinuclear positivo ou fator reumatoide) são comuns. Uma

anormalidade no padrão restritivo da função pulmonar é comum.

Os achados nas radiografias do tórax apresentam principalmente opacidade nebulosa ou reticular na área inferior. A TCAR apresenta opacidade em vidro fosco simétrica, bilateral ou consolidação do espaço aéreo bilateral. Um padrão reticular com bronquiectasia de tração e perda de volume também é comum. O faveolamento é incomum e, quando presente, sugere outro diagnóstico.

A biópsia pulmonar cirúrgica é necessária para confirmar o diagnóstico da PINE. A principal característica histológica da PINE é a aparência homogênea tanto na inflamação como na fibrose. O padrão de lesão pulmonar é caracterizado pela variação nos graus de inflamação e na fibrose ("PINE fibrótica"). Há menos heterogeneidade temporal e espacial do que na PIU e pequeno faveolamento.

Os pacientes com PINE apresentam bom prognóstico, com a maioria apresentando melhora após o tratamento com corticosteroides (muitas vezes, com agente citotóxico como a azatioprina). A taxa de mortalidade de 5 anos está estimada em 10% a 20%.

Bronquiolite respiratória-associada a doenças pulmonares intersticiais

A BR-DPI é uma síndrome clínica encontrada em adultos jovens (30-40 anos). A maioria são fumantes ou grandes fumantes com histórico de mais de 30 maços/ano. A apresentação clínica é com tosse e dispneia ao esforço, e crepitações são encontradas no exame do tórax.

Exames laboratoriais de rotina não são úteis. Um padrão obstrutivo restritivo misto é encontrado no teste da função pulmonar, e é comum a hipoxemia arterial.

A radiografia do tórax apresenta uma opacidade intersticial nodular ou reticular fina, difusa, geralmente com volume pulmonar aparentemente normal. A TCAR muitas vezes revela nódulos centrilobulares, opacidades em vidro fosco, espessamento do espaço aéreo central e periférico, associadas a enfisema centrilobular e aprisionamento aéreo.

Nos critérios patológicos para o diagnóstico da BR-DPI, incluem-se o acúmulo de macrófagos alveolares pigmentados dentro do lúmen dos

bronquíolos respiratórios e ductos alveolares acompanhados de inflamação crônica das paredes dos bronquíolos respiratórios, além de fibrose alveolar tanto bronquiolar quanto peribronquiolar, causando distorção arquitetural. Essas características, de pequeno aumento, geralmente são irregulares e confinadas à região peribronquiolar.

Uma sobrevida prolongada é comum em pacientes com BR-DPI. No entanto, a melhora sintomática e fisiológica ocorre em apenas uma minoria dos pacientes (28% e 11% dos casos, respectivamente). Nem a cessação do tabagismo nem a terapia imunossupressora estão regularmente associadas ao benefício clinicamente significativo.

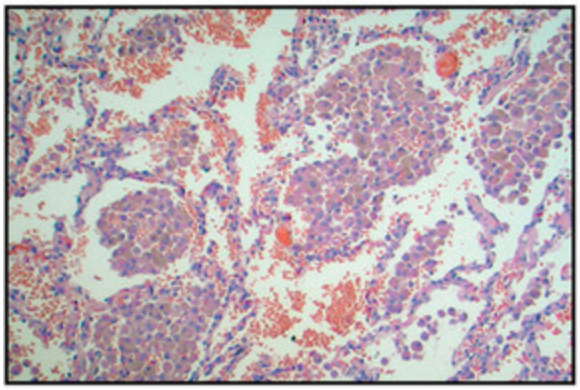
Pneumonite intersticial linfoide

A PIL é comum em crianças, mas é incomum em adultos. A PIL está frequentemente associada a uma infecção (HIV, vírus Epstein-Barr e vírus de leucemia de células T humanas tipo 1), uma anormalidade da proteína do soro (variável da imunodeficiência e da desproteinemia), ou distúrbios autoimunes (síndrome de Sjögren, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, polimiosite). A PIL pode ocorrer antes ou após o diagnóstico do processo subjacente. PIL é parte de um espectro das proliferações linfoides pulmonares que inclui bronquiolite folicular, hiperplasia nodular linfoide e linfoma maligno de baixo grau. Na verdade, a PIL idiopática é rara e muitos especialistas questionam se essa entidade deve ser uma parte da PII.

O início insidioso de tosse e dispneia são os sintomas mais comuns da PIL. Perda de peso, febre, artralgias e dor pleurítica são outros achados comuns. O exame físico pode apresentar crepitações no exame do tórax.

O teste da função pulmonar mostra um volume pulmonar reduzido e capacidade de difusão com preservado fluxo de ar. Pode ocorrer acentuada hipoxemia. O lavado broncoalveolar pode revelar aumento do número de linfócitos.

Pneumonia intersticial descamativa

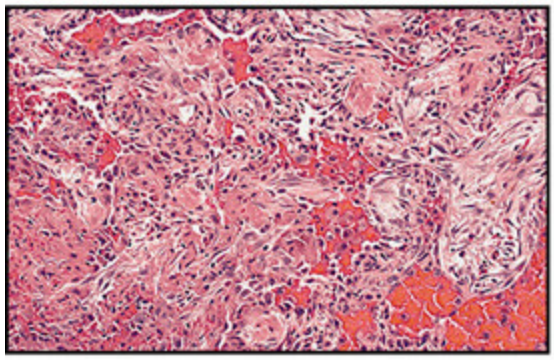


O pulmão está difusamente envolvido pelo proeminente acúmulo de macrófagos alveolares. Ocorre fibrose mínima, e a arquitetura do pulmão está bem preservada. Os macrófagos alveolares contêm pigmento finamente granular marrom

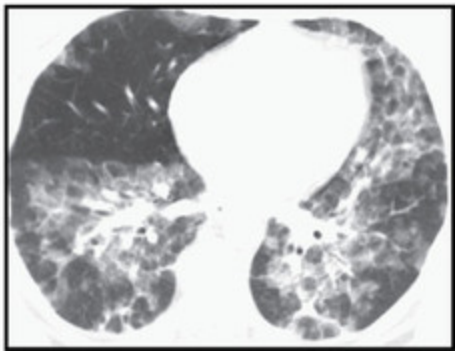


TCAR mostra extensa área bilateral de atenuação em vidro fosco

Pneumonia intersticial aguda



O interstício está difusamente engrossado pela uniforme fibrose em organização. A fibrose em organização se situa dentro do interstício alveolar e no espaço aéreo



A TC mostra extensa área bilateral de atenuação em vidro fosco e área irregular de consolidação

FIGURA 4-149

PIL tem uma aparência radiológica variada e não específica. A TCAR é caracterizada pela presença de opacidades em vidro fosco, nódulos

centrilobulares mal definidos e espessamento do interstício ao longo dos vasos linfáticos. Lesões císticas com paredes finas foram descritas. O aumento dos linfonodos é mais comum.

A história natural e o prognóstico da PIL não são bem compreendidos e se apresentam altamente variáveis. A terapia corticosteroide sozinha ou em combinação com outros agentes tem sido utilizada para tratar doentes sintomáticos com PIL, embora sua eficácia não tenha sido estabelecida em um ensaio clínico controlado.

Pneumonia intersticial aguda

A PIA é uma forma fulminante e incomum de lesão pulmonar que se apresenta de forma aguda (dias a semanas do início dos sintomas). O termo clínico-patológico é sinônimo do padrão histopatológico do dano alveolar difuso (DAD) idiopático. Muitos pacientes são previamente saudáveis antes do aparecimento da doença. Não há predileção por gênero.

Um alto índice de suspeita é necessário para fazer disso um diagnóstico. O início normalmente é abrupto, embora seja comum um pródromo da doença durar, em geral, de 7 a 14 dias antes da apresentação. Febre, tosse e falta de ar são sintomas e sinais clínicos comuns. A taquipneia está presente, e o exame do tórax revela crepitações na ausculta. Exames laboratoriais de rotina são inespecíficos e geralmente inúteis. Muitos pacientes apresentam hipoxemia de moderada a grave, levando a uma insuficiência respiratória.

A radiografia do tórax apresenta opacidade do espaço aéreo, difusa e bilateral. A TC apresenta opacidade em vidro fosco em áreas simétricas, bilaterais e irregulares ou, ocasionalmente, uma consolidação do espaço aéreo. Uma distribuição predominantemente subpleural pode ser vista.

A biópsia pulmonar cirúrgica é necessária para confirmar o diagnóstico, e DAD organizante geralmente está presente. A taxa de mortalidade é elevada, ocorrendo óbito da maioria dos pacientes no prazo de 6 meses do aparecimento da doença. Se o paciente se recupera, há uma melhora substancial na função pulmonar, e é possível visualizar um clareamento radiográfico. Não está claro se a terapia com corticosteroide é eficaz na PIA. Muitas vezes é necessária a ventilação mecânica. O principal tratamento é o cuidado paliativo.

Pneumonia intersticial descamativa

A PID é um raro processo que afeta tabagistas em sua quarta ou quinta décadas de vida. Muitos casos que anteriormente eram denominados de PID são casos de BR-DPI. Há uma clara evidência de que a exposição à fumaça do cigarro nem sempre está presente em pacientes com PID.

A maioria dos pacientes apresenta dispneia. O teste de função pulmonar mostra um padrão restritivo, com DCO reduzido e hipoxemia na gasometria arterial.

As radiografias do tórax podem ser normais em até 20% dos casos. Em geral, a TCAR ostra áreas de opacidade em vidro fosco, simétricas e bilaterais, envolvendo principalmente as zonas pulmonares inferiores. Opacidades reticulares podem ser vistas em TC em, aproximadamente, 50% dos pacientes.

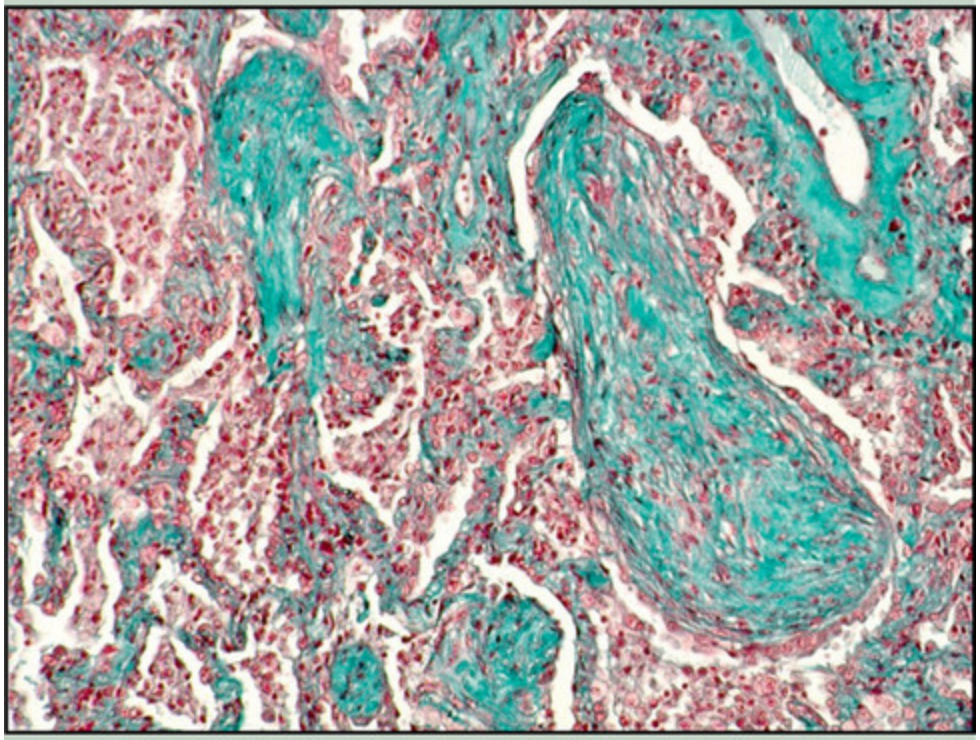
A característica histológica dominante é o acúmulo de macrófagos intra-alveolares. Em pequena ampliação, o processo normalmente parece afetar o pulmão de modo difuso e parece uniforme de campo para campo. Frequentemente, o paciente apresenta fibrose intersticial. A coloração azul da prússia para o ferro pode revelar hemossiderina, um pigmento finamente granular. A proliferação de pneumócitos alveolares pode ser proeminente junto ao espessamento dos septos alveolares, mas não há focos fibroblásticos. Vários achados histopatológicos aparecem com mais frequência em pacientes com PID comparado a BR — extensa fibrose intersticial, presença de folículos linfoides e infiltração eosinofílica.

A cessação do tabagismo resulta em melhora clínica. A taxa de sobrevida entre 5 a 10 anos é de 95% e 70%, respectivamente. A terapia com corticosteroides parece estar associada a modestos benefícios clínicos, mas, em geral, sem resolução da doença. A progressão da doença com eventual morte pode ocorrer em indivíduos com PID, especialmente com a continuação do tabagismo.

Pneumomia em organização criptogênica



TCAR mostra áreas bilaterais de consolidação. Embora a consolidação tenha uma distribuição irregular, as lesões envolvem principalmente as regiões peribrônquica e subpleural. Áreas irregulares de atenuação em vidro fosco também estão presentes



Pólipos intraluminais do tecido de granulação consistindo de fibroblastos embutidos no colágeno e no tecido conjuntivo frouxo e miofibroblastos estão presentes nos dutos e espaços alveolares

FIGURA 4-150

A pneumonia em organização criptogênica (POC) é uma síndrome clínico-patológica específica de causa desconhecida. A incidência e a

prevalência de POC são desconhecidas, mas uma incidência cumulativa de seis a sete por 100 mil admissões hospitalares foi encontrada em um grande hospital universitário. O início da doença tipicamente ocorre entre a quinta e a sexta décadas de vida, com homens e mulheres sendo igualmente afetados.

A apresentação clínica da POC muitas vezes assemelha-se à da pneumonia adquirida na comunidade. Em 50% dos casos, o início apresenta-se como uma doença respiratória semelhante à gripe que inclui febre, mal-estar, fadiga e tosse. Quase três quartos dos pacientes têm seus sintomas por menos de 2 meses, e poucos apresentam por mais de 6 meses antes do diagnóstico. Uma perda de peso superior a 4,5kg é encontrada em mais de 50% dos pacientes. Estertores inspiratórios frequentemente estão presentes no exame do tórax. Um exame de pulmão normal é encontrado em 25% dos pacientes.

Exames laboratoriais de rotina são inespecíficos. Uma leucocitose sem aumento de eosinófilos é vista em aproximadamente metade dos pacientes. A taxa de velocidade de sedimentação eritrocitária inicial costuma estar elevada em pacientes com POC.

Em geral, a função pulmonar está prejudicada, com um distúrbio restritivo sendo o mais comum. Repouso e exercícios de hipoxemia arterial são comuns.

As manifestações radiográficas são bastante distintas. Opacidades alveolares difusas, bilaterais, na presença de volume pulmonar normal são imagens radiológicas características em pacientes com POC. As opacidades alveolares raramente podem ser unilaterais. A tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) do pulmão apresenta uma irregularidade na consolidação do espaço aéreo, opacidade em vidro fosco, pequenas opacidades nodulares, dilatação e espessamento da parede brônquica. Essas opacidades irregulares ocorrem com mais frequência na periferia do pulmão e, em geral, localizam-se na região inferior do pulmão. A tomografia computadorizada (TC) pode revelar uma doença muito mais extensa do que a esperada pela revisão das radiografias simples de tórax. Opacidades pulmonares recorrentes e migratórias são comuns.

A histopatologia da pneumonia em organização é um padrão morfológico específico de fibrose intraluminal que é relativamente inespecífico, mas pode ser característico de certas síndromes clínicas. A lesão caracteriza-se

pela proliferação excessiva de tecido de granulação no interior de pequenas vias aéreas (bronquiolite proliferativa) e dutos alveolares associados a uma inflamação crônica em torno dos alvéolos. Macrófagos espumosos podem ser vistos nos espaços alveolares, presumivelmente secundários a uma oclusão bronquiolar. Uma aparência recente e uniforme à mudanças sem uma grande ruptura da arquitetura pulmonar é um achado característico. A arquitetura pulmonar está preservada, sem remodelação ou faveolamento.

A terapia com corticosteroide é o tratamento mais comum utilizado nesses pacientes. Esse método resulta na recuperação clínica de dois terços dos pacientes. A redução precoce da dose ou a cessação no início da terapia com corticosteroide podem aumentar o risco de uma reincidência.

Proteinose alveolar pulmonar

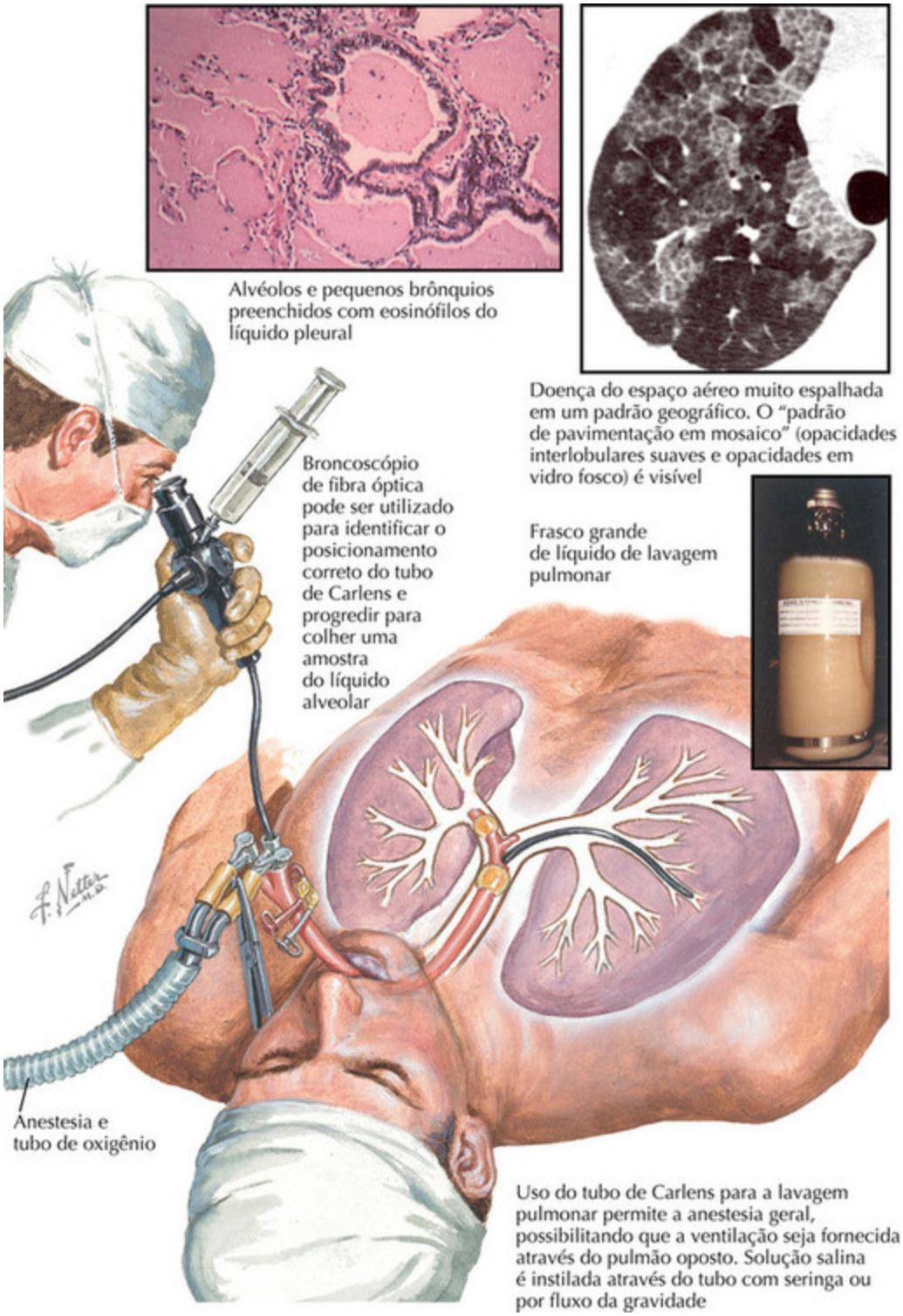


FIGURA 4-151

A proteinose alveolar pulmonar é um doença rara, caracterizada pelo preenchimento alveolar com material lipoproteináceo, constituído

principalmente de fosfolipídio surfactante e apoproteinas surfactantes. Esse material amorfo mancha com o reagente ácido periódico de Schiff (PAS). Uma anormalidade no processamento de surfactante pelos macrófagos alveolares e a diminuição da função ou do nível de proteína de granulócitos e fator estimulante de colônias de macrófagos (GM-CSF) contribuem para a patogênese da PAP. Há uma pequena reação inflamatória em torno do pulmão, e a arquitetura pulmonar subjacente está preservada.

Três formas de PAP são reconhecidas: adquirida, congênita e secundária. A maioria dos casos de PAP (>90%) ocorre como um distúrbio primário adquirido, de causa desconhecida. A forma adquirida é considerada associada ao alto nível de exposição à poeira (p. ex., sílica, alumínio ou titânio), à infeção (p. ex., *Nocardia*, *Pneumocystis jiroveci*, micobactérias e vários fungos endêmicos ou oportunistas), a doenças malignas hematológicas e após transplante alogênico de medula óssea em casos de leucemia mieloide. A forma congênita se apresenta no período neonatal e provavelmente resulta de mutações no surfactante ou no gene receptor GM-CSF, estando relacionada com uma disfunção dos macrófagos.

A idade típica de apresentação em um paciente adulto com PAP é de 30 a 50 anos, com predominância para o sexo masculino. Embora alguns pacientes estejam assintomáticos, muitos com radiografia de tórax anormal apresentam tosse (com muco produtivo ou material gelatinoso “espesso”) e dispneia. Em pacientes mais graves, podem aparecer sintomas constitucionais de anorexia, perda de peso e fadiga. Ao exame físico, pode apresentar taquipneia, cianose, crepitações, taquicardia e, ocasionalmente, um baqueteamento.

Entre as alterações laboratoriais, incluem-se policitemia, hipergamaglobulinemia e aumento dos níveis de lactato desidrogenase (LDH). Níveis séricos elevados de proteínas surfactantes pulmonares A e D (SP-A e SP-D) e vários marcadores tumorais (antígeno carcinoembriogênico [CEA], antígenos de carboidratos sialyl Lewis-a [Ca 19-9] e sialyl SSEA-1 [SLX] foram encontrados no lavado broncoalveolar (LBA) e no soro de alguns pacientes com PAP. Vários marcadores biológicos apresentaram correlação com a gravidade da doença, incluindo LDH, SP-A, SP-D, o antígeno Kerbs von Lungren 6 (KL-6) e o CEA.

Um defeito ventilatório restritivo é o mais comum. Às vezes, pode haver diminuição isolada da DL_{CO} (capacidade de difusão do monóxido de carbono), muitas vezes fora de proporção em relação ao grau de redução do volume pulmonar. A alteração mais notável é a redução da Pa_{O2}, que pode estar acentuadamente reduzida.

A radiografia do tórax apresenta opacidade alveolar simétrica, bilateral, localizada centralmente na região média e inferior do pulmão, às vezes resultando em uma distribuição em “asa de morcego”. Broncografias são raras. Uma fina banda lucente pode delinear acentuadamente a consistência do diafragma e do coração, com preservação do pulmão imediatamente adjacentes a essas estruturas. A tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) revela uma opacificação em vidro fosco que tipicamente poupa a periferia. Além disso, estruturas intralobulares espessadas e septos interlobulares em formas poligonais típicas podem dar a aparência tipo “pavimentação em mosaico”. O padrão pavimentação em mosaico não é específico para a PAP porque tem sido observado em pacientes com a síndrome de angústia respiratória, em pneumonia lipoídica, em pneumonia intersticial aguda, em reações de hipersensibilidade relacionada com a droga e em danos alveolares difusos sobrepostos a uma pneumonia intersticial usual.

Quando houver suspeita de PAP, a broncoscopia fibrótica para obter o LBA e, se possível, a biópsia transbroncoscópica são o próximo passo indicado. A biópsia transtorácica videoassistida é necessária em pacientes ocasionais com resultados de LBA e biópsia transbroncoscópica negativas. Achados característicos de LBA em PAP incluem a aparência leitosa ou opaca, causada por abundante material lipoproteináceo; o exame citológico do LBA revela macrófagos alveolares ingurgitados com material PAS-positivo. Biópsias pulmonares abertas e transbrônquica revelam preenchimento dos bronquíolos terminais e alveolares com material lipoproteináceo granular ou em flocos que ficam manchados de rosa com o PAS.

O curso do PAP é variável. A opção de escolha do tratamento para pacientes com PAP depende da gravidade dos sintomas e das alterações nas trocas gasosas. Para os pacientes assintomáticos com pequeno dano fisiológico ou sem dano algum (apesar das alterações radiológicas

extensas), recomenda-se um período de observação. Para pacientes com dispneia grave e hipoxemia, recomenda-se a lavagem pulmonar total através de um tubo endotraqueal de duplo lúmen. O procedimento deve ser realizado sob anestesia geral. Apenas um pulmão é lavado a cada sessão, e o pulmão contralateral recebe oxigênio na quantidade necessária. Alguns pacientes melhoraram após a realização do procedimento em apenas um pulmão. A terapia experimental com GM-CSF foi utilizada com base em evidências de que a diminuição do efeito GM-CSF contribui para a PAP. A terapia com glicocorticoide não é benéfica.

Hemossiderose pulmonar idiopática

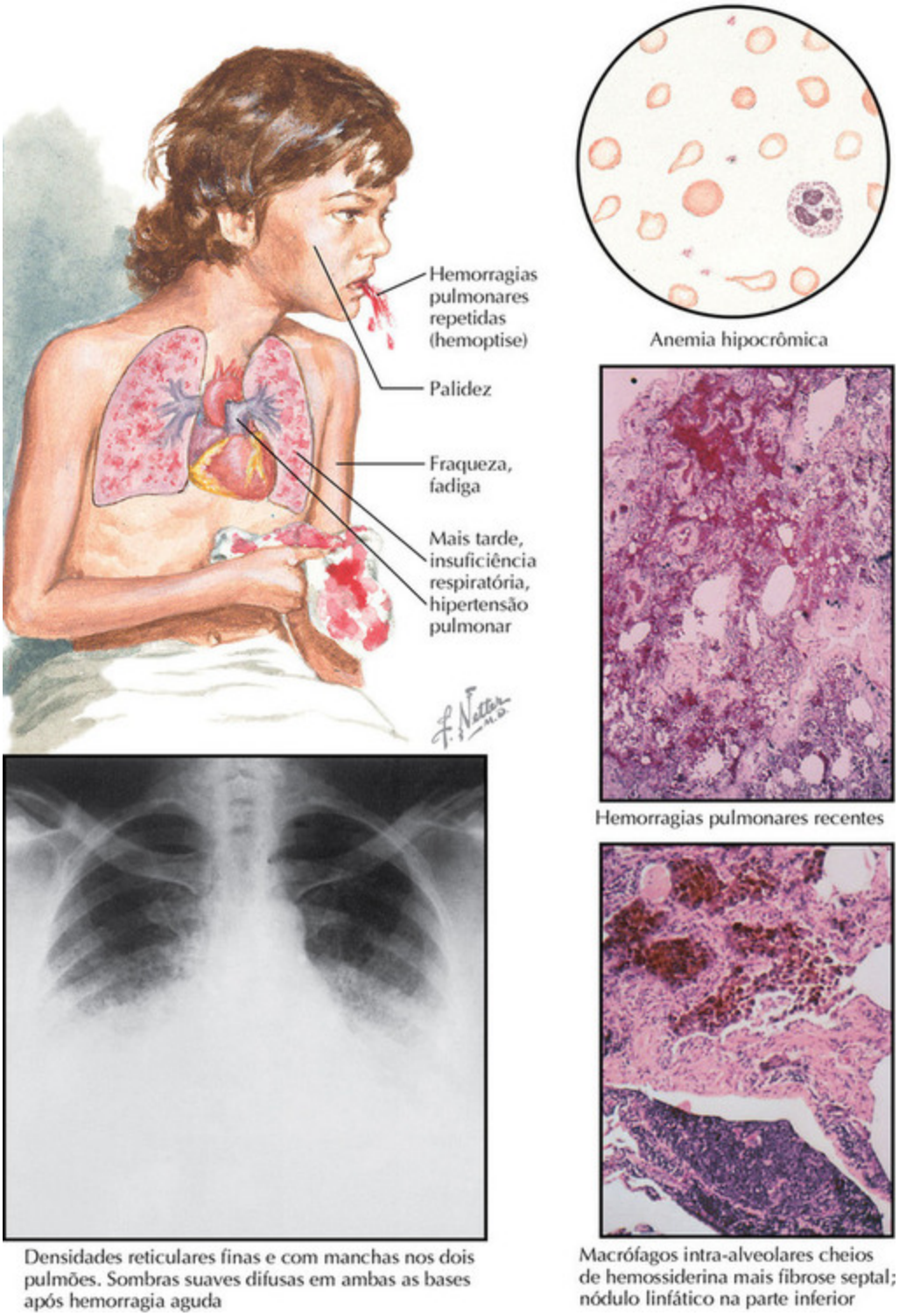


FIGURA 4-152

A hemossiderose pulmonar idiopática (HPI) é uma doença de origem desconhecida, que costuma ocorrer em crianças de ambos os sexos

igualmente. Episódios repetitivos de hemorragia pulmonar com resultante anemia, perda sanguínea e insuficiência respiratória caracterizam a doença. Em crianças, essa doença está associada à doença celíaca e ao elevado nível de IgA. A exposição ambiental ao mofo, particularmente ao *Stachybotrys chartarum*, tem sido sugerida como um fator causador em lactentes com HPI, porém a relação ainda não foi comprovada.

Hemorragias pulmonares brandas sem complexos imunes são achados histológicos típicos. Um defeito estrutural nos alvéolos capilares pode predispor indivíduos para essa condição. A infiltração de neutrófilos (capilarite alveolar ou vasculite) não é encontrada. Repetidas hemorragias resultam em acúmulo de macrófagos carregados de hemossiderina e em depósito de ferro livre nos tecidos pulmonares; este último pode resultar no desenvolvimento de fibrose pulmonar. A obliteração dos capilares alveolares pode resultar em hipertensão pulmonar. Nódulos impregnados de hemossiderina estão espalhados no parênquima, ao longo dos vasos linfáticos e na drenagem de linfonodo hilar. O papel da lesão imunológica em pacientes com HPI permanece obscuro.

O início da HPI pode ser insidioso ou com um episódio explosivo de hemoptise. Em alguns pacientes, anemia, sintomas constitucionais, tosse e alterações radiológicas precedem a hemoptise franca. Durante os episódios de sangramento agudo, crepitações, sibilos e roncos com embotamento à percussão são observados nas áreas pulmonares acometidas. Mais tarde, é possível observar dispneia, taquipneia, hepatoesplenomegalia e baqueteamento digital.

Dados dos exames laboratoriais de rotina serão úteis somente na presença acentuada de deficiência de ferro. Não há nenhuma evidência de coagulopatia, trombocitopenia, disfunção hepática ou glomerulonefrite.

Anormalidades fisiológicas em HPI variam de acordo com a ocorrência de hemorragia recente, do grau de fibrose e da gravidade do comprometimento vascular. Na hemorragia aguda, a capacidade vital, a taxa de fluxo e P_{O2} arterial podem estar reduzidos, mas a DL_{CO} (capacidade de difusão do monóxido de carbono) pode estar inapropriadamente elevada. Como resultado da fibrose, ocorre um padrão restritivo com DL_{CO} reduzida. A hipertensão pulmonar irreversível e a insuficiência ventricular direita são características da fase final da doença.

Durante os episódios hemorrágicos agudos, a radiografia do tórax apresenta sombras de preenchimento alveolar difusas e irregulares. Essas opacidades podem clarear rapidamente, só para aparecer no mesmo ou em outro local, com surtos subsequentes de hemorragia. Broncografias são frequentemente obtidas. A tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) apresenta opacidade em vidro fosco ou preenchimento espacial difusos, mais evidentes nas regiões média e inferior do pulmão. Com a repetição dos episódios, um padrão intersticial reticular persiste nas áreas anteriores à hemorragia. Os linfonodos hilares podem estar aumentados. Em estágios mais avançados, são comuns a hipertrofia ventricular direita e a dilatação da artéria pulmonar. A digitalização da perfusão pulmonar de partículas de albumina marcada com tecnécio-99m (99mTc) pode mostrar foco de alta radioatividade nos pulmões onde o material marcado radioativamente extravasou para os alvéolos. Além disso, uma hemorragia intrapulmonar ativa pode ser visualizada por radiocintilografia pulmonar, onde eritrócitos autólogos marcados com 51Cr ou 99mTc são injetados por via intravenosa, com a subsequente gravação da radioatividade nos pulmões.

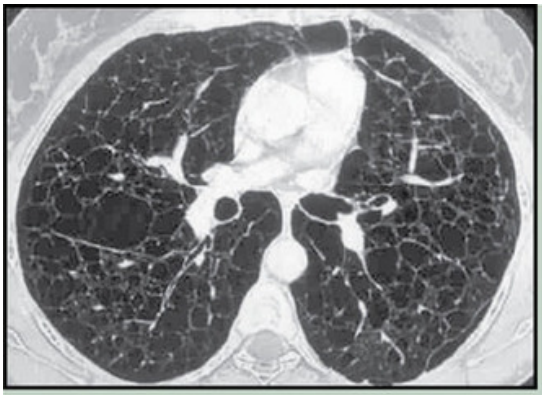
A HPI é um diagnóstico de exclusão sugerido por uma história de episódios recorrentes de hemoptise, presença de anemia por deficiência de ferro e anormalidades radiológicas típicas em uma criança com função renal normal.

O lavado broncoalveolar contínuo é util porque alíquotas do lavado são progressivamente mais hemorrágicas. Macrófagos carregados de hemossiderina podem ser demonstrados pela coloração azul da prússia. O LBA é muito útil no diagnóstico de opacidades pulmonares difusas sem hemoptise. Em pacientes que não apresentam os episódios típicos de hemoptise, a biópsia pulmonar é a única forma inequívoca de se estabelecer o diagnóstico, podendo ser obtida por técnicas de biópsias pulmonares transbrônquicas ou cirúrgicas.

O prognóstico de HPI é ruim. Crianças e adolescentes mais frequentemente apresentam um curso rápido e com um prognóstico pior. Em adultos, o prognóstico é mais favorável. Os corticosteroides e outros medicamentos imunossupressores podem ser eficazes no episódio agudo. O uso prolongado de corticosteroides orais pode diminuir os episódios de hemorragia alveolar aguda e retardar a progressão das alterações fibróticas

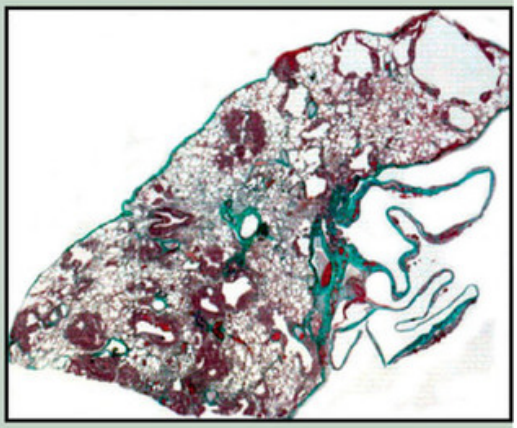
crônicas. Em pacientes com insuficiência respiratória grave, a oxigenação por membrana extracorpórea pode prolongar a sobrevida até que a terapia imunossupressora torne-se eficaz. Em pacientes de HPI com doença celíaca, uma dieta sem glúten tem sido associada à remissão dos sintomas pulmonares.

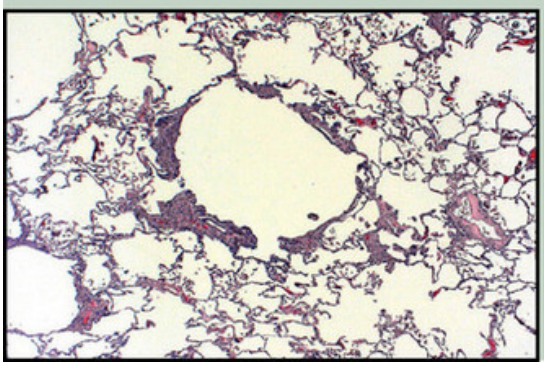
Linfangioleiomiomatose



TCAR mostrando numerosos cistos de paredes finas bilateralmente, ao longo do parênquima pulmonar

O pulmão mostra espaços císticos com moderada quantidade de células LAM em torno da periferia dos espaços





O pulmão mostra os espaços císticos com células LAM em torno da periferia dos espaços. O espaço cístico não contém nenhum teor de líquido ou conteúdo celular. O parênquima pulmonar interveniente parece normal

FIGURA 4-153

A linfangioleiomiomatose pulmonar (LAM) é uma doença pulmonar progressiva, difusa, que afeta mulheres jovens, em idade fértil. Ocorre como uma doença esporádica (S-LAM) ou como complexo esclerose tuberosa (TSC-LAM). A incidência e a prevalência (dois a cinco por milhão) de LAM esporádico são desconhecidas. A raça branca é mais frequentemente afetada do que outros grupos raciais.

Pacientes com S-LAM apresentam dispneia ou fadiga. Ocorre pneumotórax espontâneo em quase dois terços dos casos. Com frequência

são recorrentes, podem ser bilaterais e necessitar de uma pleurodese para uma terapia mais definitiva. A hemoptise ocorre e pode ser fatal. Quilotórax causado pela obstrução do duto torácico ou ruptura de vasos linfáticos na pleura ou mediastino pela proliferação de células musculares lisas são características dessa doença. A linfa tem um um tom branco-leitoso, com elevado nível de triglicérides (> 110mg/dL) e com quilomícrons. Quiloperitôneo (ascite quilosa), quilúria e quilopericárdio foram relatados. A angioleiomioma renal, um achado patológico característico em esclerose tuberosa, também é comum em LAM (≤ 50% dos indivíduos).

O exame físico pode ser inespecífico ou apresentar crepitações ao final da expiração, hiperinflação diminuída ou ausência de sons respiratórios, ascites e massas anexiais ou intra-abdominais.

Patologicamente, a LAM é caracterizada pela proliferação atípica do músculo liso em torno das estruturas broncovasculares e no interstício pulmonar. As células musculares lisas com aparência anormal apresentam perda de heterozigosidade e mutações inativadoras no complexo-2 esclerose tuberosa (16p13). Além disso, ocorre uma dilatação cística difusa dos espaços aéreos terminais. A hemossiderose é comum, consequência de uma hemorragia de baixo volume causada pela ruptura de vênulas tortuosas e dilatadas.

O estrogênio parece desempenhar papel crucial na progressão da doença. A doença não se apresenta antes da menarca e raramente após a menopausa (em geral, está associada à suplementação hormonal). A doença pode progredir durante a gravidez, diminuindo após a ooforectomia.

A LAM mais comumente se apresenta com fisiologia obstrutiva (taxa VEF_1 reduzida [volume expiratório forçado em 1 segundo], e relação VEF_1/CVF reduzida [capacidade vital forçada]) e aprisionamente gasoso. Tanto a perda da capacidade elástica quanto o aumento na resistência ao fluxo aéreo contribuem para a limitação do fluxo aéreo. Uma redução acentuada da DL_{CO} (capacidade de difusão do monóxido de carbono) é sua característica. A diferença alvéolo-arterial de oxigênio também está aumentada. Há uma diminuição no desempenho do exercício com a redução no consumo de oxigênio e baixo limiar anaeróbico na maioria dos pacientes.

Os achados radiológicos do tórax em pacientes com LAM não são constantes, variando de normal, no início do curso da doença, a graves alterações, tipo enfisematosa, em doenças avançadas. O pneumotórax pode ser uma característica inicial, e o derrame pleural quiloso pode desenvolver-se em qualquer época do curso da doença. A secção fina da tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) apresenta cistos de parede fina (100% dos pacientes), difusas, homogêneas e pequenas (< 1cm de diâmetro) e opacidades em vidro fosco (59%), podendo ser patognomônico em um contexto clínico apropriado. O achado abdominal mais comum inclui angiomiolipoma renal (54%), linfonodos abdominais aumentados (39%), linfangiomioma (16%), ascites (10%), dilatação do duto torácico (9%) e envolvimento hepático (4%).

Em geral, no diagnóstico deve-se suspeitar fortemente de qualquer jovem do sexo feminino que apresentar enfisema, pneumotórax recidivante ou um derrame pleural quiloso. LAM pode ser facilmente diagnosticada por seus achados histológicos característicos na biópsia pulmonar cirúrgica. A imunoistoquímica específica para músculos lisos, como os componentes actina ou desmina, e o HMB-45 têm sido utilizados para melhorar a sensibilidade e a especificidade diagnóstica.

Os motivos mais comuns para a internação são os tratamentos para pneumotórax espontâneo, quilotórax ou angiomiolipomas renais que apresentam hemorragia aguda ou em risco de hemorragia espontânea. O prognóstico é variável, mas geralmente ruim, com cerca de 22% a 62% dos pacientes evoluindo para insuficiência respiratória progressiva após 10 anos do diagnóstico. A sobrevida em longo prazo (> 20 anos após o diagnóstico) foi relatada. A gravidez e o uso de estrogênio suplementar são conhecidos como aceleradores do processo da doença.

Não há estudos sobre o papel dos corticosteroides, agentes citotóxicos, ooforectomia, progesterona, tamoxifeno ou análogos do hormônio liberador de hormônio luteinizante no tratamento de pacientes com LAM. O transplante de pulmão deve ser considerado em qualquer falha no tratamento do paciente. Existem relatos de reincidência da doença em pacientes transplantados pulmonares, e as células LAM recorrentes no doador do pulmão têm sido apresentadas como as causadoras no hospedeiro, sugerindo disseminação metastática.

Esclerose tuberosa

A esclerose tuberosa (TSC) é uma doença autossômica dominante rara que afeta, igualmente, homens e mulheres. Retardo mental, convulsões e angiofibroma facial (adenoma sebáceo) formam a clássica tríade clínica. Até 30% dos pacientes com TSC do sexo feminino apresentam alterações císticas pulmonares consistentes com LAM (TSC-LAM). Em pacientes com TSC-LAM, a análise do DNA do sangue periférico revela uma única mutação tanto em TSC1 quanto em TSC2, e as células LAM no pulmão revelam um segundo *hit* (supressão) ou a perda de heterozigosidade para o alelo normal. O envolvimento pulmonar em TSC apresenta um prognóstico ruim.

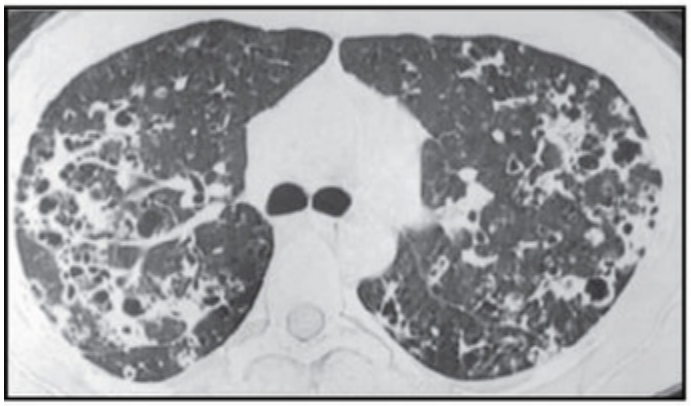
Histiocitose pulmonar de células de Langerhans

Característica radiográfica do tórax



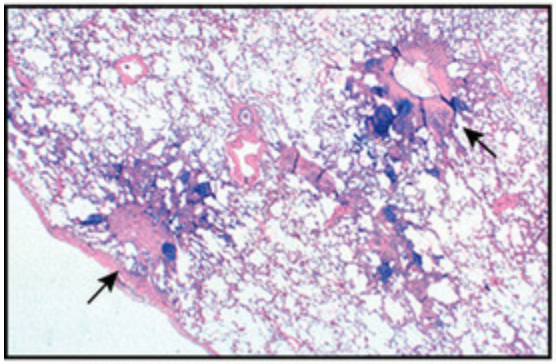
Opacidades reticulares e nodulares estão presentes em associação com os cistos na área superior, na perda de volume e poupadores de CPA

Características da TCAR

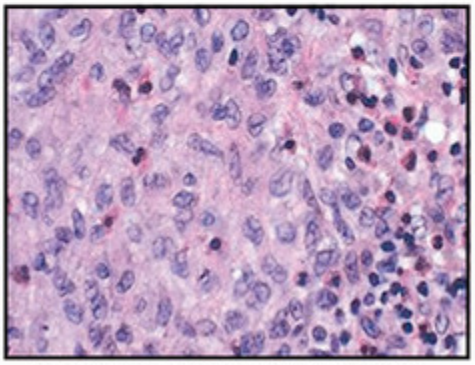


Uma combinação de nódulos e cistos (em geral, em formatos bizarros), especialmente se presente em tabagistas jovens, aponta, virtualmente, para o diagnóstico de HPCL. As lesões estão normalmente distribuídas igualmente na área central e periférica, seguindo uma distribuição broncovascular

Características histológicas



Microcospia de baixa energia mostra múltiplos infiltrados nodulares em forma estelar



O infiltrado celular consiste em lâminas de células Langerhans, que têm uma aparência uniforme consistindo de citoplasma eosionófilo moderado e proeminentes ranhuras nucleares. Eosinófilos dispersos também estão presentes

FIGURA 4-154

A histiocitose pulmonar de células de Langerhans (HPCL) afeta principalmente o pulmão de adultos jovens idade entre 20 a 40 anos. A raça

branca é comumente mais afetada do que os indivíduos de ascendência africana ou asiática. A patogênese da HPCL é desconhecida. A quase total associação da HPCL com o tabagismo implica fortemente um papel causal.

A apresentação clínica é variável, desde um estado assintomático (~ 16%) a uma condição rapidamente progressiva. Em geral, a doença tem início menos de 1 ano antes do diagnóstico. A manifestação clínica mais comum é tosse (56% a 70%), dispneia (40% a 87%), dor no peito, que é frequentemente pleurítica (10% a 21%), fadiga (~ 30%), perda de peso (20% a 30%) e febre (15%). O pneumotórax ocorre em cerca de 25% dos pacientes e, ocasionalmente, é a primeira manifestação da doença. A hipertensão pulmonar é comum. A hemoptise ocorre em aproximadamente 13% dos casos, devendo ter pronta consideração em infecção ou malignidade sobreposta. Além disso, a *diabetes insipidus*, secundária ao envolvimento hipotalâmico, pode estar presente em aproximadamente 15% dos pacientes, representando indicativo um prognóstico pior. Lesões ósseas císticas estão presentes em 4% a 20% dos pacientes e podem apresentar dor localizada ou uma fratura patológica. Com frequência, o resultado do exame físico é normal. Exames laboratoriais de rotina são inespecíficos.

As características radiológicas variam de acordo com o estágio da doença. A combinação de opacidades reticulares ou nodulares mal definidas ou nódulos estrelados (tamanho de 2-10mm), cistos na área superior ou faveolamento, preservação do volume pulmonar e os angulos costofrênicos poupados são altamente específicos para HPCL. A tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) escaneia o pulmão, revelando uma combinação de nódulos e cistos de paredes finas com predominância nas áreas superior e média. Um espessamento intersticial em um fumante jovem é tão característico que pode ser o diagnóstico de HPCL. A série de TC do tórax sugere uma sequência progressiva de nódulos a nódulos cavitados para lesões císticas.

Fisiologicamente, a mais importante e frequente anormalidade da função pulmonar é a acentuada redução da DL_{CO} (capacidade de difusão do monóxido de carbono), mas variados graus de doença restritiva, limitação do fluxo de ar e a redução da capacidade de exercício são descritos. Enquanto a doença predominantemente nodular geralmente está associada a testes de função pulmonar normais ou restritivos, é mais provável que a

doença cística esteja associada à limitação do fluxo de ar e à hiperinflação. Limitações na atividade e intolerância ao exercício com anormalidades da função pulmonar fora de proporção estão comumente presentes. Com o aumento dos exercícios, anormalidades nas trocas gasosas com reflexo no agravamento da diferença alvéolo-arterial de oxigênio são observados na maior parte dos pacientes.

A observação de mais de 5% de células de Langerhans no lavado broncoalveolar sugere fortemente o diagnóstico de HPCL. A biópsia transbrônquica pode ser suficiente para o diagnóstico, porém um grande número de biópsias falso-negativo ou não diagnosticadas pode resultar de um erro de amostragem e de tecido insuficiente. Biópsia pulmonar por videotoracoscopia geralmente é definitivo. As células de Langerhans podem ser reconhecidas por sua coloração característica para a proteína S-100. A imunocoloração tecidual com o anticorpo monoclonal OKT-6 (CD1a) distingue as células de Langerhans de outros histiócitos e pode ser um adjuvante útil em casos difíceis. Essas células também demonstraram a coloração com o anticorpo monoclonal MT-1.

Cessar o tabagismo é o principal tratamento, resultando na melhora clínica de muitos indivíduos. As terapias imunossupressoras (glicocorticoides e agentes citotóxicos) apresentam valor limitado. O transplante de pulmão deve ser considerado em pacientes com doença avançada. A recorrência da doença no transplantado pulmonar pode ocorrer. Estima-se que, em 5 a 10 anos, a taxa de sobrevida seja de 74% e 64%, respectivamente. A insuficiência respiratória é a causa mais comum de óbito. A outra principal causa de morte é o câncer, principalmente de origem hematológica ou epitelial.

Sarcoidose

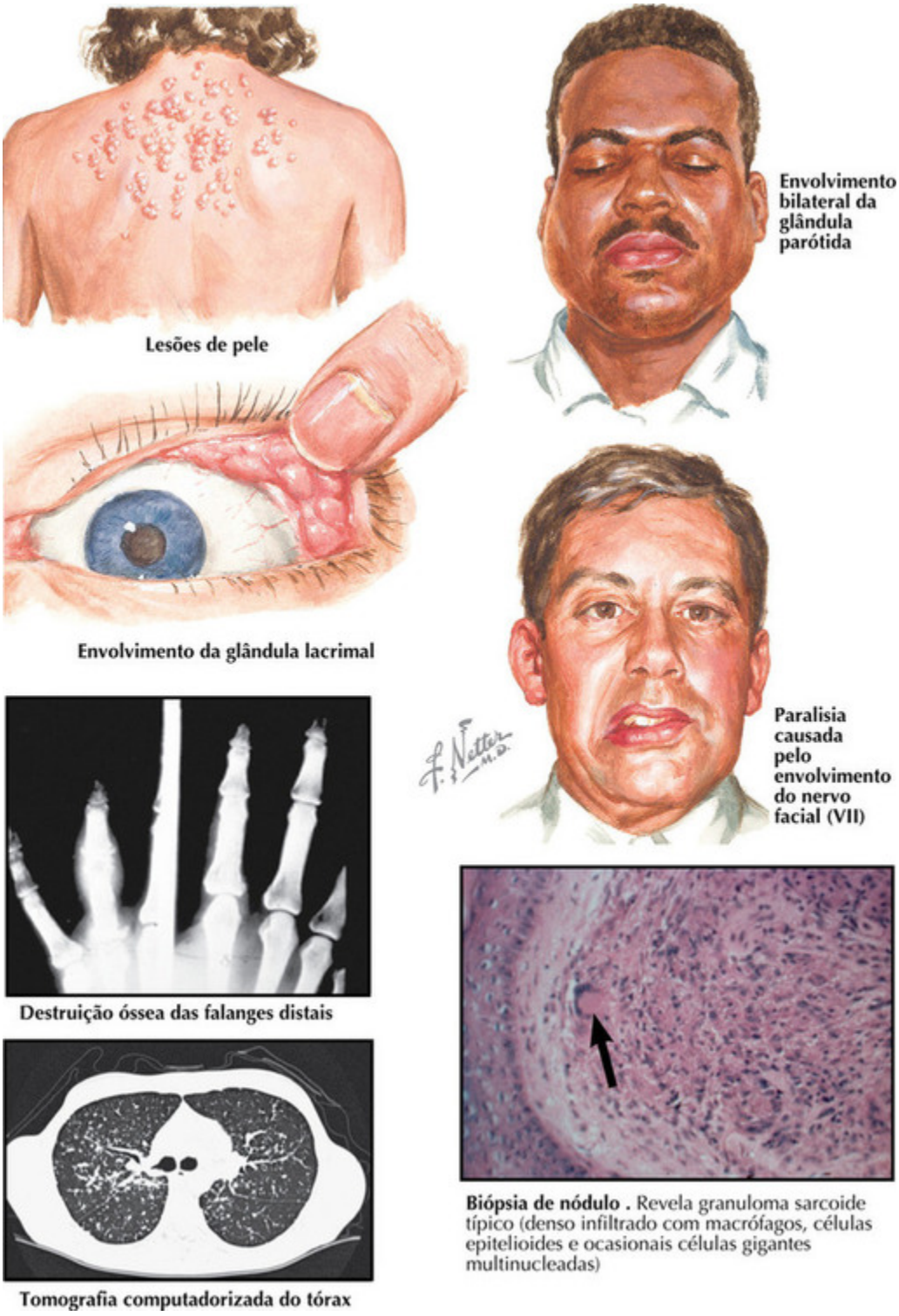


FIGURA 4-155

A sarcoidose é uma doença comum, de origem desconhecida, caracterizada pela infiltração de muitos órgãos pelos granulomas

epitelioides não caseosos. O pulmão é o órgão mais comumente afetado pela sarcoidose. A pele, os olhos e o fígado também estão frequentemente envolvidos. A sarcoidose pode afetar inúmeros órgãos, muitos dos quais estão detalhados no próximo parágrafo. Embora nos Estados Unidos a sarcoidose seja mais comum entre africanos americanos, a doença também apresenta alta prevalência em europeus do norte e ocorre em todo o mundo. As mulheres parecem contrair a doença com mais frequência do que os homens. A maioria dos pacientes tem início da doença com menos de 40 anos, embora haja um segundo pico de aumento de incidência após os 50 anos nas mulheres. Há maior incidência da doença entre parentes de primeiro grau (pais, irmãos e filhos) de pacientes com sarcoidose do que na população em geral. Isso está de acordo com a crença de que a sarcoidose representa uma resposta granulomatosa anormal a uma exposição ambiental em indivíduos geneticamente suscetíveis. A sarcoidose é rara em pessoas mais jovens do que 18 anos. Em geral, a sarcoidose é uma condição benigna em que todo o curso da doença pode transcorrer sem detecção. Muitas vezes, é descoberta em doentes assintomáticos através de triagem com radiografias de tórax.

A sarcoidose pode apresentar-se como uma variedade de síndromes clínicas que variam, dependendo, principalmente, da distribuição de envolvimento granulomatoso nos órgãos afetados (Fig. 4-155). Estas incluem: (1) síndrome de Löfgren (eritema nodoso com evidência radiográfica de aumento de linfonodos hilares, muitas vezes com febre concomitante e artrite na articulação [geralmente tornozelo]); (2) placas cutâneas e nódulos subcutâneos; (3) síndrome de Heerfordt (febre uveoparotídea); (4) uveíte isolada; (5) aumento da glândula salivar; (6) síndromes do sistema nervoso central (SNC) (geralmente paralisia do sétimo nervo); (7) cardiomiopatias ou arritmias cardíacas; (8) hepatoesplenomegalia (com ou sem hiperesplenismo); (9) envolvimento das vias aéreas superiores (sarcoidose do trato respiratório superior [SURT]); (10) hipercalcemia; (11) insuficiência renal; (12) linfadenopatia periférica; e (13) várias formas de doença pulmonar, incluindo adenopatia mediastinal, doença pulmonar intersticial, envolvimento endobrônquica com obstrução do fluxo de ar e chiado, além de hipertensão pulmonar.

A hipertensão pulmonar é uma complicação da sarcoidose com risco de morte. A sarcoidose associada à hipertensão pulmonar é classificada na

categoria diversos (classe 5), de acordo com o esquema de classificação da World Health Organization. Isso se deve a inúmeros mecanismos que podem causar hipertensão pulmonar na sarcoidose, incluindo hipertensão pulmonar venosa pelo envolvimento do miocárdio, fibrose pulmonar causando distorção vascular, hipoxemia por sarcoidose parenquimatosa, compressão da vasculatura por sarcoidose de linfadenopatia torácica e envolvimento de granulomatos diretamente da vasculatura pulmonar.

As apresentações radiológicas da sarcoidose são divididas em cinco etapas: (0) radiografia de tórax normal; (I) aumento do linfonodo paratraqueal direito e hilar bilateral; (II) persistência de linfonodos com infiltrações pulmonares concomitantes, (III) infiltrações pulmonares com adenopatia mediastinal não identificável e (IV) alterações fibrocísticas geralmente mais proeminentes nos lobos superiores. A fibrose pode ser significativa, com retração das áreas hilares e desvios da traqueia unilaterais e para cima. Ocasionalmente, podem desenvolver aspergilomas nesses espaços fibrocísticos. Pacientes com imagem radiológica compatível com o estágio I de sarcoidose são frequentemente assintomáticos e, em geral, apresentam testes de função pulmonar normal, a despeito da grande presença de granulomas em espécimes de biópsia pulmonar nesta fase da doença. Em lesões pulmonares radiologicamente discerníveis, um padrão restritivo de disfunção pode surgir com perda de volume pulmonar, diminuição da complacência pulmonar, hiperventilação, diminuição da capacidade de difusão e em casos mais graves, a hipoxemia. Em pulmões cronicamente cicatrizados, a evidência de disfunção das vias aéreas geralmente aparece com VEF_1 reduzido (volume expiratório forçado em 1 segundo) e taxa de fluxo reduzida a baixos volumes. Apesar da presença de dispneia, de disfunção pulmonar e de o prognóstico ser pior quanto maior for o estágio na radiografia do tórax, ocorre também muita sobreposição para que isso seja útil na avaliação dos pacientes. É claro que os pacientes com radiografias em estágio IV incluem praticamente todos com prognóstico muito ruim, embora nem todos com radiografias nesse estágio apresentem uma evolução desfavorável.

Apesar de a tomografia computadorizada do tórax não ser necessária para se avaliar o estágio da sarcoidose pulmonar, muitas vezes identifica claramente uma adenopatia mediastinal. Além disso, pode detectar doença

do parênquima que não é evidente nas radiografias de tórax. A sarcoidose parenquimatosa localiza-se comumente ao longo dos feixes broncovasculares e em regiões subpleurais.

Granulomas epitelioides não caseosos muitas vezes acompanhados de células gigantes e raramente por pequenos corpos calcificados (corpos de Schaumann), são as lesões fundamentais patológicas na sarcoidose, mas não específicas (Fig. 4-156). No entanto, esses granulomas muitas vezes não podem ser diferenciados dos granulomas de infecções fúngicas, berilioses, lepra, brucelose, doença pulmonar por hipersensibilidade, casos pontuais de tuberculose quando a caseificação e o bacilo acidor resistente não são aparentes, e na drenagem de nódulos linfáticos de tumores neoplásicos. Portanto, o diagnóstico de sarcoidose requer um quadro clínico compatível e cultura e esfregaço negativos para organismos causadores de doenças. Os granulomas frequentemente se desenvolvem em vários órgãos, explicando, assim, os múltiplos modos de apresentação clínica quando a estrutura do órgao e sua função estão prejudicados. Na maioria dos pacientes com deficiência, os principais órgãos afetados são pulmões, olhos e miocárdio.

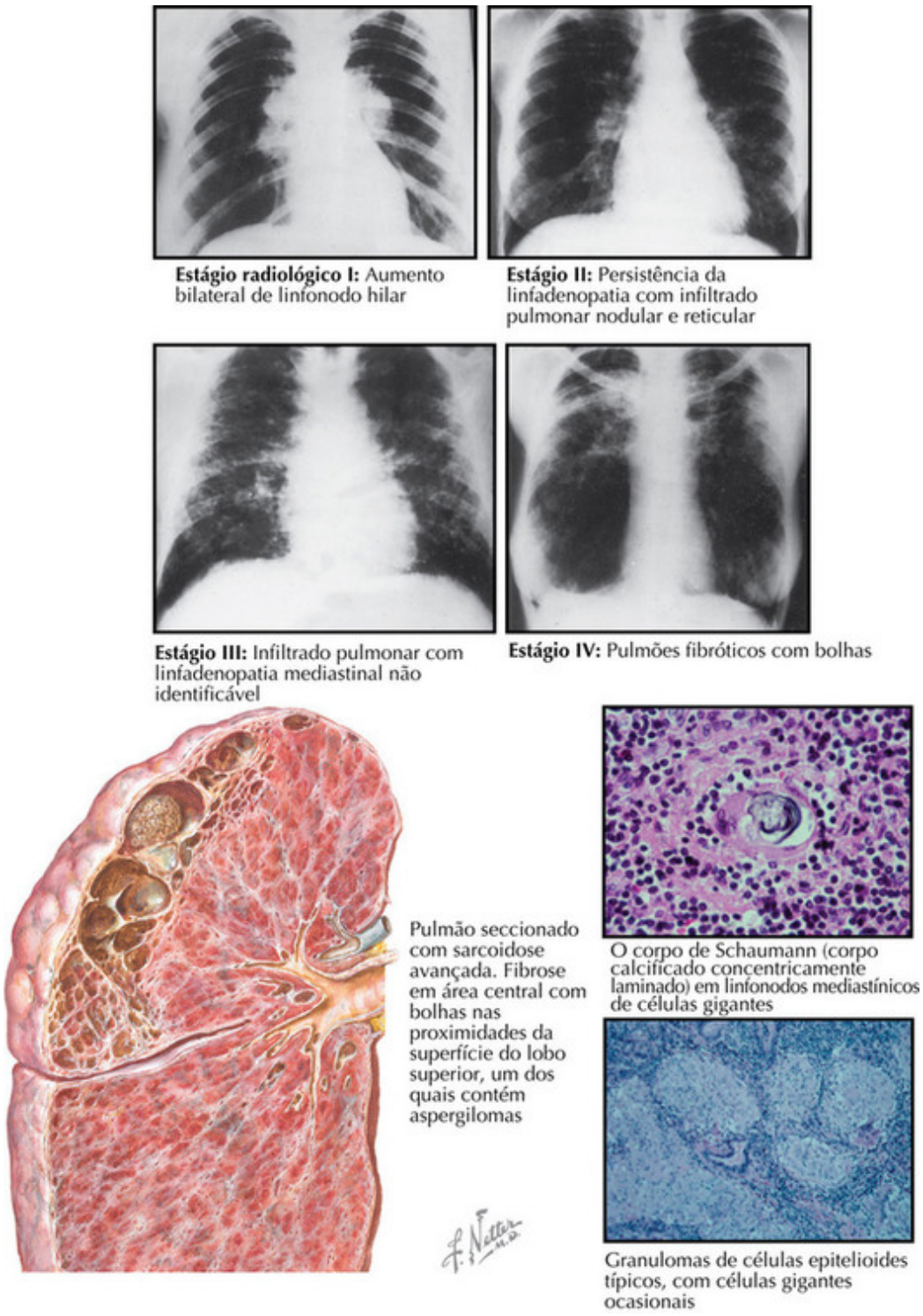


FIGURA 4-156

A imunopatogênese da sarcoidose não é conhecida completamente. O processo provavelmente começa com a interação de antígenos

desconhecidos com os antígenos presentes em células (APCs), como as células dendríticas e os macrófagos. Postula-se que essas APCs processam esses antígenos, apresentando-os através de antígeno leucocitário humano, moléculas classe II aos receptores de células T ligados aos linfócitos T, geralmente da classe CD4 + . Após esses fatos, as células T são estimuladas a se proliferar, e as citocinas, incluindo a interleucina-2 e o interferon-γ, são produzidos. Acredita-se que essas citocinas aumentem a produção do fator α de necrose tumoral derivada de macrófagos (TNF- α). Essas citocinas e, sem dúvida, muitas outras são as responsáveis pela formação de granulomas.

Níveis elevados de soro da enzima conversora de angiotensina (ECA) têm sido observados na sarcoidose ativa. No entanto, acredita-se que o nível sérico da ECA não seja específico ou sensível o suficiente para o diagnóstico de sarcoidose. O nível sérico de ECA pode ser útil para medir a atividade da doença nos casos em que os métodos clínicos de avaliação são difíceis ou onerosos.

O diagnóstico de sarcoidose baseia-se na apresentação de granulomas epitelioides não caseosos em tecidos submetidos à biópsia (pele, linfonodos, ou pulmão) de um paciente com quadro clínico compatível. Como já mencionado, o médico deve estar atento ao fato de que as causas alternativas potenciais de inflamação granulomatosa têm sido moderadamente excluídas.

A maioria dos pacientes com sarcoidose apresentam um curso benigno, com persistência de imagem radiológica não incapacitante, sem qualquer alteração e sem outras anormalidades clínicas. No entanto, um pequeno mas significativo número de pacientes estão incapacitados, e aproximadamente 4% irão à óbito por causa da sarcoidose, geralmente por insuficiência respiratória. Com menos frequência, a morte decorre de cardiomiopatia por sarcoidose ou por envolvimento do SNC. Por razões desconhecidas, o envolvimento cardíaco é a principal causa de morte por sarcoidose em indivíduos japoneses. Raramente a morte pode ser resultante de insuficiência renal ou de hemorragia por aspergilomas pulmonares que se formam nas bolhas presentes na sarcoidose. Os afro-americanos tendem a apresentar as formas mais agressivas da sarcoidose do que os brancos.

Pacientes com sarcoidose ativa geralmente respondem bem aos corticosteroides. O curso normal da terapia para a sarcoidose pulmonar

aguda é de 20 a 40 mg/d, equivalente a prednisona por 6 a 12 meses. A reincidência é comum após a cessação de prednisona e pode requerer a reintrodução do tratamento. Altas doses de corticosteroides muitas vezes são necessárias quando do envolvimento cardíaco, na sarcoidose facial desfigurante (lúpus pérnio) e na neurosarcoidose. O tratamento imediato com corticosteroide é indicado para pacientes com uveíte, doenças do SNC, hipercalcemia, cardiomiopatia, hiperesplenismo e disfunção pulmonar progressiva, mas somente 10% dos pacientes com sarcoidose necessita obrigatoriamente deste tipo de tratamento. Os corticosteroides não são indicados para pacientes com linfadenopatia hilar assintomática, ou com pequenas sombras pulmonares radiológicas, ou em testes de função hepática elevados, assintomáticos. A artrite da síndrome de Löfgren geralmente pode ser tratada com agentes anti-inflamatórios não esteroides.

Devido ao perigo da terapia prolongada por corticosteroide, medicamentos alternativos para os corticosteroides são frequentemente utilizados na sarcoidose crônica. Nesses casos, os corticosteroides são ainda muitas vezes necessários, mas a adição de medicamentos alternativos tem um efeito poupador de corticosteroides, de modo que a manutenção de sua dose possa ser diminuída. Tais medicamentos incluem metotrexato, hidroxicloroquina, cloroquina, azatioprina, leflunomida, pentoxifilina, talidomida, tetraciclinas e infliximabe.

Artrite reumatoide

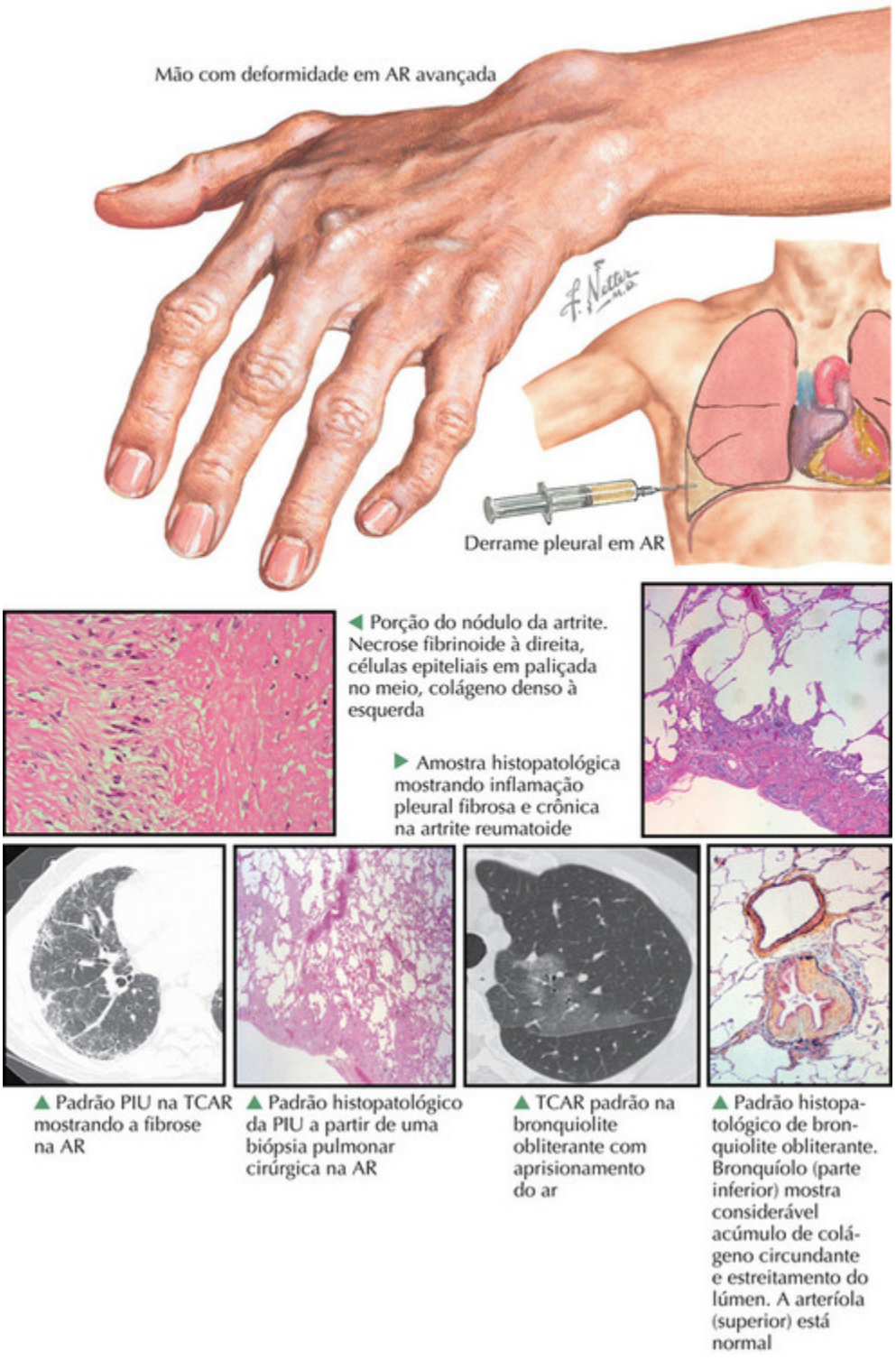


FIGURA 4-157

A artrite reumatoide (AR) é uma doença sistêmica, autoinflamatória, definida por seu ataque característico em articulações sinoviais. Afeta,

aproximadamente, 1% da população adulta nos Estados Unidos, com predominância do sexo feminino, na proporção de dois para um. Quando comparada à população em geral, a mortalidade global está aumentada, com a mediana de sobrevivência diminuída em uma década. Uma parte significativa do impacto clínico da doença é atribuída às suas manifestações extra-articulares (ExRAs). As ExRAs são comuns, com prevalência clínica de ExRA “grave” variando em até 40%, e com predomínio de distúrbios pulmonares, vasculares e cardíacos.

Até um terço dos pacientes com AR apresentam sintomas respiratórios, e até dois terços têm alterações radiológicas no tórax. O distúrbio fisiológico ocorre com menor frequência, mas, quando presente, é sinal de mau prognóstico. Devido ao fato de os medicamentos utilizados para tratar AR terem sido descritos tanto como causadores de toxicidade pulmonar direta quanto de aumento do risco de complicações infecciosas, a infecção respiratória e a doença pulmonar induzida por droga devem sempre ser consideradas em pacientes com novos sinais ou sintomas respiratórios. Um grande grupo de complicações diretas da AR também é bem conhecido. Essas complicações podem ser abordadas anatomicamente porque afetam todos os compartimentos do tórax, tanto na forma isolada como coletivamente.

AR pode causar doenças das vias aéreas superiores, inferiores e distais. É possível haver artrite de articulações cricoaritenoidea, nódulos reumatoides das vias aéreas superiores e paresia da corda vocal. Os sinais radiológicos de bronquiectasia têm sido descritos em até um terço dos pacientes, mas a doença clinicamente importante aparece com muito menos frequência. A doença das pequenas vias aéreas com obstrução fisiológica é comum e apresenta dispneia, tosse não produtiva ou respiração ofegante. Imagem com tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) apresenta nódulos centrilobular, hiperinflação e aprisionamento de ar heterogêneo. Patologicamente, podem ser vistos os tipos fibrosante (bronquiolite obliterante ou constritiva) e celular (linfocítica, foliculares e panbronquiolite difusa) da doença das pequenas vias aéreas.

Pleurisia, pleurite e derrame acometem cerca de 5% dos pacientes, e pode ser a manifestação intratorácica sintomática mais comum da doença. Os derrames podem preceder, acompanhar ou seguir o início do envolvimento articular. Apesar da preponderância de mulheres para essa doença, o

derrame pleural reumatoide é mais prevalente em homens. Eles tendem a ser pequenos e assimétricos, bem como aumentar e diminuir. A análise do líquido pleural revela baixo nível de glicose (< 50mg/dL), baixo pH (< 7,30), nível de lactato desidrogenase alto (LDH) (> 1.000UI/L) e fator reumatoide alto. Quando identificado, não se deve supor que o derrame esteja associado a AR. Observam-se empiema, empiema estéril, quilotórax e insuficiência cardíaca congestiva, mas um fibrotórax com restrição fisiológica e encarceramento pulmonar são raros. A hipertensão pulmonar isolada causada por uma vasculopatia primária é extremamente rara, mas é possível ocorrer uma capilarite ou uma hemorragia alveolar. Nódulos reumatoides (necrobióticos) são encontrados em até 20% dos pacientes, variando o tamanho de milímetros a centímetros, apresentam-se, em geral, assintomáticos e podem variar em tamanho ao longo do tempo. No entanto, podem cavitar e se complicar por pneumotórax, hidropneumotórax, empiema estéril e hemoptise. Nódulos identificados na tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) devem ser diferenciados dos malignos e das lesões infecciosas. A síndrome de Caplan refere-se a conglomerados de nódulos observados em pacientes com AR e pneumoconiose.

Doença pulmonar intersticial sintomática (DPI) foi descrita em 10% dos indivíduos, mas estudos prospectivos utilizando TCAR mostrou características específicas da DPI em até dois terços. Semelhante ao que é visto na doença pleural, a DPI pode preceder, acompanhar ou seguir o início do envolvimento articular. Embora todos os padrões patológicos descritos na pneumonia intersticial idiopática (pneumonia intersticial usual [PIU], pneumonia intersticial não específica [PINE], pneumonia em organização e dano alveolar difuso [DAD]) tenham sido descritos na AR, ao contrário da maioria das outras doenças de tecidos conjuntivos, na biópsia pulmonar cirúrgica um padrão PIU é mais comum do que o padrão PINE. O padrão DAD (síndrome de Hamman-Rich) é incomum, mas impressiona com sua apresentação de insuficiência respiratória rápida e progressiva, que, frequentemente, resulta em morte.

Esclerose sistêmica (Esclerodermia)

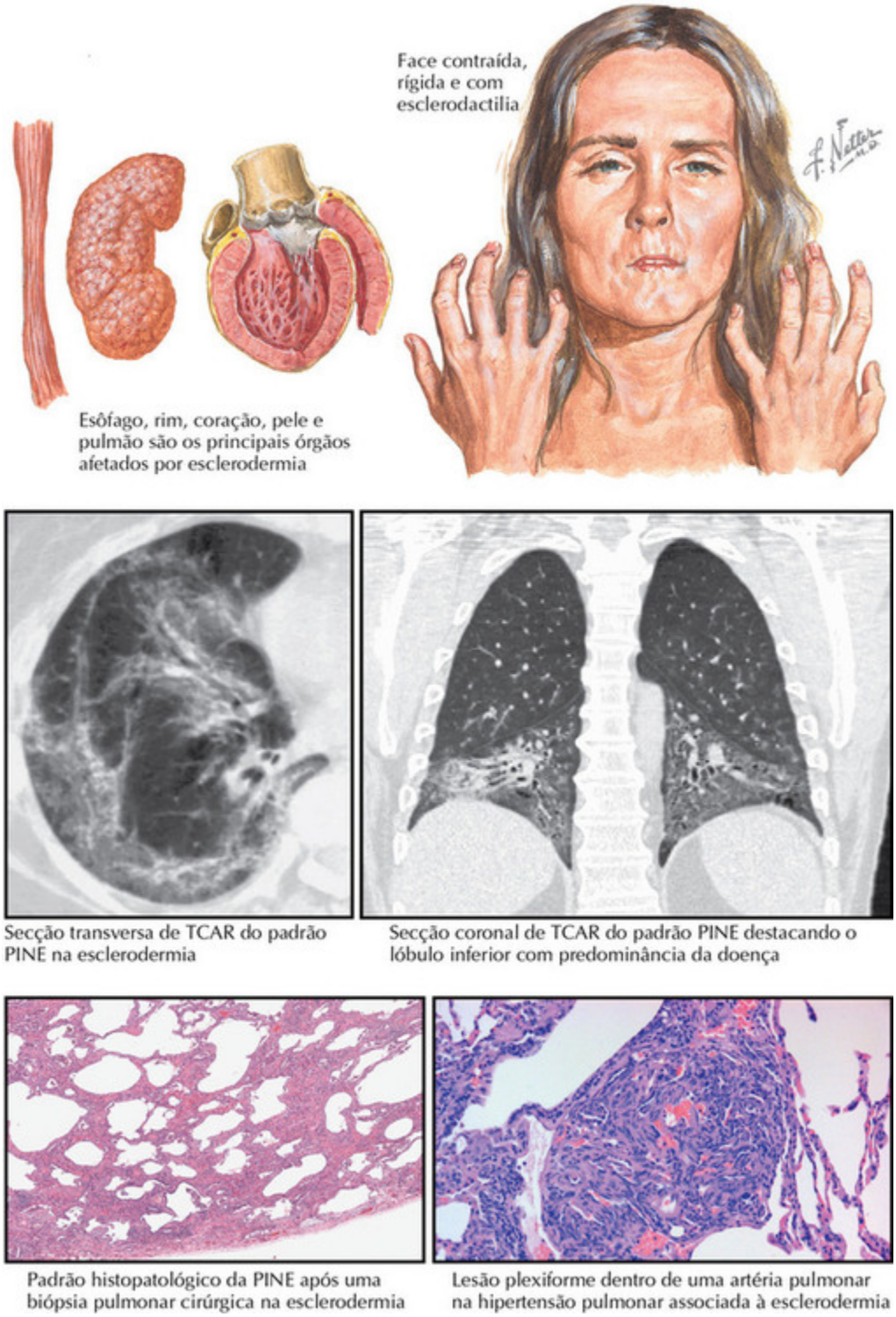


FIGURA 4-158

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença sistêmica, autoimune, que envolve clinicamente pele, trato gastrointestinal, sistema

musculoesquelético, rins, coração e pulmões. A maioria dos pacientes é mulher em sua quarta e quinta décadas de vida. Entre as queixas mais comuns, estão o fenômeno de Raynaud, o endurecimento da pele da face, extremidades superiores e tórax, disfagia, tosse e dispneia. Há uma variedade de subtipos clínicos da ES: cutânea difusa, limitada e sine-esclerodermia, todos definidos por padrões específicos de envolvimento da pele. Algumas anormalidades pulmonares podem ser identificadas em quase todos os pacientes, e certos fenótipos estão mais comumente associados a complicações pulmonares específicas do que os outros. No entanto, todas as manifestações pulmonares conhecidas foram descritas em cada um dos subtipos de ES, e não se deve excluir uma doença pulmonar específica com base, unicamente, em um fenótipo sorológico ou na forma clínica da esclerodermia.

Um grande número de manifestações pulmonares é encontrado na doença pulmonar intersticial (DPI) e na hipertensão pulmonar, sendo as mais comuns e as principais causas de morte. Aspiração crônica causada por falta de motilidade do esôfago, doenças das vias aéreas, fraqueza neuromuscular, restrição fisiológica secundária ao tórax com limitação dinâmica, derrame pleural, pneumotórax e câncer pulmonar causam doenças clinicamente significativas e, em geral, ocorrem o suficiente para serem consideradas em pacientes com ES que apresentam sintomas respiratórios. Como ocorre em todas as doenças do tecido conjuntivo (DTCs), a presença de infecção ou a reação às drogas deverão ter uma consideração inicial em todos os pacientes com sinais ou sintomas novos ou de piora respiratória.

Hipertensão pulmonar é a principal causa de mortalidade. Embora uma arteriopatia pulmonar semelhante ao que se observou no tratamento da hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI) seja o mecanismo dominante da disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, a doença tromboembólica crônica (em geral, associada à presença de anticorpos antifosfolípedes) e a perda do leito vascular como consequência de DPI também podem contribuir. Dispneia ao esforço é o sintoma de apresentação, e a síncope é um sinal de mau prognóstico. Imagens características do tórax na tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) podem dar dicas de hipertensão pulmonar com a presença de doenças do pericárdio, alargamento da artéria pulmonar e atenuação em mosaico. Dada a sua facilidade de uso, o ecocardiograma transtorácico de repouso (ETT) com

estimativa da pressão sistólica do ventrículo direito (PSVD) geralmente é o primeiro passo no diagnóstico, mas, em geral, sobrestima e subestima presença ou ausência de hipertensão pulmonar, bem como o respectivo grau. Quando se considera hipertensão pulmonar, a cateterização cardíaca direita continua a ser o padrão ouro para o diagnóstico. Atualmente, com os tratamentos disponíveis, a taxa de sobrevida esperada em 1 ano é de 81% e, em 2 anos, de 71%.

DPI é a manifestação pulmonar mais comum, com doença clinicamente significativa observada em mais de um terço dos pacientes. Nem a extensão nem a gravidade da doença de pele se correlacionam com a presença ou a gravidade da doença pulmonar. E, embora, em geral, seja mais vista na doença cutânea difusa (ESCD), também ocorre na doença cutânea limitada (ESDL), bem como naqueles casos sem qualquer envolvimento da pele. Anormalidades na TCAR consistentes com DPI são encontradas na maioria dos pacientes, e a fisiologia pulmonar anormal é encontrada em 45% a 100% dos casos, tendo como achado em comum um defeito restritivo e uma redução da capacidade de difusão. Devido ao fato de o declínio mais rápido da capacidade vital ocorrer nos 4 primeiros anos da doença, aqueles com capacidade vital forçada (CVF) e linha de base inferior correm maior risco de ter uma doença pulmonar progressiva. Embora a redução isolada da DL_{CO} (capacidade de difusão do monóxido de carbono) seja um dos primeiros e sensitivos sinais de ES-DPI, esses achados também servem como rápida avaliação para HP. Embora o lavado broncoalveolar tenha sido utilizado para identificar a presença de doença pulmonar na ES, a TCAR foi considerada mais sensível. Em contraste com a AR e com mais sintomas em comum com outras DTCs, a pneumonia intersticial não específica (PINE) é o padrão patológico mais prevalente observado na biópsia pulmonar cirúrgica. Comprovou-se que o tratamento de pacientes que têm ES-DPI com a substância ciclofosfamida está associado a melhora na CVF, escore cutâneo e qualidade de vida.

Lúpus eritematoso sistêmico (LES)

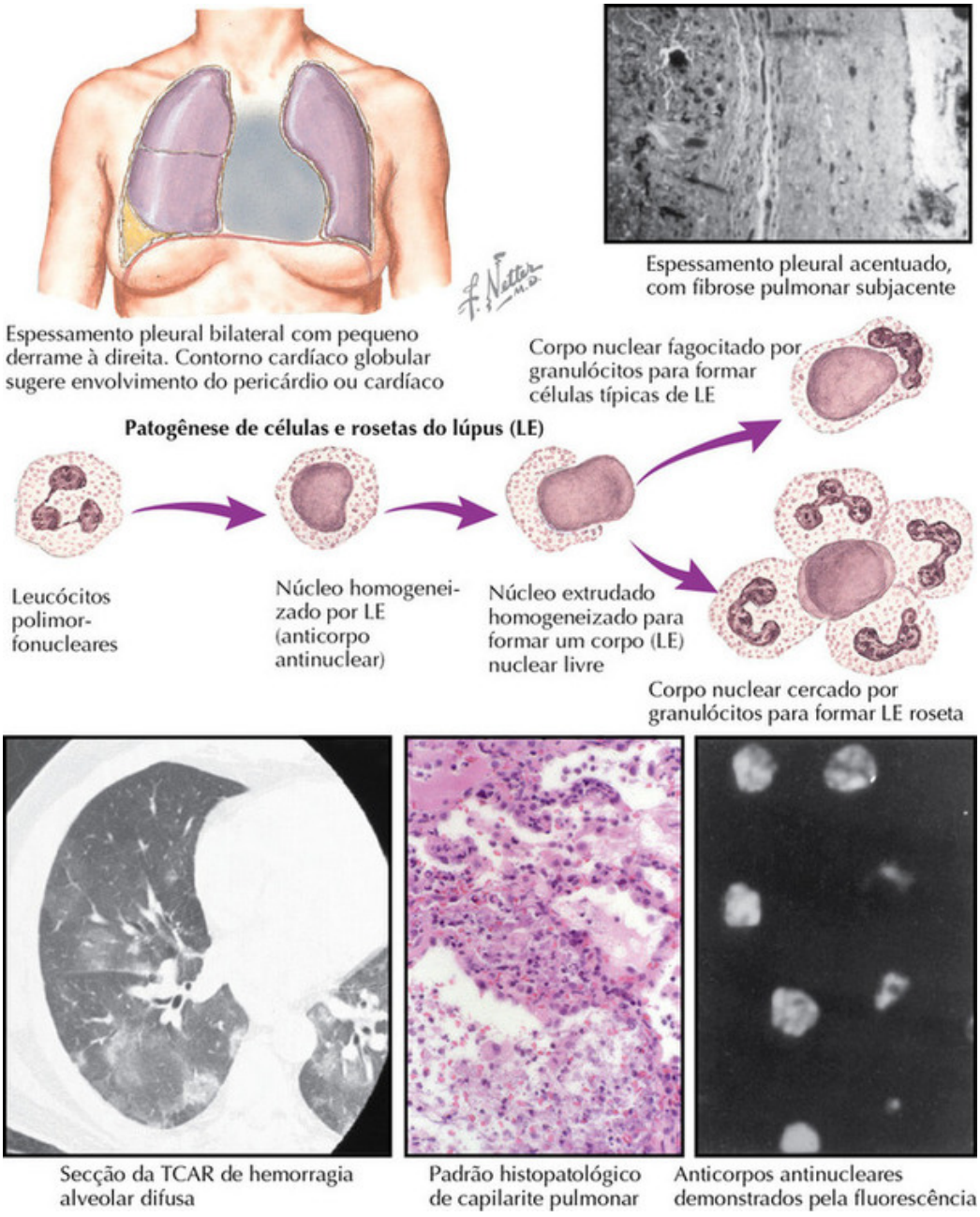


FIGURA 4-159

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença sistêmica e autoinflamatória que afeta mais comumente as mulheres em idade fértil. Os pacientes hispânicos e os afro-americanos apresentam a doença mais precocemente e com maior atividade e agressividade do que os brancos. Quando o LES é diagnosticado após os 50 anos, há menor relação feminino/masculino, maior incidência de problemas neurológicos,

envolvimento pulmonar e seroso, grandes lesões acumuladas em órgãos e índice mais elevado de mortalidade.

A frequência e as características do envolvimento pulmonar dependem do fenótipo clínico estudado e da sensibilidade dos métodos de detecção utilizados. A pneumonia infecciosa é a principal preocupação, particularmente nos pacientes tratados com corticosteroides ou outras terapias imunomoduladoras, e a infecção deve geralmente ser a primeira consideração em pacientes com sintomas respiratórios novos ou com agravamento ou radiografias do tórax anormais. Reações a drogas também são importantes para considerar, pois a toxicidade pulmonar tem sido notada em uma série de medicamentos comumente utilizados no tratamento de pacientes com LES, incluindo azatioprina, micofenolato, ciclofosfamida, metotrexato e drogas anti-inflamatórias não esteroides (AINEs).

Anormalidades fisiológicas pulmonares são comuns. A baixa capacidade de difusão com ou sem distúrbio ventilatório restritivo concomitante é o achado mais comum. Um terço ou mais apresentarão o distúrbio de difusão isolada. A limitação do fluxo aéreo, geralmente subclínica, é identificada em uma minoria dos pacientes. Os resultados da radiologia do tórax são comumente anormais. A característica da doença pulmonar intersticial (DPI) na tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) está presente em, pelo menos, um terço dos indivíduos assintomáticos, e as anormalidades das vias aéreas são encontradas em um quinto deles. As anormalidades mais comuns são as combinações de opacidades reticulares e em vidro fosco em áreas pulmonares médias e inferiores, com linhas interlobulares e intralobulares, bandas parenquimatosas, nódulos centrilobulares e consolidação focal menos comumente observados. Um quinto dos pacientes apresenta outra forma inexplicável de linfadenopatia mediastinal.

Acredita-se que a doença pleural seja a manifestação pulmonar clinicamente mais relevante e comum. Até um terço dos pacientes apresentam pleurite (sintomas de pleurisia com ou sem derrame pleural). Em geral, os derrames são bilaterais e de tamanho pequeno a moderado, embora possam ocorrer derrames significativos.

A variedade de padrões de DIP tem sido descrita. O padrão mais comum observado inclui pneumonia intersticial não específica, mista, fibrosante ou celular, apesar de a pneumonia em organização e, mais raramente, a

amiloidose difusa terem sido relatadas. Também se observam padrões de pneumonia intersticial usual e pneumonia intersticial linfoide, particularmente quando a síndrome Sjögren secundária estiver presente.

Uma das manifestações pulmonares mais clinicamente graves é a hemorragia alveolar difusa (HAD). A insuficiência respiratória pode desenvolver-se e, quando isso ocorrer, a ventilação mecânica é frequentemente necessária. Raramente a HAD pode ser a apresentação da manifestação do LES. Achados patológicos inclui hemorragia intra-alveolar e macrófagos alveolares corados com hemossiderina com ou sem capilarite (hemorragia branda). Um padrão patológico de dano alveolar difuso, com sua membrana hialina (e diferentes graus de infiltrato intersticial celular), é ocasionalmente observado. O prognóstico é variável, e aproximadamente metade dos pacientes morre durante a hospitalização. A sobrevivência depende do grau de hipoxemia, da presença e da gravidade das manifestações extrapulmonares coincidentes com o LES. Pode ocorrer HAD. A pneumonite lúpica aguda é caracterizada pelo aparecimento repentino de sintomas não específicos, incluindo dispneia, tosse, febre, dor pleurítica e, ocasionalmente, hemoptise. Em geral, anormalidades radiológicas são extensas e incluem opacidades difusas em vidro fosco e áreas de consolidação. Quando se realiza a biópsia pulmonar cirúrgica, o padrão histológico descrito é o DAD com ou sem hemorragia alveolar e capilarite.

A prevalência de hipertensão arterial pulmonar em pacientes com LES é desconhecida, porém é menor do que o observado na esclerodermia. Pacientes com síndrome do pulmão encolhido apresentam dispneia e diafragma elevado nas radiografias do tórax. Medidas da pressão transdiafragmática sugerem a fraqueza como a causa. A progressão é incomum. Com o tratamento, o movimento diafragmático pode não normalizar – se isso acontecer, será apenas após várias semanas de terapia.

Anticorpos antifosfolípides (AAFs) são uma família de autoanticorpos adquiridos que se ligam a proteínas séricas, como protrombina, vários complexos de proteína-fosfolipídio e β-2 glicoproteína I. Eles podem ser encontrados em até dois terços de pacientes com LES e estão associados a trombose vascular, morbidade na gravidez e complicações intratorácicas não trombolíticas, incluindo HAP, HAD, síndrome da angústia respiratória do adulto e lesões valvares cardíacas. Os dois mais conhecidos e

clinicamente importantes são o lúpus anticoagulante (LA) e os anticorpos anticardiolipina (aCLs). A síndrome antifosfolípide (SAF) refere-se à combinação de eventos vasculares clinicamente importantes e à presença de LA ou aCL. Pode ocorrer oclusão de pequenos vasos clinicamente significativa em três ou mais órgãos, um quadro denominado de *SAF catastrófica* (SAFC). SAFC está frequentemente associada a estressores fisiológicos como infecção, neoplasia e cirurgia. A falência respiratória é comum, e a taxa de mortalidade aproximada é de 50%. Anticoagulante em longo prazo é necessário, mas é comum a trombose recorrente.

Dermatomiosite e polimiosite

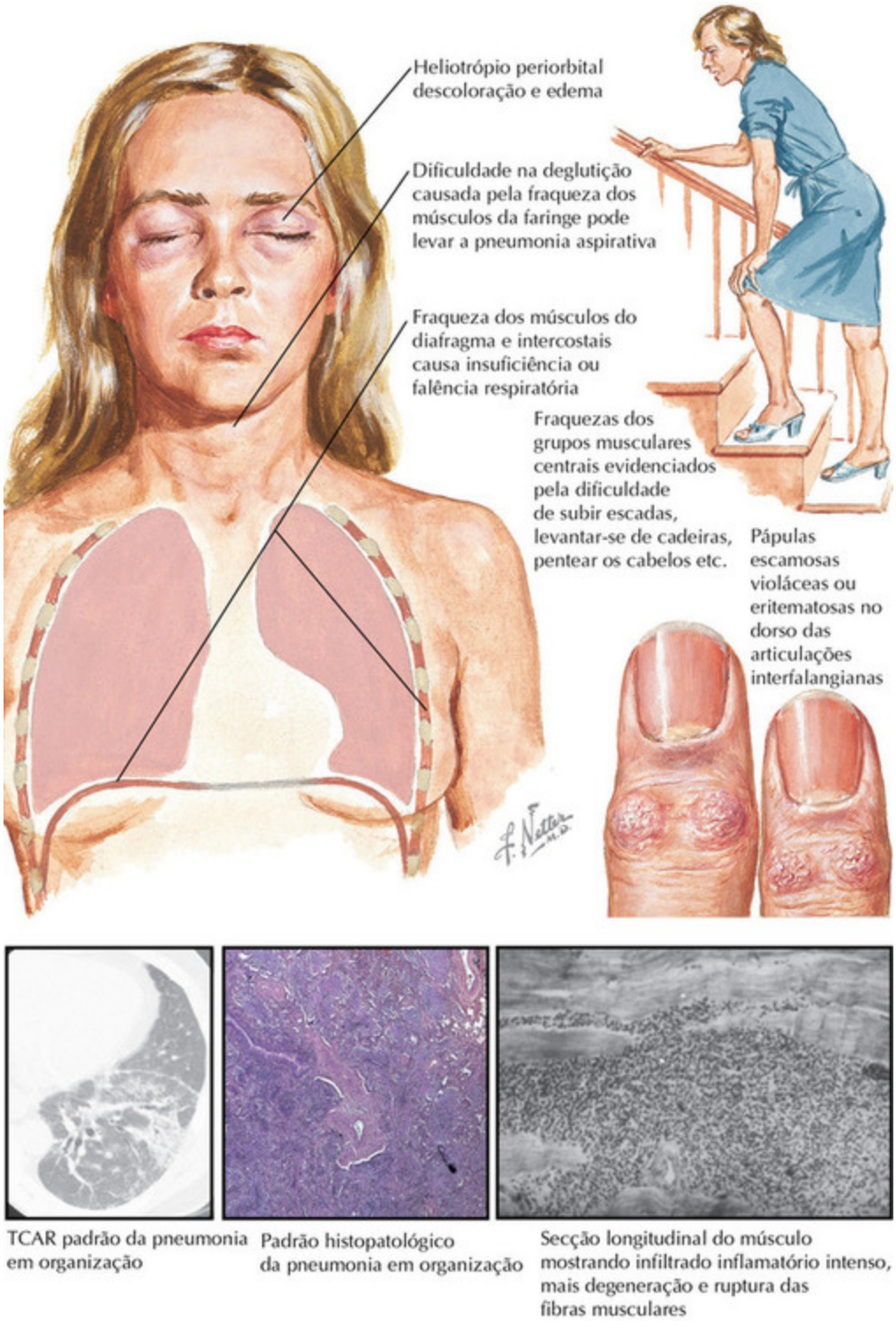


FIGURA 4-160

A polimiosite e a dermatomiosite são duas das miosites inflamatórias idiopáticas, um grupo de doenças autoinflamatórias sistêmicas raras, de

causa desconhecida. São caracterizadas por fraqueza muscular proximal (a maioria dos pacientes apresenta um início subagudo de fraqueza e mialgias), aumento das enzimas do soro no músculo esquelético, anormalidades eletromiográficas características e infiltrados de células inflamatórias no tecido muscular. Pacientes com dermatomiosite se caracterizam pela presença adicional de um exantema, mais comumente uma coloração violácea nas pálpebras (eritema em heliotropo) ou uma erupção eritematosa sobre a superfície extensora das articulações interfalangiana proximal e metacarpofalangiana dos dedos (pápulas de Gottron). O envolvimento de órgãos extramusculares é comum, principalmente a pele, as articulações e os pulmões.

As complicações pulmonares são uma das principais causas de morbidade e mortalidade, podendo estar principalmente associadas a distúrbios autoinflamatórios subjacentes ou secundários à fraqueza muscular. Assim como ocorre em todos os distúrbios autoimunes, as doenças induzidas por drogas e infecções devem sempre ser de consideração precoce. Entre os achados específicos da miosite, incluem-se hipoventilação, pneumonia aspirativa e doença pulmonar intersticial (DPI).

Acreditava-se que a hipoventilação e a insuficiência respiratória como resultado de fraqueza muscular respiratória fossem raras, mas elas têm sido relatadas em até 20% dos pacientes. Com frequência, há uma redução associada no reflexo da tosse, com consequente atelectasia basilar e incapacidade de eliminar as secreções das vias aéreas. Ambos os sintomas ocorrem em pacientes com fraqueza generalizada e grave dos músculos inspiratórios e expiratórios. A radiografia do tórax revela pequeno volume pulmonar, infiltrados bibasais e elevação do diafragma. A fisiologia pulmonar demonstra redução da capacidade pulmonar total (CPT), com aumento do volume residual, a capacidade vital forçada (CVF) reduzida, o volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF_1) preservado e a relação VEF_1/CVF. As pressões expiratórias e inspiratórias máximas estão reduzidas. A pneumonia aspirativa também é descrita em até 20% dos pacientes, e é muito comum em pacientes com extensa área muscular atingida e doenças de pele. É causada pela disfunção esofágica superior e faríngea dos músculos estriados, com perda do mecanismo de deglutição

normal e de regurgitação. Não surpreendentemente, metade desses pacientes apresenta disfagia sintomática.

Relatou-se DPI em até dois terços dos pacientes, dependendo da seleção do paciente e dos métodos de diagnóstico escolhidos, e nem todos os pacientes com anomalias identificadas eram sintomáticos. Anticorpos antissintetase foram encontrados na maioria dos pacientes, e há presença frequente de anticorpos antiaminoacil-RNAt sintetase positivo, entre os quais o anticorpo anti-histidil tRNA sintetase (anti-Jo-1), que é o mais comum. De maneira semelhante a outros distúrbios autoimunes, o DPI pode preceder, aparecer simultaneamente ou desenvolver-se após o início de uma doença muscular. Sua apresentação pode ser aguda, crônica e progressiva ou assintomática somente com anormalidades na radiografia do tórax. Tosse e dispneia são apresentações de sintomas típicos. Em geral, observam-se distúrbios ventilatórios restritivos com CPT reduzida, capacidade residual funcional, volume residual, VEF_1, e CVF e DL_{CO} (capacidade de difusão do monóxido de carbono) reduzida. Imagem do tórax com tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) é o teste mais sensível para a detecção de DIP, fornecendo uma descrição do padrão e da extensão da doença. Os padrões de imagens do tórax são idênticos aos encontrados nas pneumonias intersticiais idiopáticas e na pneumonia em organização, que são os mais comuns. A história natural da DPI em miosite não é bem compreendida, mas considera-se o principal fator de risco para morte prematura. As anormalidades pulmonares associadas ao anticorpo antissintetase parecem mostrar uma resposta clinicamente relevante para a terapia imunossupressora.

Vasculite pulmonar

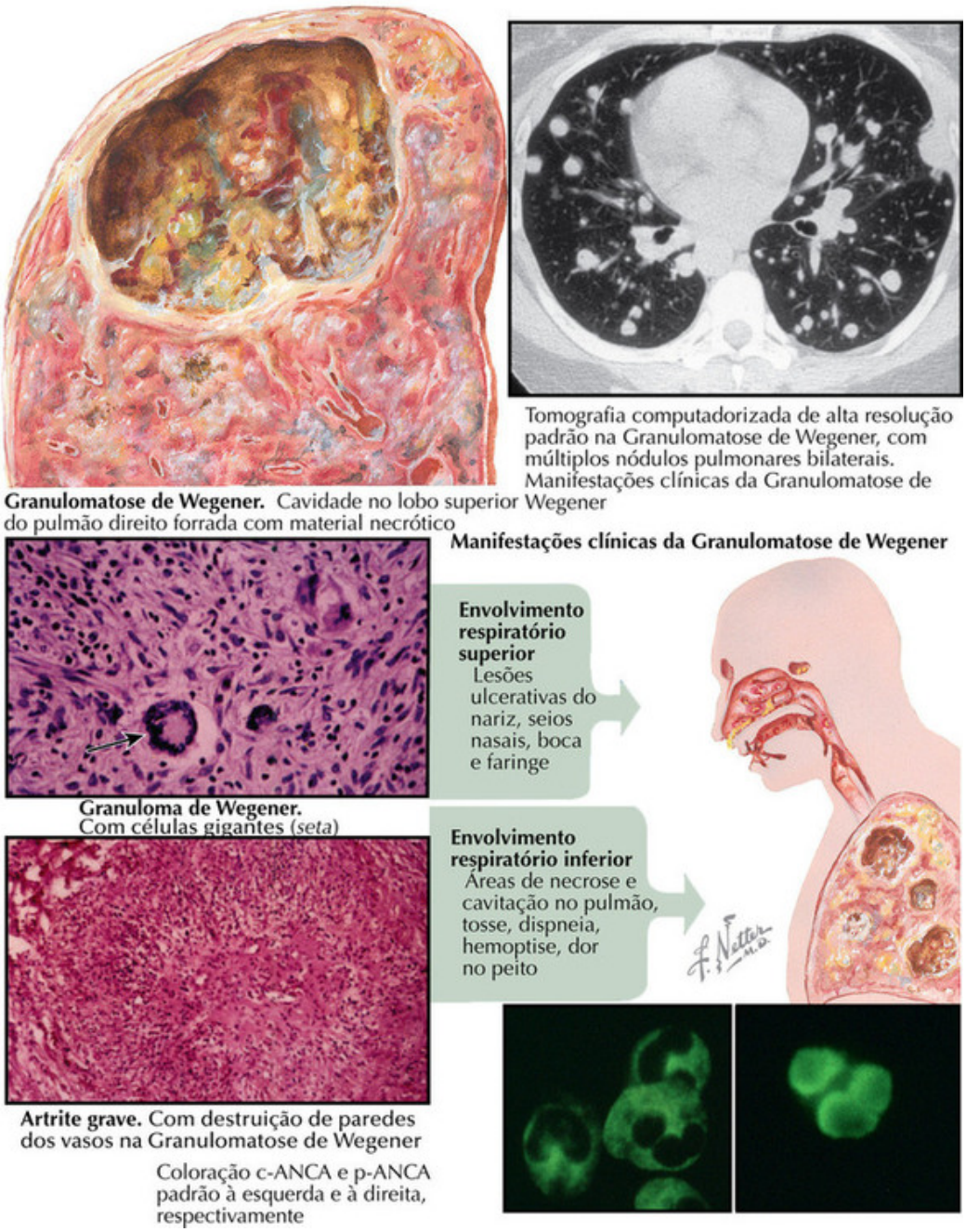


FIGURA 4-161

O termo *vasculite pulmonar* descreve uma série de doenças distintas que são clínica e patologicamente caracterizadas pela destruição dos vasos sanguíneos. Seu diagnóstico requer a identificação de padrões específicos de anormalidades patológicas, clínicas radiológicas e laboratoriais. O envolvimento pulmonar é o mais comumente visto em vasculites primárias de pequenos vasos, idiopáticas ou de anticorpos citoplasmáticos

antineutrófilos (ANCA) associadas a Granulomatose de Wegener (GW), poliangiíte microscópica (PAM) e síndrome de Churg-Strauss (SCS). No entanto, a vasculite primária, idiopática, dos médios e grandes vasos, mediada por complexo imune e vasculite secundária, também pode estar presente com envolvimento pulmonar.

A vasculite pode ser patologicamente definida pela presença de infiltração celular e destruição de vasos, estando associada a uma necrose tecidual. A característica clínica de cada doença é determinada pela localização, pelo tamanho e pelo tipo de vaso envolvido, bem como pela quantidade relativa de infiltração celular reversível, de destruição do vaso e de necrose tecidual. Os grandes vasos incluem a aorta e seus grandes ramos (afetando clinicamente as extremidades e a cabeça/pescoço). Os vasos médios referem-se às artérias viscerais principais (renal, hepática, coronária e mesentérica). Os pequenos vasos são capilares, vênulas e arteríolas.

Combinações particulares de resultados ou quadros clínicos podem sugerir a possibilidade de vasculite. Esses quadros incluem hemorragia alveolar difusa (HAD), lesões das vias aéreas superiores destrutivas, doença cavitária ou nodular em imagens do tórax, glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP), púrpura palpável na pele, mononeurite múltipla, síndrome pulmonar-renal e outras doenças multissistêmicas. A HAD ocorre quando há um vazamento de sangue dos vasos capilares preenchendo o espaço alveolar. Além de hemoptise, infiltrados alveolares difusos e redução do hematócrito são comuns, e até um terço dos pacientes não apresentam hemoptise, o infiltrado alveolar pode ser unilateral e uma diminuição do hematócrito ou hemoglobina pode ser difícil de documentar. A HAD pode ser diagnosticada com o lavado broncoalveolar por alíquotas de fluidos aspirados em série, revelando um retorno persistentemente sangrento. Observa-se HAD tanto na capilarite patológica (um infiltrado celular de netrófilos nos capilares e vênulas) quanto em vasos normais (hemorragia branda). Por outro lado, lesões destrutivas das vias aéreas incluem a sinusite crônica refratária inexplicável, a epistaxe, a otite e as lesões ulcerativas ou destrutivas ósseas e dos tecidos moles. Na imagem do tórax, é possível observar uma grande variedade de anormalidades inespecíficas. Em particular, deve-se suspeitar da presença de doença nodular ou cavitária inexplicável. A doença nodular é encontrada em 55% a 70% dos pacientes com GW, enquanto a doença cavitária é vista em 35% a

50%. Deve-se suspeitar de anormalidades clinicamente significativas em vários órgãos tanto simultaneamente como ao longo do tempo. O exemplo mais comum é a síndrome pulmonar-renal, que, em geral, refere-se a pacientes com HAD e GNRP.

A vasculite associada a ANCA, GW, SCS e PAM está agrupada por causa das características clínicas em comum, do envolvimento patológico dos pequenos vasos, das respostas semelhantes às intervenções imunossupressoras e à comum, mas não total, presença de positividade para ANCA. Três padrões de coloração de imunofluorescência indireta, ANCA citoplasmática (C-ANCA), ANCA perinuclear (P-ANCA) e ANCA atípica, são descritos. Cada padrão está associado a anticorpos contra o(s) antígeno(s) intracelular(es) encontrado(s) em neutrófilos e monócitos.

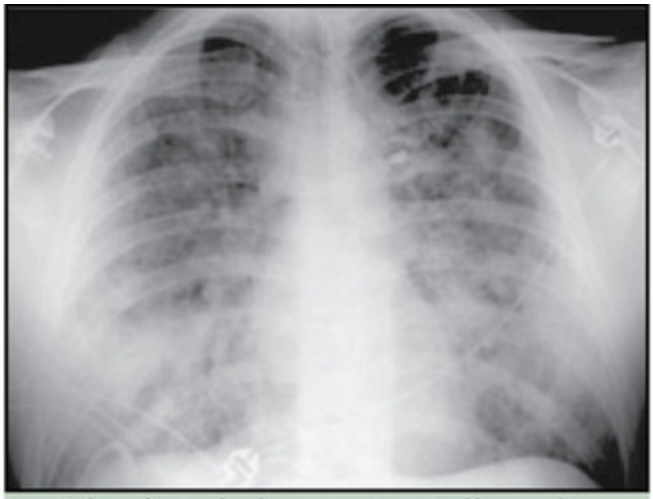
Com uma série de ressalvas, a C-ANCA é altamente sensível ao GW sistêmico e ativo, com uma especificidade de aproximadamente 90%. Por outro lado, a P-ANCA positiva não apresenta sensibilidade e pode ser encontrada em uma grande variedade de diagnósticos.

GW é a mais comum das vasculites associadas à ANCA e caracteriza-se pela tríade doença das vias aéreas superiores, doença do trato respiratório inferior e glomerulonefrite. Patologicamente, a GW se caracteriza pela vasculite necrosante dos pequenos e médios vasos, inflamação granulomatosa e necrose parenquimatosa geográfica. A SCS é caracterizada por uma tríade de asma, hipereosinofilia e vasculite necrosante. Há também uma apresentação em três fases, com uma fase de início atópico, com sinusite e asma, seguida de uma fase eosinofílica e, depois, de uma fase de vasculite. A positividade para a ANCA é observada com menos frequência do que a GW. Patologicamente, observam-se uma vasculite necrosante de pequenos vasos e um infiltrado celular rico em eosinófilos com granulomas necrosantes. A PAM é uma síndrome clínico-patológica com glomerulonefrite essencialmente universal, embora o envolvimento pulmonar (HAD com capilarite patológica é a mais comum) seja encontrado em até 30% dos pacientes. Patologicamente, são encontrados uma vasculite necrosante segmentar, focal e um infiltrado inflamatório misto sem granulomas.

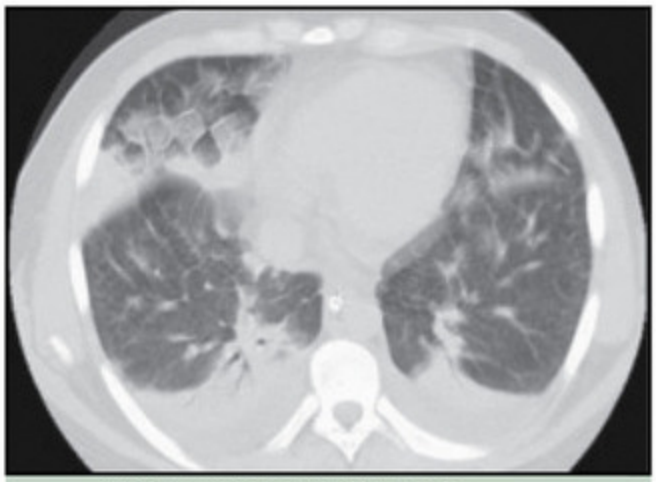
Os objetivos da terapia nas vasculites sistêmicas estão focados na identificação precoce da doença ou na reincidência, na prevenção da mortalidade e da morbidade relacionadas com a doença e na minimização

das complicações relacionadas com o tratamento. Antes da instituição da terapia imunossupressora, a taxa de mortalidade em pacientes com vasculite sistêmica era de 75%, com uma sobrevida média de 5 meses. O grande avanço ocorreu quando a ciclofosfamida foi adicionada aos corticosteroides, e isso reduziu a mortalidade para 12% em 5 anos.

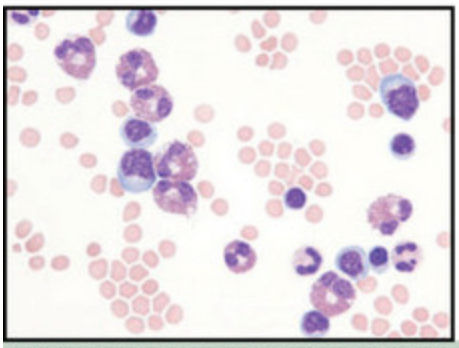
Pneumonia eosinófila



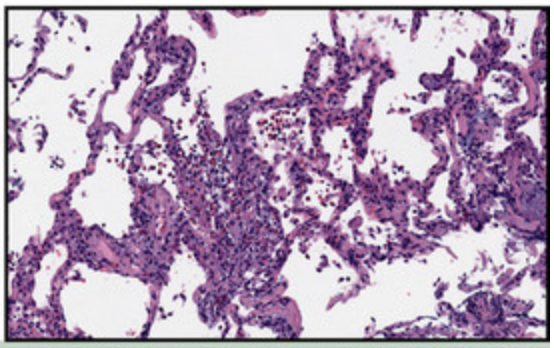
Radiografia simples de pneumonia eosinofílica aguda



TCAR pneumonia eosinofílica aguda



Citologia do LBA com vários eosinófilos em pneumonia eosinofílica aguda



Padrão histopatológico em pneumonia eosinofílica

FIGURA 4-162

Vários distúrbios pulmonares são caracterizados por um número anormalmente elevado de eosinófilos no tecido pulmonar, no escarro, no

fluído do lavado broncoalveolar (LBA) ou no sangue periférico. Devido à sobreposição das características clínicas, é difícil fazer distinção entre eles. O primeiro passo para a classificação consiste em traçar a distinção entre os distúrbios pulmonares primários e aqueles com os eosinófilos que são secundários. Para isso, a importância de uma história detalhada não pode ser subestimada. Em particular, a presença de exposições ambientais, ocupacionais e farmacológicas, bem como os detalhes da história da família e o nível são cruciais. Entre os distúrbios eosinófilos pulmonares primários, a pneumonia eosinófila aguda e a crônica são as mais comuns.

A pneumonia eosinófila aguda (PEA) é caracterizada por febre, insuficiência respiratória aguda, que, muitas vezes, demanda ventilação mecânica por dias, infiltrado pulmonar difuso e eosinofilia pulmonar em indivíduo anteriormente saudável. Na apresentação, muitas vezes é confundida com a pneumonia fulminante adquirida na comunidade ou com a lesão pulmonar aguda sem falência múltipla de órgãos. Homens entre 20 e 40 anos são os mais comumente afetados. Embora nenhuma causa clara tenha sido claramente identificada, muitos estudos têm associado a exposição ambiental com o início do tabagismo. Os sintomas torácicos predominantes são tosse, dispneia e dor pleurítica. Sintomas constitucionais de mal-estar, mialgias e sudorese noturna são comuns. Entre os achados do exame físico, incluem-se febre e crepitações grossas na ausculta torácica. A chave para se estabelecer um diagnóstico é a presença de mais de 25% de eosinófilos no fluido do LBA. A biópsia pulmonar apresenta uma infiltração eosinófila com dano alveolar difuso e agudo em organização. Estranhamente, a eosinofilia de sangue periférico é incomum na apresentação, mas, com frequência, ocorre de 1 a 4 semanas após o início da doença. A imagem do tórax está difusamente anormal, com a tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) mostrando opacidades reticulares ou em vidro fosco, irregulares, bilaterais, aleatórias e pequenos derrames pleurais em até dois terços dos pacientes. Os derrames também são eosinófilos. Se for possível realizar fisiologia pulmonar, revela-se um defeito ventilatório restritivo com capacidade de difusão reduzida. A maioria dos pacientes é admitida em unidades de cuidados intensivos com ventilação assistida. No entanto, frequentemente eles se mostram bem sensíveis aos corticosteroides no início do tratamento e apresentam excelente prognóstico, com recuperação clínica e sem recidiva.

A pneumonia eosinofílica crônica (PEC) é caracterizada pela eosinofilia no sangue periférico e pulmonar, tratando-se de uma síndrome muito mais indolente do que a PEA. Os pacientes mais frequentes são as mulheres a partir dos 40 anos, com asma e atopia. Ao contrário da PEA, a insuficiência respiratória aguda é extremamente rara, e os pacientes apresentam os sintomas por períodos de semanas a meses, e não de dias. Os sintomas respiratórios de tosse, sibilos e dispneia progressiva são a regra, e os sintomas constitucionais de febre baixa, sintomas semelhantes aos da gripe, perda de peso e sudorese noturna são comuns. Doenças extrapulmonares como artralgia, neuropatias e doenças da pele são incomuns, e sua presença sugere a síndrome de Churg-Strauss ou a síndrome hipereosinofílica (SH). A imagem do tórax é anormal, com opacidades bilaterais, periféricas e, muitas vezes, na base pleural que são frequentemente migratórias. Essa imagem padrão da radiologia e da tomografia torácica, referida como "negativo fotográfico do edema pulmonar", é considerada o diagnóstico da PEC, mas está presente em não mais do que 25% dos pacientes. A eosinofilia sanguínea periférica e a do LBA são as regras. Em mais de 90% dos pacientes, os eosinófilos representam cerca de 30% dos glóbulos brancos totais do sangue periférico e cerca de 60% de células no LBA. Os níveis de IgE estão quase sempre aumentados, assim como a taxa de sedimentação de eritrócitos e a proteína C-reativa. A patologia pulmonar revela acúmulo de eosinófilos e histiócitos no espaço aéreo e no interstício, bem como áreas focais da pneumonia em organização. O tratamento é com corticosteroides, e a resposta frequentemente é rápida (dentro de 48 horas) e significativa, com completa resolução dos sintomas e anormalidades nas imagens torácicas e nos exames laboratoriais. Entretanto, ao contrário da PEA, é comum a reincidência, e mais de 50% dos pacientes são recorrentes devido à redução da dose de esteroide. Muitos necessitam de terapia por 6 meses ou mais.

Manifestações pulmonares por outras doenças

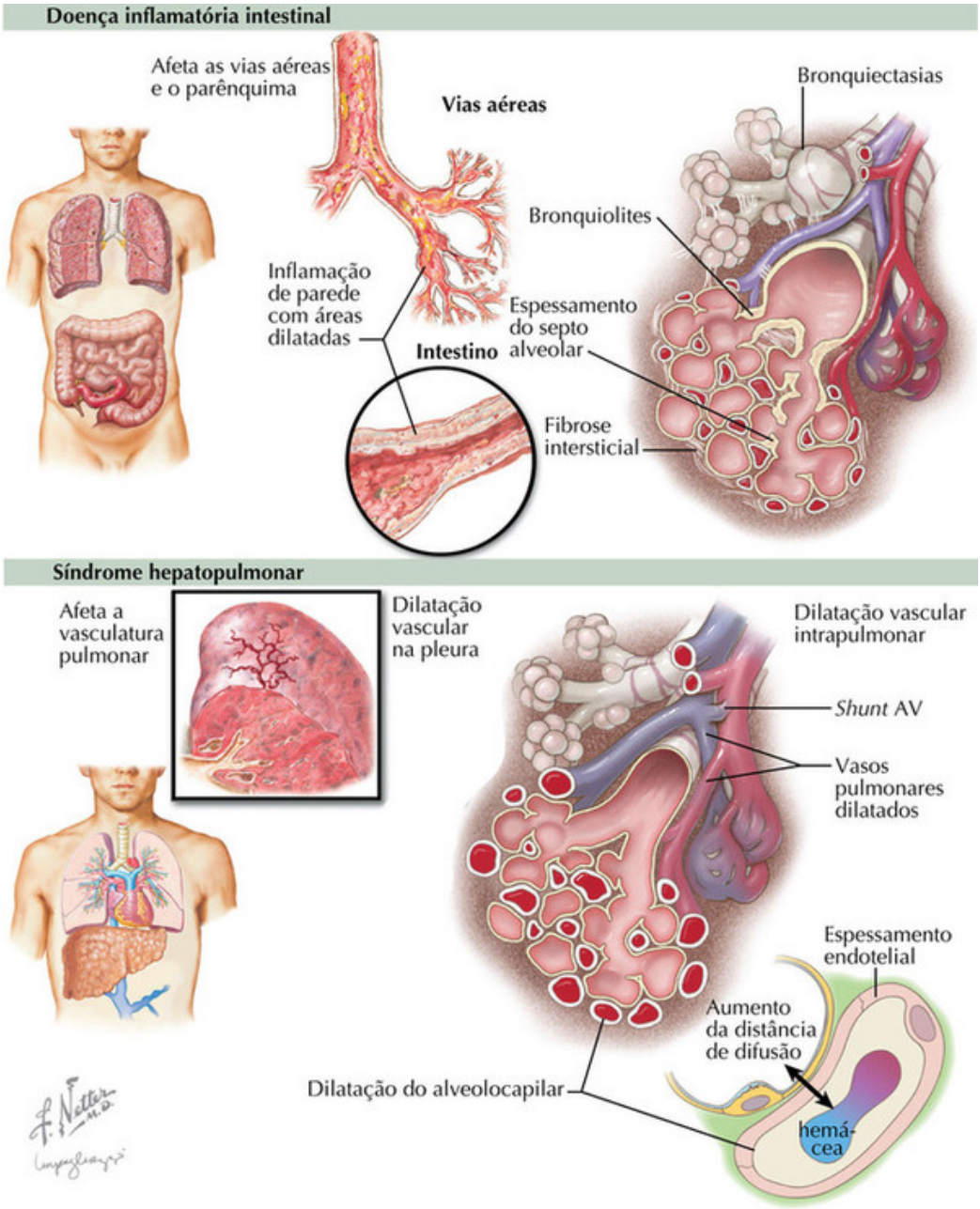


FIGURA 4-163

Comumente, o pulmão é afetado por doenças de outros órgãos, e pode ser o órgão no qual as primeiras manifestações da doença se tornam aparentes. A suscetibilidade do pulmão em ser afetado pelas doenças de outros órgãos talvez se deva à sua rede capilar que filtra o sangue, à intrincada estrutura alveolar e à imunologia pulmonar altamente desenvolvida.

Exemplos comuns de doença pulmonar causada por doenças principalmente de outros órgãos são derrames pleurais, edema pulmonar, restrição pulmonar e doença vascular pulmonar. Os derrames pleurais podem ser vistos na insuficiência cardíaca, no hipotireoidismo, na insuficiência renal e em doenças imunológicas como o lúpus eritematoso sistêmico. A síndrome da angústia respiratória aguda pode ocorrer após septicemia e trauma, ou associada à gravidez, como com a terapia tocolítica (tratamento para inibir o trabalho de parto prematuro) ou a embolia por líquido amniótico. A doença pulmonar restritiva pode ser causada por doenças extrapulmonares, como fraqueza muscular, doença do neurônio motor e síndrome pós-pólio. A restrição também pode ser causada pela doença da parede torácica, como, por exemplo, cifoescoliose. A vasculatura pulmonar pode estar afetada por êmbolos de tumor decorrente de neoplasia maligna, êmbolos de gordura após trauma e líquido amniótico durante o parto. A seguir, os comentários discutem em mais detalhes as manifestações das doenças inflamatórias intestinais, doenças hepáticas e complicações pulmonares associadas ao transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH).

Manifestações pulmonares da doença inflamatória intestinal

A doença pulmonar associada a colite ulcerativa e doença de Crohn só recentemente foi reconhecida. As manifestações são aquelas de inflamação das vias aéreas da glote para as vias aéreas terminais e de doenças do parênquima pulmonar. A origem embriológica do pulmão a partir do intestino anterior torna-o atraente para a ocorrência de reações inflamatórias entre o intestino e o pulmão. As comorbidades mais comuns relatadas nas doenças intestinais inflamatórias (DII) são asma ou bronquite e artrite. Doenças nas vias aéreas podem causar sintomas típicos da doença de vias aéreas, como tosse, dispneia ou sibilos, e produção de secreção purulenta, principalmente se bronquiectasia estiver presente. Uma grande variedade de doenças das vias aéreas e do parênquima pulmonar tem sido descrita associada a DII, com alta prevalência de alterações na função pulmonar presentes em pacientes com doença de Crohn ou colite ulcerativa. Até dois

terços dos pacientes com DII apresentam função pulmonar anormal, e um quarto apresenta redução da DL_{CO}.

A inflamação parenquimatosa também podem estar presente em pacientes com DII, manifestando-se por infiltrados pulmonares ou opacidades com padrões variados. Mais recentemente, achados da tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) têm sido relatados, incluindo evidências de doenças de pequenas vias aéreas, com imagens de TC na expiração mostrando a perfusão em mosaico, e a opacidade tipo "árvore em brotamento" sugerindo uma bronquiolite ou uma bronquiectasia, além de doença restritiva com infiltrado reticular e imagens de fibrose similares à fibrose pulmonar idiopática. As anormalidades histológicas incluem pneumonia em organização e pneumonia intersticial não específica. A doença pulmonar intersticial também pode estar associada à toxicidade de drogas por medicamentos utilizados para tratar DII, como a sulfassalazina e a mesalazina.

Manifestações pulmonares de doença do fígado: síndrome hepatopulmonar

Na presença de doença hepática grave, a síndrome hepatopulmonar está presente quando há evidência clínica de *shunt* intrapulmonar causando hipoxemia grave em exclusão de outras causas de hipoxemia. A ortodeoxia e a platipneia (agravamento de dessaturação de oxigênio e falta de ar ao assumir a postura ereta) são muito comuns quando a hipóxia é grave.

Em casos graves, um quadro clínico de *shunt* de direita para a esquerda pode ser demonstrado na imagem de albuminas macroagregadas marcadas com tecnécio-99m, cuja radioatividade pode ser detectada no cérebro ou no fígado após injeção venosa, refletindo a fuga dos agregados do leito vascular pulmonar. Resistências vasculares sistêmicas e pulmonares são baixas na presença de circulação hiperdinâmica presente. A DL_{CO} frequentemente está diminuída na presença de volumes pulmonares normais, e não se observa a obstrução das vias aéreas no teste de função pulmonar.

Dilatações vasculares pulmonares foram descritas no leito vascular, na superfície pleural na histologia e na angiografia pulmonar, a maioria

ocorrendo nas proximidades das unidades de trocas gasosas, o que provoca toxemia. Curiosamente, a presença de nevo aranha (aranha vascular) parece estar associada a essa síndrome. Os capilares podem apresentar paredes mais espessas, o que prejudica ainda mais as trocas gasosas. As malformações arteriovenosas, contudo, não costumam ser encontradas nem pela TC pulmonar nem pela angiografia pulmonar com cateterismo cardíaco direito.

A fisiopatologia da síndrome hepatopulmonar é a de que a dilatação vascular, presumivelmente relacionada com as anormalidades humorais, associa-se a doenças hepáticas graves. Os mecanismos mediados por óxido nítrico têm sido postulados como a base molecular da dilatação vascular e da perda de vasoconstrição hipóxica pulmonar.

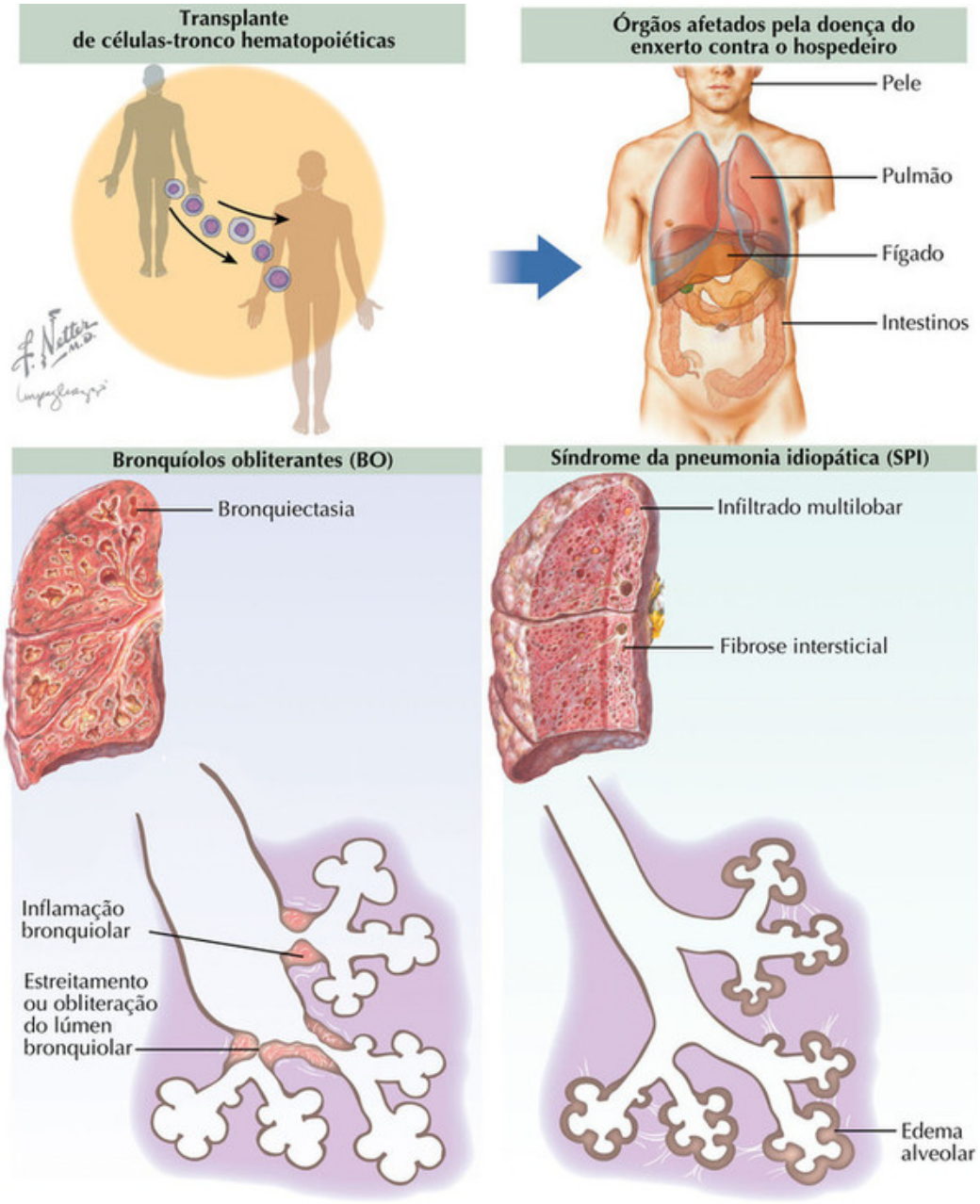


FIGURA 4-164

O mecanismo da hipóxia é multifatorial, mas a causa dominante é a incompatibilidade da relação ventilação/perfusão (V/Q) com o aumento nas unidades de baixa relação V/Q, *shunt* da direita para a esquerda e um defeito de "difusão-perfusão". A presença de vasos sanguíneos dilatados nos níveis pré-capilares e capilares, juntamente com uma resposta vasoconstritora pulmonar hipóxica prejudicada, é a base para o aumento das

unidades de baixa relação V/Q e *shunt*. A combinação de vasos dilatados e aumento do débito cardíaco tem sido postulada como causadora do defeito de “difusão-perfusão” através do aumento da distância de difusão do alvéolo para os glóbulos vermelhos com tempo de trânsito reduzido, não permitindo intervalo suficiente para o equilíbrio.

O tratamento de suporte tem-se mostrado eficiente, particularmente a terapia de oxigênio suplementar, que é o principal apoio da conduta sem um tratamento específico que visa alterar a anormalidade hemodinâmica subjacente. O único tratamento eficaz é o transplante de fígado.

Complicações pulmonares após o transplante de células-tronco hematopoiéticas: síndrome da pneumonia idiopática e da bronquiolite obliterante

O TCTH é cada vez mais utilizado para tratar pacientes com uma variedade de doenças malignas hematológicas e de neoplasias de órgãos sólidos que, após doses elevadas de radiação e de quimioterapia, apresentam um efeito colateral de ablação da medula óssea. Também tem sido empregado nos casos de distúrbios hematológicos não malignos, como as anemias aplástica e as síndromes de imunodeficiência congênita. Depois dos primeiros meses após o transplante, quando os efeitos colaterais pulmonares são as infecções e a toxicidade por medicamento, o efeito colateral mais importante do TCTH é a doença do enxerto contra hospedeiro (DECH).

A manifestação pulmonar mais comum da doença do enxerto contra hospedeiro é a bronquiolite obliterante, em que ocorrem estreitamento e obliteração do lúmem bronquiolar causados por inflamações peribronquiolares e fibroses. Assim, em vez de infiltrados inflamatórios e fibroses preenchendo o lúmen, o estreitamento das vias aéreas e as obstruções são causados pela constrição extrínseca das vias aéreas. Isso distingue a bronquiolite obliterante da pneumonia em organização criptogênica, também conhecida como *bronquiolite constritiva*. A gravidade e o tipo de inflamação bronquiolar podem ser heterogêneos, variando de inflamação aguda a crônica, mas também uma inflamação

eosinofílica está sendo descrita. A fibrose pode estar presente na camada subepitelial ou na camada adventícia, bem como envolver toda a espessura da parede das vias aéreas. A bronquiolite obliterante é mais comumente observada em receptores de transplantes alogênicos, porque a DECH é muito mais comum nesses pacientes em comparação com os outros que receberam transplantes autólogos. Pode ocorrer em até 26% dos pacientes, com incidência de aproximadamente 10% ao ano.

Os sintomas típicos de bronquiolite obliterante são tosse seca, falta de ar e chiado, em conjunto com a obstrução das vias aéreas na espirometria. O diagnóstico de bronquiolite obliterante pode ser feito clinicamente pela presença de sintomas típicos e obstrução das vias aéreas desenvolvida em receptores de TCTH, em caso de exclusão de outras causas de obstrução. A broncoscopia com lavado broncoalveolar é utilizada para se excluírem as causas infecciosas. A biópsia transbrônquica apresenta um rendimento baixo, devido a uma distribuição heterogênea da doença em todo o pulmão.

O tratamento de pacientes com essa doença continua a ser um desafio. A presença de obstrução das vias aéreas é um fator de risco significativo para a mortalidade em pacientes transplantados. A taxa de sobrevivência de 10 anos de pacientes com obstrução de vias aéreas é de aproximadamente 50%, em comparação com pelo menos 80% daqueles sem obstrução. Atualmente, não há evidências convincentes de que qualquer tratamento possa alterar a história natural da bronquiolite obliterante complicando a TCTH, embora o tratamento com azitromicina possa ser promissor. Para ocorrer qualquer melhora no atual mau prognóstico dos pacientes com bronquiolite obliterante, está claro que, a fim de se detectarem precocemente eventuais doenças das pequenas vias aéreas, é necessário realizar testes sensíveis e não invasivos. Considera-se a espirometria um indicador insensível de doenças das pequenas vias aéreas, e testes de distribuição de ventilação podem provar-se suficientemente sensíveis para a detecção precoce da doença e permitir uma intervenção mais rápida.

Outra complicação pulmonar da TCTH é a síndrome de pneumonia idiopática (SPI). Em geral, a SPI ocorre de dias a semanas após o TCTH, mas também pode ocorrer muitos meses depois. A SPI ocorre em até 15% dos receptores. Há uma elevada taxa de mortalidade por essa doença, de aproximadamente 75%.

Os critérios para o diagnóstico da síndrome foram documentados no National Institutes of Health Workshop. O diagnóstico envolve evidências de uma ampla lesão alveolar com (1) infiltrados multilobares na radiografia do tórax ou TC; (2) sinais e sintomas de pneumonia; (3) indícios de fisiologia anormal e (4) ausência de infecção ativa do trato respiratório inferior de amostragem invasiva por bactérias, fungos, vírus (citomegalovírus [CMV], vírus sincicial respiratório, vírus *influenza*, vírus *parainfluenza* e adenovírus), além de *Pneumocystis jiroveci*.

Um achado histológico comum é o da pneumonite intersticial ou do dano alveolar difuso. A causa pode ser imunológica, pois está fortemente associada a DECH aguda. No entanto, lesões decorrentes de radiação e de condições relacionadas com drogas e infecção oculta com CMV ou metapneumovírus também são possíveis.

Medicina do sono

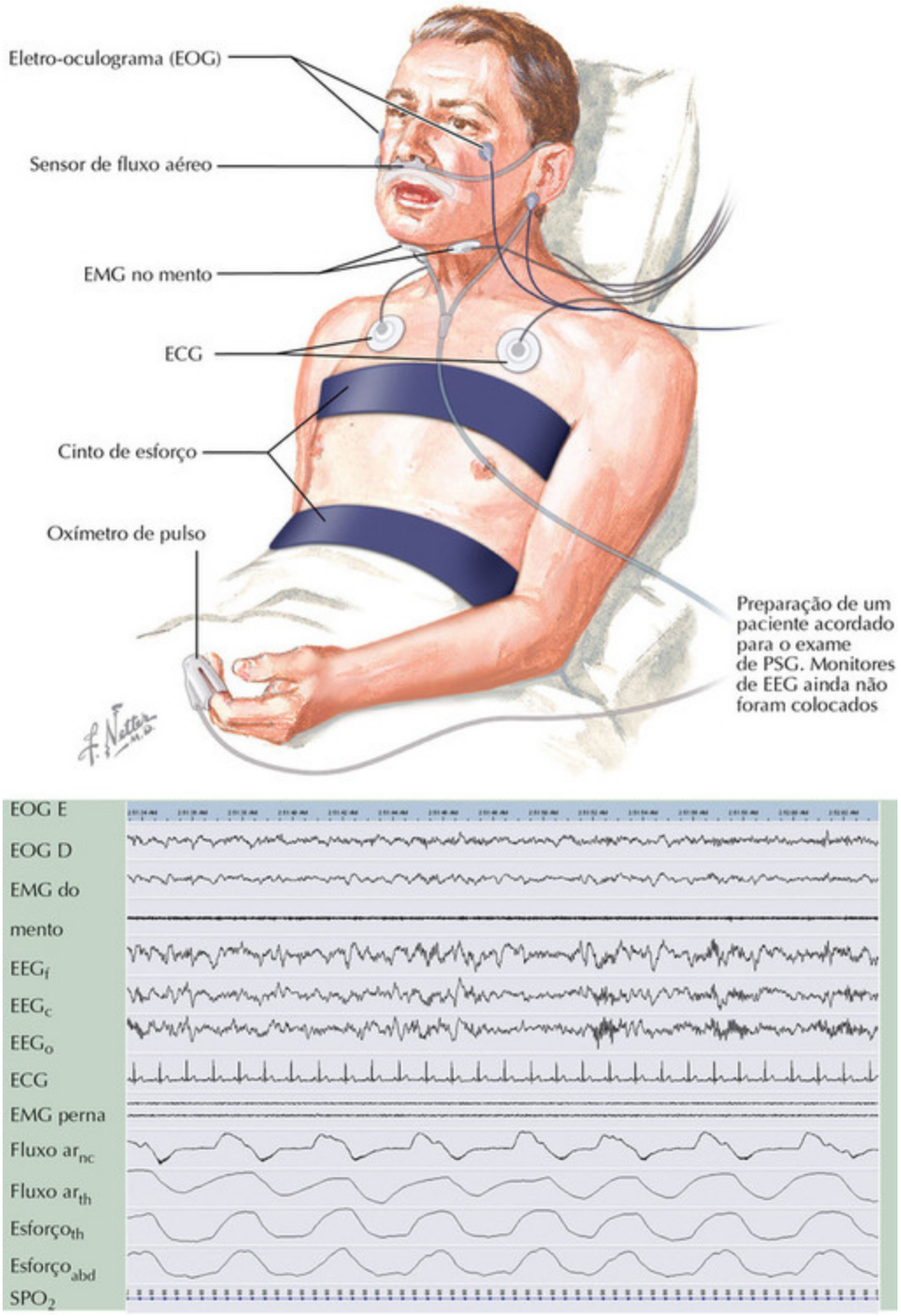


FIGURA 4-165

Embora passemos praticamente um terço de nossa vida dormindo, pouquíssimo tempo é gasto na formação de profissionais de saúde sobre o

sono. Transtornos primários do sono, como apneia do sono, podem agravar significativamente a qualidade de vida e aumentar o índice de mortalidade. Outros distúrbios médicos que podem piorar durante o sono, como oença pulmonar obstrutiva crônica, asma, angina ou arritmias cardíacas, levam a consequências adversas. Muitas vezes, as demandas do trabalho e da família obrigam as pessoas a dormirem menos ou dormirem em horários do dia em que o corpo precisa estar acordado.

Existem 79 descrições para os distúrbios primários do sono, incluindo: (1) distúrbios respiratórios relacionados com o sono (p. ex., apneia obstrutiva do sono), (2) distúrbios de insônia, (3) parassonias (p. ex., sonambulismo ou REM [rápido movimento dos olhos], distúrbio comportamental com o sono), (4) distúrbio do ritmo circadiano (p. ex., fase atrasada do sono), (5) distúrbio do movimento relacionado com o sono (p. ex., síndrome das pernas inquietas ou distúrbio de movimento periódico dos membros) e (6) distúrbio de hipersonia (p. ex., narcolepsia). Alguns desses distúrbios podem ser diagnosticados por meio de um histórico relacionado com o sono, incluindo registros de sono diários e exame físico. No entanto, muitos pacientes com queixa de sono muitas vezes necessitam de testes formais, na forma de polissonografia (PSG) ou de um estudo do sono.

A PSG é o monitoramento dos sinais fisiológicos de vários órgãos e de transdução desses sinais para um dispositivo de gravação. PSGs podem gravar vinte ou mais sinais fisiológicos. Eletrodos eletroencefalográficos são partes necessárias de uma PSG e são colocados no couro cabeludo com base no sistema Internacional 10/20. Os eletrodos do eletro-oculográfico (EOG) são colocados ligeiramente acima e abaixo do canto externo de cada olho, referenciados por um eletrodo inerte colocado atrás da orelha. Eletrodos do eletromiograma (EMG) de mento (genioglosso) são colocados na frente do mento ou sobre o músculo masseter, e estão referenciados entre si. Os eletrodos do eletromiograma de pernas são colocados sobre o músculo tibial anterior. Um eletrodo II modificado de um eletrocardiograma é usado para monitorar os batimentos cardíacos.

Para monitorar o fluxo de ar, a maioria dos laboratórios do sono usa um ou ambos os termistores nasais e uma cânula nasal com transdutor de pressão (NCPT). O termistor funciona através de alterações sensoriais na temperatura durante a ventilação. A NCPT mede a variação de pressão na entrada nasal utilizando um transdutor sensível à pressão que é mais

sensível do que os sensores baseados em temperatura. Atualmente, a maioria dos laboratórios do sono usa os dois sensores.

Em geral, o esforço respiratório é medido pela pletismografia respiratória por indutância ou pela pneumografia por impedância. A oximetria de pulso é utilizada para monitorar continuamente a saturação de oxigênio durante toda a noite.

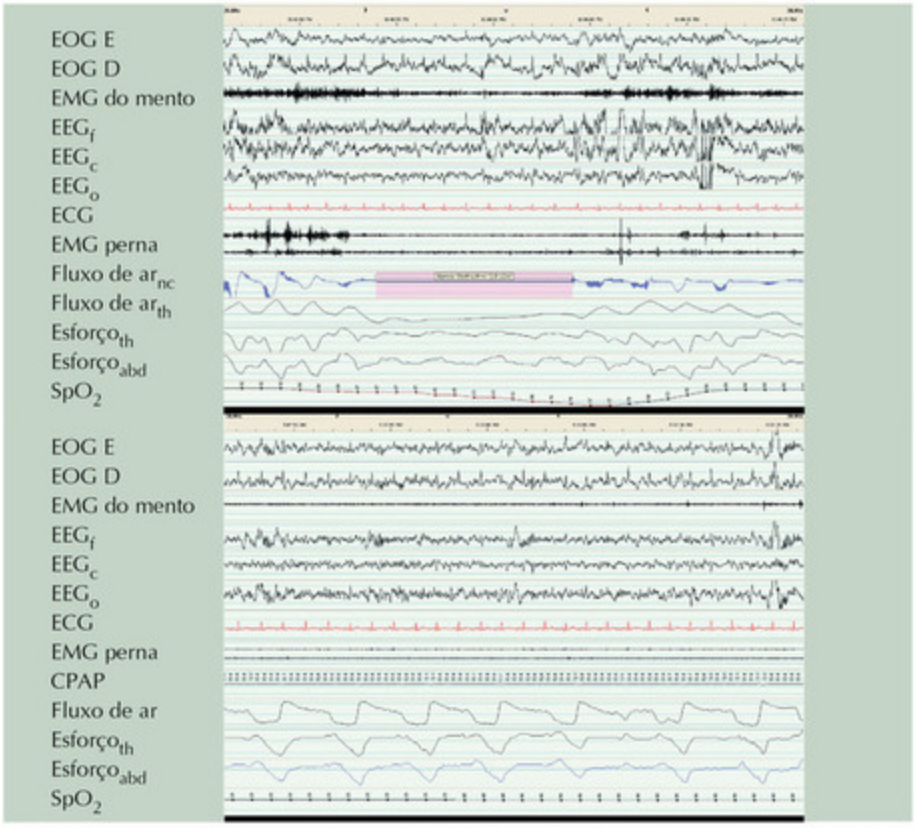
Em geral, PSGs são realizados durante uma noite inteira. Os registros são, então, “relacionados”, utilizando-se critérios padronizados que definem os estágios do sono (estágio 1 NREM [movimento não rápido dos olhos], estágio 2 NREM, estágio 3 NREM e REM), eventos respiratórios, movimentos dos membros e eventos cardíacos. De cada PSG, um pode determinar a arquitetura do sono, a presença de distúrbio do sono, os eventos respiratórios, as arritmias cardíacas e outras interrupções do sono que podem ajudar a explicar a queixa de sono do paciente.

Outro teste do sono comum que é realizado em um centro do sono é o de latências múltiplas do sono (MSLT). Um MSLT é realizado 1 dia após uma noite de PSG e consiste em uma série de cochilos diurnos, sendo o primeiro realizado 2 horas após a conclusão da PSG, e posteriormente, a cada 2 horas depois disso. Realiza-se um total de quatro ou cinco cochilos, terminando em 20 a 35 minutos. O propósito da realização de um MSLT é determinar, de forma objetiva, quanto tempo uma pessoa sonolenta leva para cair no sono durante os cochilos (média de latência do sono) e para avaliar se o paciente entra no sono REM durante esses cochilos. A presença de dois ou mais cochilos com sono REM é sugestiva de narcolepsia na circunstância clínica apropriada.

Distúrbio respiratório do sono



PRESSÃO POSITIVA CONTÍNUA NAS VIAS AÉREAS (CPAP)



A metade superior do exame retrata uma fase do PSG mostrando apneia obstrutiva (destaque em rosa); a metade inferior mostra o mesmo paciente agora dormindo em CPAP sem apresentar quadro de apneia

EOG E = eletro-oculograma esquerdo; EOG D = eletro-oculograma direito; EMG do mento = eletromiograma genioglosso; EEG_f = eletroencefalograma frontal; EEG_c = eletroencefalograma central; EEG_o = eletroencefalograma occipital; EEG = eletrocardiograma de duas derivações; EMG perna = eletromiograma do tibial anterior, em pernas direita e esquerda; Fluxo de ar_{th} = fluxo de ar medido por termostato; Fluxo de ar_{nc} = fluxo de ar medido por uma cânula nasal; $Esforço_{th}$ = cinto de esforço torácico; $Esforço_{abd}$ = cinto de esforço abdominal; SpO_2 = oxímetro de pulso

FIGURA 4-166

O distúrbio do sono mais comum diagnosticado pelo laboratório do sono é a apneia obstrutiva do sono (SAOS). Na SAOS, as vias aéreas da faringe

ou da hipofaringe se colapsam (apneia) ou se estreitam para um grau em que a ventilação é impedida (hipopneia), resultando em diminuição do nível de oxigênio ou no despertar do sono. SAOS é extremamente comum, afetando de 1% a 2% das crianças e até 10% dos adultos.

Os fatores de risco para SAOS em adultos incluem sexo masculino, obesidade, vias aéreas superiores pequenas ou estreitas e estado pós-menopausa em mulheres. Em crianças, os fatores de risco são obesidade e alargamento das tonsilas palatinas ou faríngea (adenoide). Pacientes adultos com SAOS podem queixar-se de sonolência diurna, sono não reparador, fadiga crônica, insônia, dores de cabeça matinais, despertares noturnos mais frequentes e noctúria. Parceiros de cama muitas vezes levam o paciente ao médico por causa do ronco alto e perturbador e por testemunharem apneias durante o sono. Crianças com SAOS podem apresentar queixas similares aos adultos, com déficit de crescimento ou distúrbio do déficit de atenção.

Um diagnóstico de SAOS geralmente é confirmado com a PSG, que irá apresentar apneia frequente, hipopneia, ou ambas, durante o sono. Os pacientes com SAOS podem apresentar centenas de apneias, hipopneias ou despertares relacionados com o esforço respiratório (RERAs) em uma noite. A gravidade da SAOS muitas vezes é determinada pelo índice de apneia e hipopneia (IAH), que é o número total de apneias mais hipopneias, dividido pelo tempo de sono total em horas. Um IAH é considerado normal se for inferior a cinco por hora e anormal se for acima de dez por hora. Um índice de distúrbio respiratório (IDR) também inclui a RERAs no numerador. Os eventos de distúrbios respiratórios do sono podem resultar em significativa dessaturação de oxigênio e alterações significativas na frequência cardíaca, na pressão sanguínea, na pressão da artéria cerebral e na pressão arterial pulmonar.

A SAOS está associada a inúmeros distúrbios clínicos, incluindo hipertensão, hipertensão pulmonar, acidente vascular encefálico, refluxo gastroesofágico, intolerância a glicose, arritmias cardíacas e doenças coronárias. O tratamento da SAOS muitas vezes melhora as sequelas de algumas dessas comorbidades.

As opções para o tratamento da SAOS incluem cirurgia, perda de peso, dispositivos de pressão positiva e aparelhos dentários. Para as crianças, a cirurgia geralmente é o tratamento de escolha, com a tonsilectomia ou a adenotonsilectomia resultando em taxa de sucesso de 80%. No entanto, em

adultos a cirurgia não é tão bem-sucedida, por isso, na maioria com SAOS significativa, realizam-se procedimentos de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP), que normalmente são colocados com uma máscara via nasal. O CPAP nasal funciona predominantemente como uma tala pneumática para manter a permeabilidade das vias aéreas durante o ciclo respiratório. Normalmente, a pressão é regulada durante a PSG para eliminar as apneias obstrutivas, as hipopneias e os roncos. A CPAP é uma terapia extremamente eficaz e tem sido apresentada para reduzir a pressão arterial sistêmica e a pressão arterial pulmonar, reduzir as internações subsequentes, melhorar a qualidade de vida e diminuir a sonolência. Aparelhos dentários para SAOS têm inserções de polímero ligando a maxila à mandíbula, e o uso da maxila como uma âncora para projetar a mandíbula. Estes não são tão eficazes como a CPAP, mas, muitas vezes, são preferidos pelos doentes e representam uma alternativa razoável para pacientes com graus mais leves de SAOS ou aqueles intolerantes com a CPAP.

Outras formas de distúrbios respiratórios do sono incluem apneia com o sono central (incluindo a respiração de Cheyne-Stokes), síndromes de hipoventilação e hipoxemia relacionada com o sono. A apneia do sono central é definida pelas apneias recorrentes durante o sono associadas a falta de fluxo de ar e esforço. Em geral, isso é observado em pacientes com distúrbios do sistema nervoso central, aqueles com insuficiência cardíaca ou pacientes que tomam medicamentos narcóticos de ação prolongada. Síndromes de hipoventilação incluem síndrome de hipoventilação alveolar central congênita, síndrome de hipoventilação por obesidade, cifoescoliose e distúrbios neuromusculares (p. ex., distrofia muscular). Muitos desses pacientes podem ser tratados com ventilação não invasiva via máscara nasal. A hipoxemia relacionada com o sono pode ocorrer em inúmeros distúrbios pulmonares, incluindo doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrose cística e fibrose pulmonar idiopática. Oxigênio suplementar normalmente é prescrito após a confirmação de baixa saturação de oxigênio realizada por oximetria noturna.

---

[1] **Nota da Revisão Científica:** Anatomicamente, o mediastino é dividido em superior e inferior, subdividindo o espaço inferior em anterior, médio e posterior. A divisão comentada aqui é radiológica e clínica.

OceanofPDF.com

SEÇÃO 5

Terapias e procedimentos terapêuticos

Farmacologia pulmonar

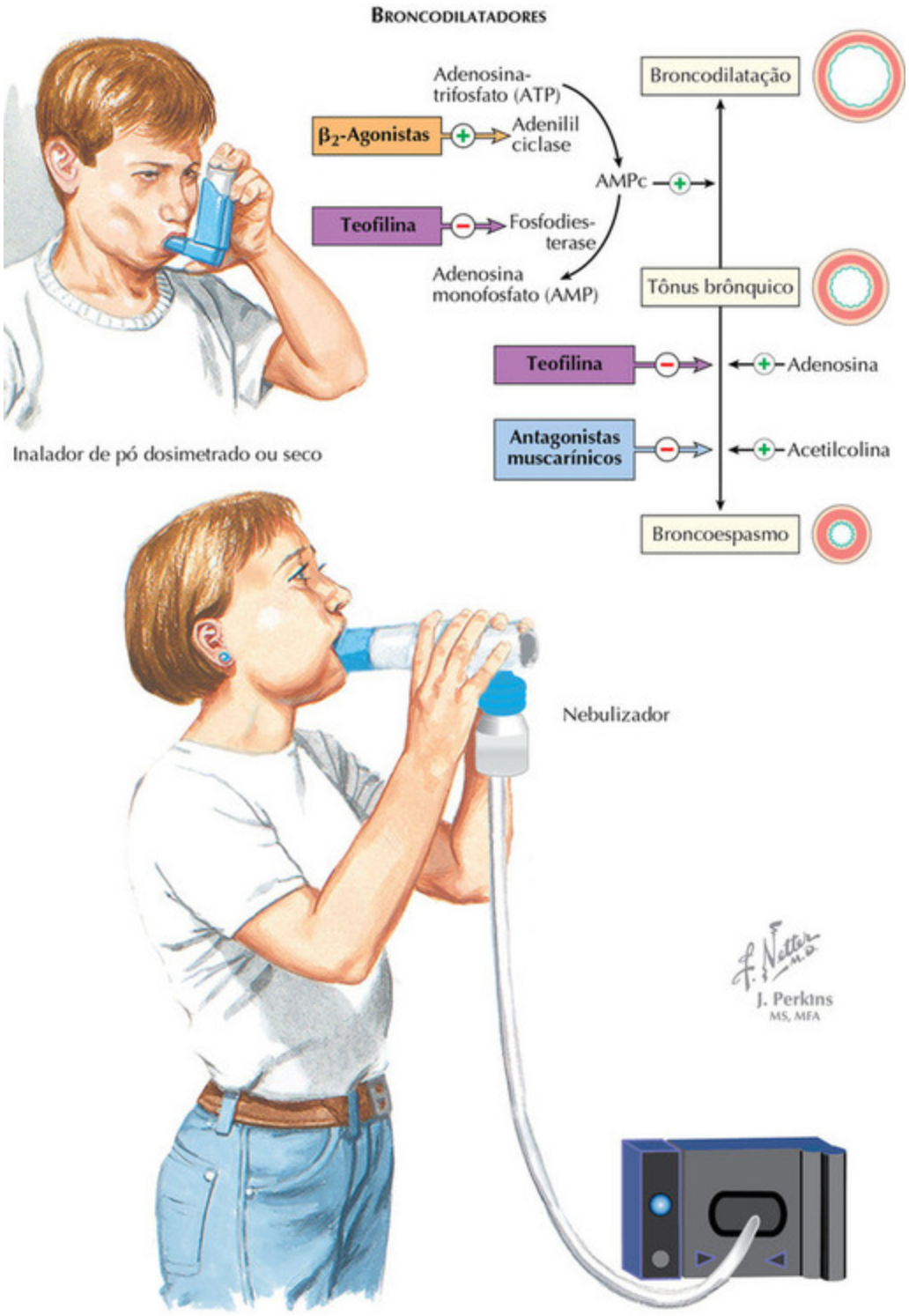


FIGURA 5-1

A farmacologia pulmonar diz respeito aos efeitos das drogas nos pulmões e o entendimento de como funcionam as drogas utilizadas para tratar os

pacientes com doenças pulmonares. Grande parte dessa farmacologia se refere às drogas usadas para tratar as doenças respiratórias, como asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

Dois tipos de drogas são utilizados no tratamento das doenças respiratórias obstrutivas:

- Aliviadores (broncodilatadores) promovem reversão imediata da obstrução das vias aéreas, em grande parte por relaxar diretamente o músculo liso das vias aéreas.
- Controladores (preventivos) suprimem o processo da doença subjacente e proporcionam controle em longo prazo dos sintomas. Essas drogas incluem os tratamentos com anti-inflamatórios, como os corticosteroides.

Tanto a asma como a DPOC são caracterizadas pelo estreitamento das vias aéreas secundário a um processo inflamatório crônico. Na asma, a inflamação eosinofílica (e, por vezes, neutrofílicas) ocorre em todo o trato respiratório, embora as vias aéreas proximais estejam predominantemente afetadas. Na DPOC, ocorrem inflamação e estreitamento das pequenas vias aéreas (bronquiolite obstrutiva crônica) e destruição do parênquima pulmonar (enfisema), resultando em perda do suporte das vias aéreas, fechamento precoce na expiração e aprisionamento de ar.

Os broncodilatadores causam reversão imediata da obstrução das vias respiratórias, como resultado de um efeito relaxante sobre o músculo liso das vias aéreas. Entretanto, outros efeitos farmacológicos das drogas broncodilatadoras em outras células das vias respiratórias (redução do vazamento microvascular e da liberação de mediadores broncoconstritores das células inflamatórias) podem contribuir para a redução do estreitamento das vias respiratórias. Atualmente, existem três classes de broncodilatadores em uso clínico para o tratamento das doenças obstrutivas das vias respiratórias: os β_2-agonistas, a teofilina e os anticolinérgicos.

Agonistas adrenérgicos β_2

Os agonistas β_2-inalados são os broncodilatadores de escolha para o tratamento dos pacientes com asma, pois são mais eficazes, por reverterem todos os mecanismos broncoconstritores conhecidos, apresentando efeitos

colaterais mínimos quando usados corretamente. β-agonistas não seletivos e de curta duração (p. ex., isoproterenol) não apresentam qualquer função.

Modo de Ação

β_2-agonistas produzem broncodilatação por estimularem diretamente os β_2-receptores nas células do músculo não estriado das vias respiratórias, levando a um relaxamento das vias aéreas centrais e periféricas. Os β_2-agonistas agem como "antagonistas funcionais" e revertem a broncoconstrição independentemente do agente contrátil; isso é importante na asma, pois muitos mecanismos broncoconstritores (neural e mediadores) são suscetíveis à constrição das vias aéreas. Na DPOC, seu principal efeito é a reversão do tônus neural colinérgico. A ocupação dos β_2-receptores pelos agonistas resulta em ativação da adenilil ciclase através da proteína G-estimulante (G_s), que aumenta o AMP-cíclico intracelular (AMPc), levando ao relaxamento através da inibição do mecanismo contrátil.

Os β_2-receptores se situam em vários tipos de células das vias respiratórias, e os β_2-agonistas podem apresentar efeitos adicionais. β_2-agonistas podem causar broncodilatação, não só pela ação direta no músculo liso das vias respiratórias, como também indiretamente, ao inibir a liberação dos mediadores broncoconstritores pelos mastócitos e dos neurotransmissores broncoconstritores dos nervos das vias respiratórias. Os β_2-agonistas apresentam efeito inibitório sobre a liberação de mediadores dos mastócitos e o vazamento microvascular, o que sugere a possibilidade de inibirem uma inflamação aguda. Entretanto, os β_2-agonistas não apresentam efeito inibitório significativo na inflamação crônica das vias aéreas asmáticas e não reduzem a hiper-responsividade das vias aéreas, que é uma manifestação clínica da inflamação na asma.

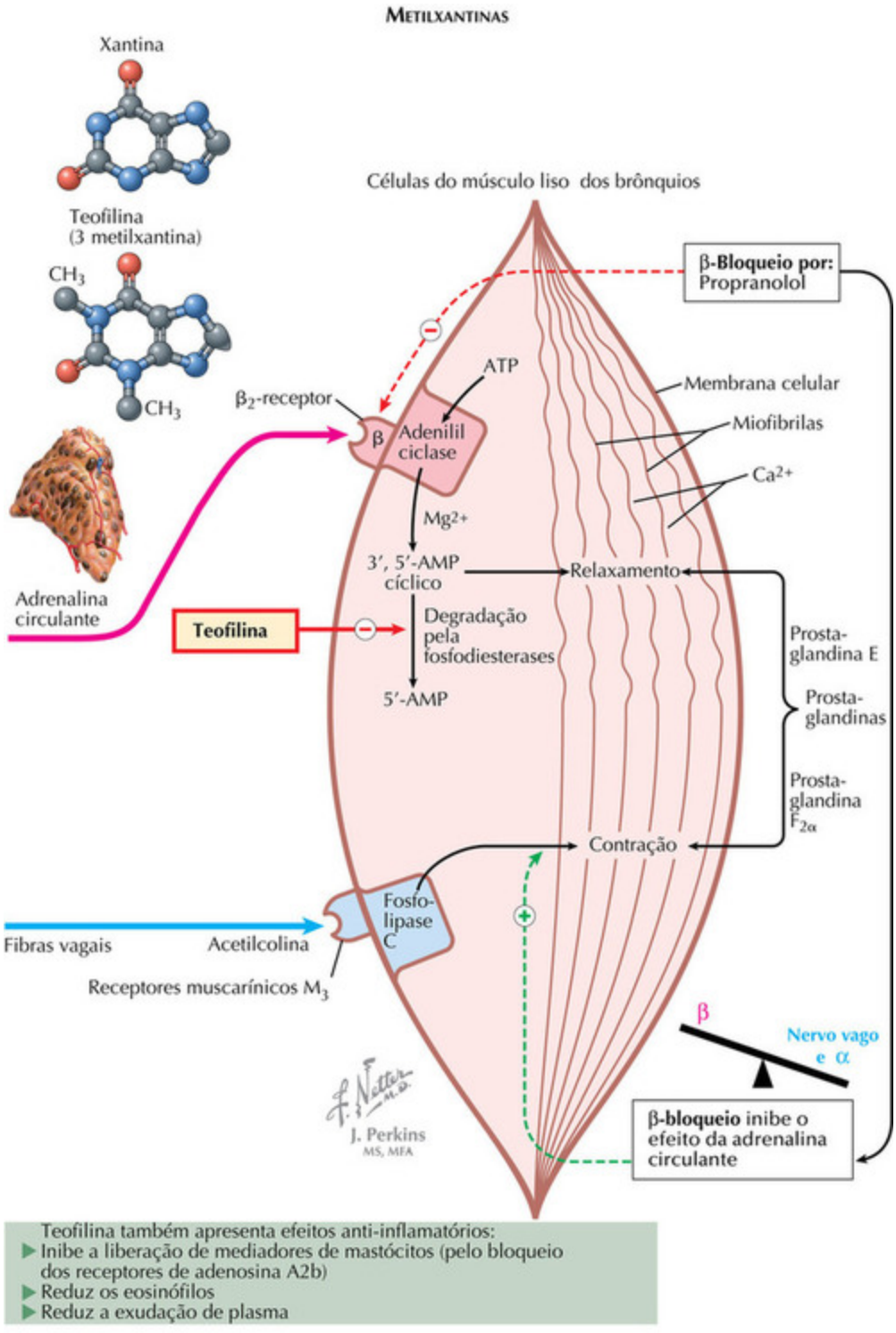


FIGURA 5-2

Uso Clínico

Os broncodilatadores *β_2-agonistas inalados de curta duração* (p. ex., salbutamol, terbutalina) são os mais amplamente utilizados. Sua ação dura em torno de 3 a 4 horas (menos em asma grave). Quando usados em inaladores pressurizados dosimetrados (pMDIs) em quantidade normal, são simples, fáceis de usar, de ação rápida e não apresentam efeito colateral significativo. Também protegem contra os estímulos broncoconstritores, como exercício, ar frio e alérgenos. Eles são os broncodilatadores de escolha em casos de asma aguda grave, e a via de administração por nebulização é tão eficaz quanto pelo uso intravenoso. A via de administração por inalação é preferível à via oral, pois os efeitos colaterais são menos comuns e a eficácia é muito maior (melhor acesso às células da superfície, como os mastócitos). Os β_2-agonistas inalados de curta duração devem ser usados na forma requerida em relação com os sintomas, e não regularmente; o aumento do uso aponta para a necessidade de mais terapia anti-inflamatória.

β_2-Agonistas Inalados de Longa Duração

Os β_2-agonistas inalados de longa duração (LABAs) salmeterol e formoterol representam um avanço significativo no tratamento de pacientes com asma e DPOC. Ambos os medicamentos apresentam ação broncodilatadora, protegendo contra a broncoconstrição por mais de 12 horas, e proporcionam melhor controle dos sintomas (quando administrados duas vezes ao dia) do que o tratamento regular com β_2-agonistas de curta duração (quatro vezes por dia). O formoterol apresenta um início de ação mais rápida, sendo um agonista mais completo do que o salmeterol, razão pela qual proporciona maior tolerância. Os β_2-agonistas inalados de longa duração podem ser administrados a baixas ou moderadas doses de corticosteroides se a asma não estiver controlada, e isso é mais eficaz do que o aumento da dose inalada de corticosteroide. Os β_2-agonistas inalados de longa duração devem ser utilizados apenas em pacientes que usam corticosteroides inalados, pois esses medicamentos não têm ação anti-inflamatória e são potencialmente perigosos sem a associação com os corticosteroides. A combinação de inaladores com β_2-agonistas de longa duração e corticosteroide (fluticasona/salmeterol e budesonida/formoterol)

é uma maneira eficaz e conveniente de se controlar a asma, mostrando-se útil na DPOC.

Efeitos Colaterais

Efeitos indesejados resultam da estimulação de β-receptores extrapulmonares que incluem taquicardia, remores e palpitações. Os efeitos colaterais são incomuns na terapia com inalação e mais comuns na administração via oral ou intravenosa.

Segurança em Longo Prazo

Um grande ensaio realizado nos Estados Unidos mostrou que o salmeterol aumentou o índice de mortalidade nos pacientes com asma, mas isso ocorreu principalmente entre os pacientes que não estavam usando concomitantemente os corticosteroides inalados. Isso oferece um forte argumento para a prescrição de apenas β_2-agonistas de longa duração em combinação com um inalador.

Tolerância

Muitas vezes, o tratamento contínuo com um agonista leva à tolerância (dessensibilização), que pode resultar de desacoplamento ou regulação baixa (ou de ambos) do receptor. A tolerância das respostas β-receptoras não respiratórias (p. ex., tremor, respostas cardiovasculares e metabólicas) é facilmente observada. A perda da ação broncodilatadora é mínima, embora se verifique em algum nível no efeito broncoprotetor contra, por exemplo, prática de exercícios. Isso é incompleto e não progressivo, e não parece ser um problema clínico.

Teofilina (metilxantinas)

Em todo o mundo, a teofilina continua a ser a terapia antiasmática mais utilizada por apresentar baixo custo. No entanto, diante da alta incidência de efeitos colaterais com essa substância e da maior eficácia dos β_2-agonistas e dos corticosteroides inalados, seu uso foi reduzido (Fig. 5-2). Ainda é um medicamento útil em pacientes com asma grave e DPOC. Há evidências

crescentes de que a teofilina em doses baixas (concentração no plasma, 5-10mg/L) apresenta efeitos anti-inflamatórios e anti-imunomoduladores, podendo ser eficaz em combinação com corticosteroides de inalação.

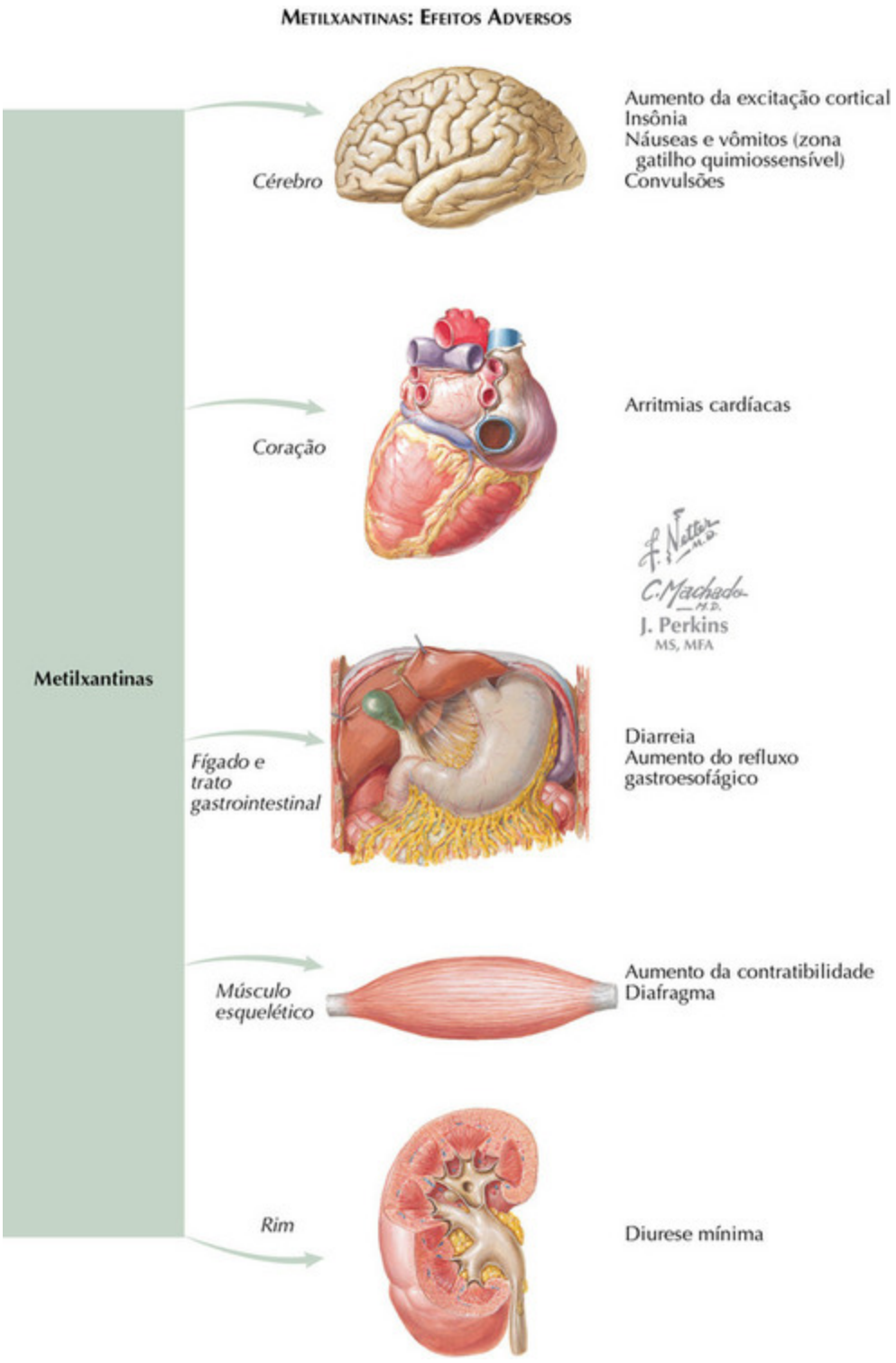


FIGURA 5-3

Modo de Ação

Apesar dos vários estudos, foi difícil elucidar os mecanismos moleculares das ações antiasmáticas da teofilina. É possível que algum efeito benéfico na asma esteja relacionado com sua ação sobre outras células (p. ex., plaquetas, linfócitos T, macrófagos) ou no vazamento microvascular em vias aéreas e edema, além do relaxamento do músculo não estriado respiratório. A teofilina é um broncodilatador relativamente ineficaz, e altas doses são necessárias para sua ação broncodilatadora. O efeito antiasmático é mais explicável por seus outros efeitos (p. ex., imunomodulação). Vários modos moleculares de ação têm sido propostos.

Inibição de Fosfodiesterases

As fosfodiesterases (PDEs) quebram as AMPc nas células, e sua inibição leva ao aumento da concentração de AMPc intracelular (Fig. 5-2). A inibição de PDE provavelmente explica a ação broncodilatadora da teofilina, mas o grau de inibição é relativamente pequeno em concentrações de teofilina no alcance terapêutico. A inibição de PDE também contribui para os efeitos colaterais de náuseas e dores de cabeça.

Antagonismo do Receptor da Adenosina

A adenosina atua como um broncoconstritor em pacientes asmáticos, através da ativação de mastócitos (receptores A_{2b}). O antagonismo à adenosina é responsável por alguns efeitos colaterais da teofilina (p. ex., estimulação do sistema nervoso central [SNC], arritmias cardíacas e diurese).

Ativação da Histona Deacetilase

As concentrações terapêuticas de teofilina ativam as histonas deacetilase no núcleo, resultando no desligamento de genes inflamatórios e na melhora da ação anti-inflamatória dos corticosteroides, especialmente quando houver resistência ao corticosteroide.

Uso Clínico

Em pacientes com asma aguda, a aminofilina intravenosa é menos eficaz do que a nebulização com β_2-agonistas, devendo, portanto, ser reservada aos

poucos pacientes que não respondem aos β-agonistas. (Aminofilina é uma combinação ou mistura estável de teofilina e etilenodiamina, o que confere maior solubilidade.) A teofilina é menos eficaz como um broncodilatador do que como um β_2-agonista inalado, e é mais suscetível a apresentar efeitos colaterais. Há um aumento nas evidências de que doses baixas (resultando em concentrações de plasma de 5-10mg/L) podem ser úteis quando adicionada aos corticosteroides inalados, principalmente em asma mais grave. A teofilina também é útil como um broncodilatador adicional na DPOC, reduzindo a hiperinflação e melhorando a dispneia.

A teofilina é absorvida prontamente e com segurança a partir do trato gastrointestinal, mas muitos fatores afetam a depuração plasmática e, portanto, a concentração do plasma, o que torna relativamente difícil usar a droga.

Efeitos Colaterais

Em geral, os efeitos adversos estão relacionados com a concentração plasmática e tendem a ocorrer quando seus níveis excedem 20mg/L, embora alguns pacientes os desenvolvam em baixas concentrações plasmáticas. A gravidade dos efeitos colaterais pode ser reduzida se houver aumento gradual da dose, até que as concentrações terapêuticas sejam obtidas. Os efeitos colaterais mais comuns são dor de cabeça, náuseas e vômitos, desconforto abdominal e inquietação, provavelmente causados por uma inibição PDE. Em altas concentrações, podem ocorrer arritmias cardíacas e convulsões causadas pelo antagonista dos receptores de adenosina A_1. A teofilina também apresenta muitas interações com outras drogas devido às alterações no metabolismo das enzimas hepáticas.

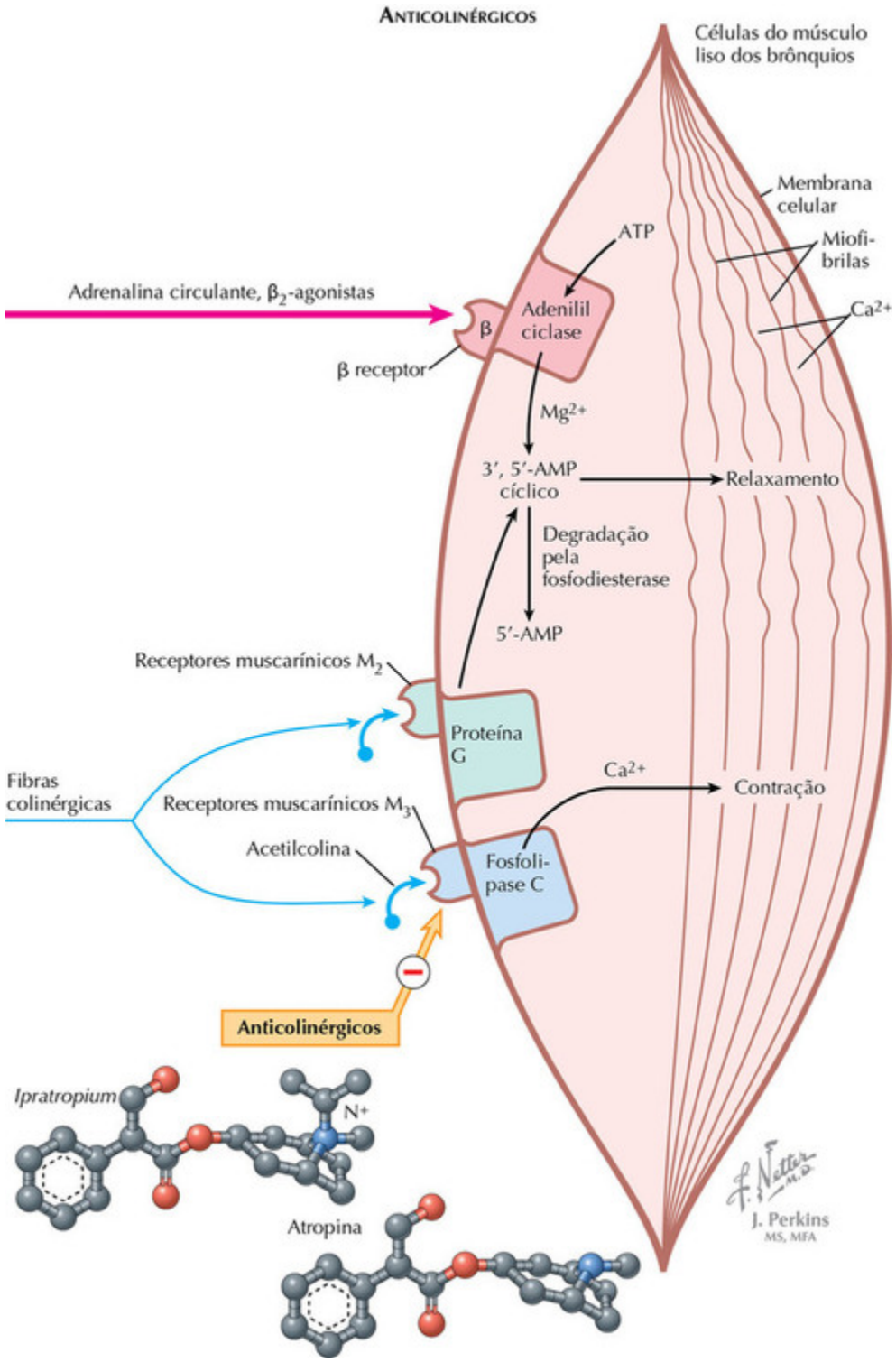


FIGURA 5-4

Anticolinérgicos

A atropina é um composto que ocorre naturalmente, introduzido para o tratamento da asma. Porém, em virtude de seus efeitos colaterais (em especial, o efeito desidratante de secreções), menos compostos quaternários solúveis (p. ex., brometo de ipratrópio) foram desenvolvidos.

Modo de Ação

Os anticolinérgicos são antagonistas específicos dos receptores muscarínicos e inibem a broncoconstrição induzida pelo nervo colinérgico. Um pequeno grau de tônus bronquiomotor de repouso está presente devido aos impulsos tônicos do nervo colinérgico, que liberam acetilcolina nas vizinhanças do músculo liso das vias aéreas, e à broncoconstrição colinérgica reflexa, que pode ser iniciada por fatores irritantes como ar frio e estresse. Embora os anticolinérgicos protejam contra a provocação aguda com dióxido de enxofre e fatores emocionais, revelam-se menos eficazes contra o antígeno, os exercícios e a fumaça; eles inibem apenas a broncoconstrição colinérgica reflexa, não apresentando efeito bloqueador significativo no efeito direto dos mediadores inflamatórios, como a histamina e o leucotrieno. Na DPOC, o tônus colinérgico é o principal elemento reversível no estreitamento das vias aéreas.

Uso Clínico

Enquanto o brometo de ipratrópio e o brometo de oxitrópio são administrados por inalação, três ou quatro vezes ao dia, o brometo de tiotrópio é administrado apenas uma vez por dia. Em pacientes com asma, as drogas anticolinérgicas são menos eficazes do que os β_2-agonistas e oferecem menos proteção contra vários provocadores brônquicos. Os nebulizadores anticolinérgicos são eficazes na asma aguda grave, porém menos que os β_2-agonistas. No entanto, as drogas anticolinérgicas podem apresentar um efeito aditivo com os β_2-agonistas no tratamento agudo e crônico e, portanto, podem ser considerados quando o controle da asma for inadequado, em especial quando houver efeitos colaterais com a teofilina ou β_2-agonistas inaladas.

As drogas anticolinérgicas são os broncodilatadores de escolha em pacientes com DPOC, e o brometo de tiotrópio usado uma vez ao dia é o

broncodilatador mais eficaz para a DPOC.

Efeitos Colaterais

Os medicamentos anticolinérgicos inalados são bem tolerados, e os efeitos colaterais sistêmicos são incomuns, pois praticamente não ocorre absorção sistêmica. O brometo de ipratrópio, mesmo em altas doses, não apresenta nenhum efeito detectável em secreções das vias respiratórias. A nebulização com o brometo de ipratrópio pode precipitar o glaucoma em pacientes idosos, como resultado de um efeito direto da droga nebulizada sobre o olho, o que é evitado pelo uso de um bocal, e não por uma máscara facial. A broncoconstrição paradoxal com brometo de ipratrópio, particularmente quando administrado por nebulização, foi amplamente explicada pela solução hipotônica de uma nebulização anterior e por aditivos antibacterianos, como o cloreto de benzalcônio; esse problema é evitado com preparações imediatas. A boca seca ocorre em aproximadamente 10% dos pacientes que tomam brometo de tiotrópio, mas raramente envolve suspensão do tratamento.

Corticosteroides

Os corticosteroides são a terapia mais eficaz disponível para asma (Figs. 5-5 e 5-6). Os corticosteroides inalados têm revolucionado o tratamento de pacientes com asma crônica e, agora, são usados como terapia de primeira linha em todos os pacientes com sintomas persistentes.

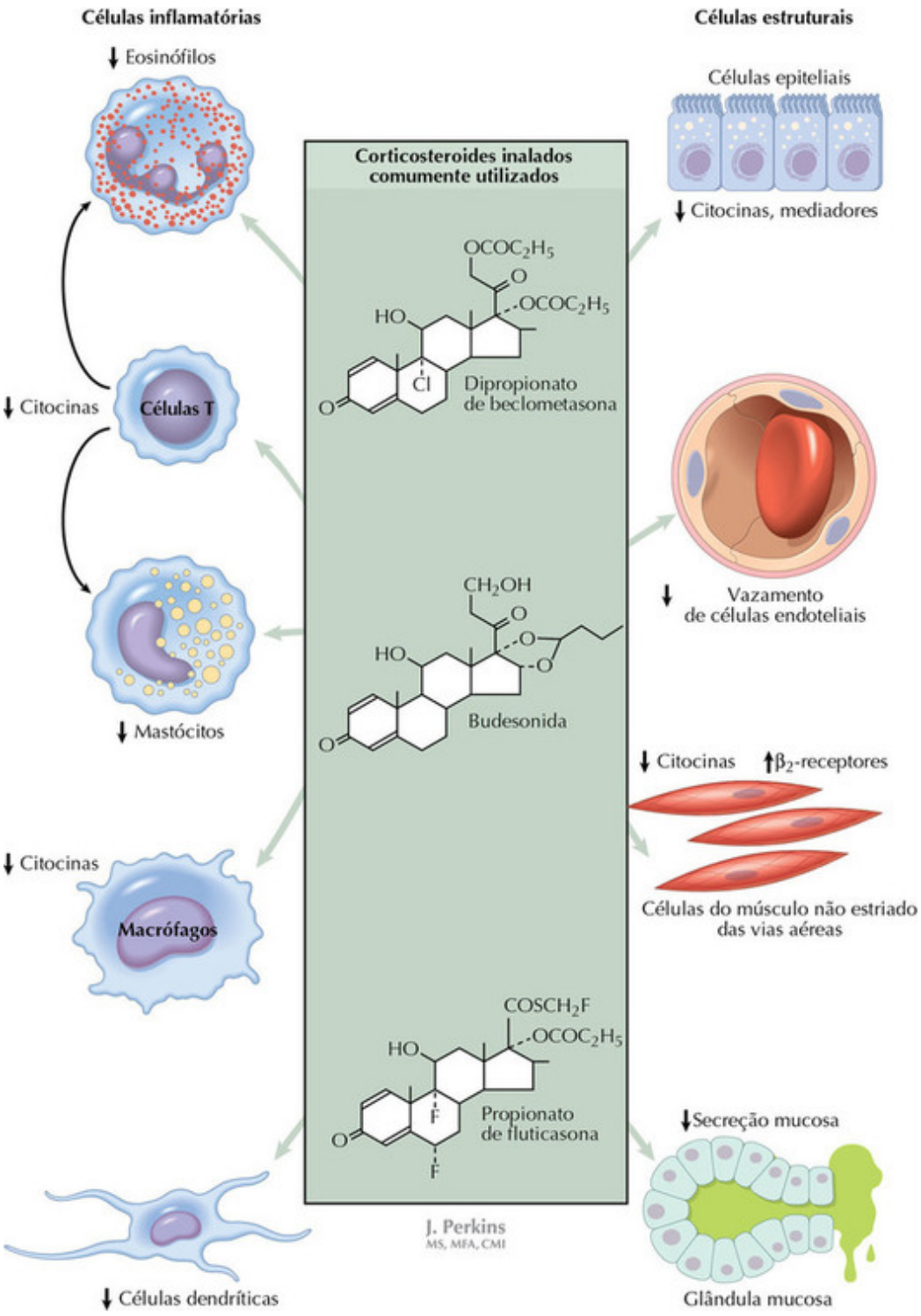


FIGURA 5-5

Modo de Ação

Os corticosteroides penetram nas células alvo e se ligam aos receptores de glicocorticoides no citoplasma. O complexo corticoide-receptor é transportado para o núcleo, onde se liga a sequências específicas nos elementos reguladores distais de certas células alvo, resultando em aumento ou redução da transcrição do gene e aumento e diminuição da síntese proteica. Os receptores de glicorticoides também podem inibir os fatores de transcrição, como os fatores nucleares κB e os ativadores de proteína-1, que regulam a expressão do gene inflamatório pelo mecanismo não genômico. Os corticosteroides inibem a acetilação do núcleo de histonas e, portanto, a expressão do gene inflamatório pelo recrutamento de histona deacetilase-2 para o complexo de ativação transcricional.

O mecanismo de ação dos corticosteroides na asma provavelmente está relacionado com suas propriedades anti-inflamatórias. Os corticosteroides apresentam efeitos generalizados sobre a transcrição de um gene, aumentando a transcrição dos genes anti-inflamatórios e, mais importante, suprimindo a transcrição dos múltiplos genes inflamatórios. No nível celular, apresentam efeitos inibitórios em várias células estruturais e inflamatórias que estão ativados na asma. A ação inibitória dos corticosteroides inalados nas células epiteliais respiratórias pode ser particularmente importante, resultando em redução da hiper-responsividade das vias aéreas, mas, na asma de longa duração, a hiper-responsividade pode não voltar ao normal por causa das alterações estruturais irreversíveis nas vias aéreas.

Uso Clínico

Os corticosteroides sistêmicos são usados na asma aguda e também para acelerar sua resolução. Não há nenhuma vantagem na administração de doses muito elevadas de corticosteroides por via intravenosa (p. ex., metilprednisolona, 1g). A prednisolona, ou prednisona (40-60mg por via oral), apresenta efeito semelhante ao da hidrocortisona intravenosa e é mais fácil de administrar.

As doses de manutenção dos corticosteroides orais são reservadas aos pacientes com asma que não podem ser controlados com outra terapia; a dose é ajustada para a mais baixa que proporcione controle aceitável dos sintomas. Em qualquer paciente que esteja fazendo uso regular de

corticosteroides orais, evidências objetivas de respostas ao corticosteroide devem ser obtidas antes de se instituir uma terapia de manutenção. Cursos de corticosteroides orais de curta duração (prednisolona, 30-40mg/d por 1 a 2 semanas) são indicados para exacerbações da asma; a dose pode ser reduzida ao longo de 1 semana depois de a exacerbação estar resolvida. (O período de atenuação não é estritamente necessário, mas os pacientes o consideram reconfortante.) Atualmente, os corticosteroides inalados são recomendados como uma terapia de primeira linha em todos os pacientes com asma persistente. Corticosteroides inalados, como beclometasona, dipropionato, budesonida, propinato de fluticasona, triamcinolona, furoato de mometasona e ciclesonida, atuam topicamente nas inflamações das vias aéreas dos pacientes asmáticos. Podem ser iniciados em qualquer paciente que necessite de inalação de β_2-agonistas para controle dos sintomas mais do que duas vezes por semana. Na maioria dos pacientes, a inalação com corticosteroide é administrada duas vezes ao dia, o que melhora a adesão depois de se alcançar o controle da asma. Se uma dose superior a 800 μg de budesonida ou equivalente for administrada diariamente via MDI, um espaçador deve ser utilizado para reduzir o risco de efeitos colaterais orofaríngeos e de absorção pelo trato gastrointestinal. Em crianças, é possível empregar com segurança corticosteroides inalados em doses de 400 μg/d ou menos.

Raramente, pacientes com asma grave não respondem aos corticosteroides. A asma resistente ao corticosteroide provavelmente é causada por diversos mecanismos moleculares, incluindo translocação defeituosa do receptor de glicocorticoide, como resultado de quinases ativadas ou da atividade reduzida das histonas deacetilase-2. Ocasionalmente, pacientes com DPOC respondem bem aos corticosteroides, e provavelmente apresentam asma não diagnosticada. Pacientes com DPOC que apresentam uma resposta ruim aos corticosteroides e à inflamação essencialmente são resistentes aos esteroides. A resistência aos esteroides na DPOC parece ser causada por uma acentuada redução da histona deacetilase-2 em células inflamatórias, como, por exemplo, os macrófagos. Corticosteroides inalados não apresentam nenhum efeito sobre a progressão da DPOC, mas reduzem a frequência em pacientes que apresentam doença grave e exacerbações

constantes. Os corticosteroides inalados não reduzem a mortalidade em pacientes com DPOC, e evidências recentes sugerem que, em doses elevadas, podem aumentar o risco de uma pneumonia.

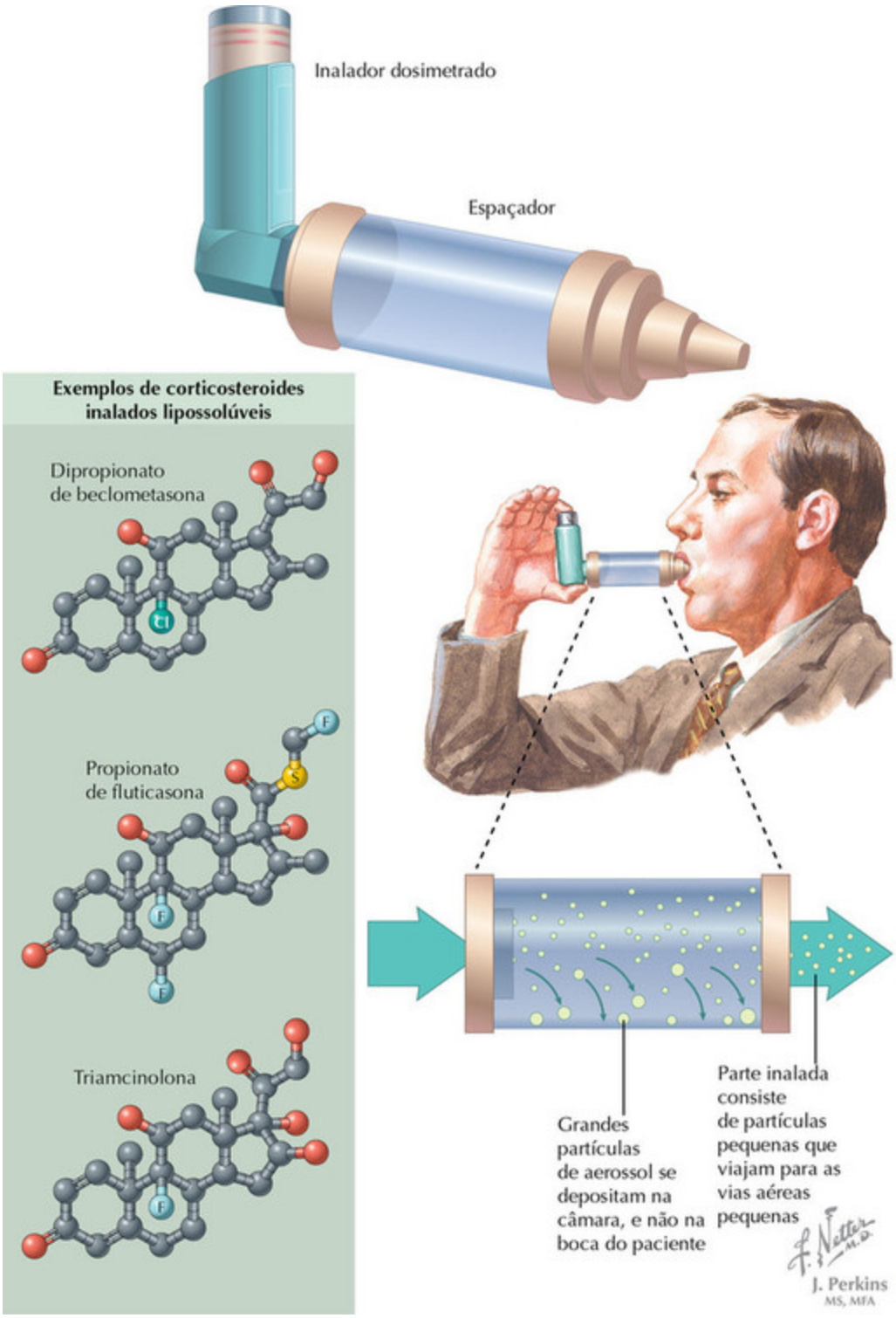


FIGURA 5-6

Efeitos Colaterais (Fig. 5-7)

Os corticosteroides inibem a secreção do cortisol pelo efeito *de retroalimentação* negativo na hipófise. A supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal depende da dose e, em geral, ocorre quando se administra uma dose de prednisona superior a 7,5-10mg/d. Supressão significativa após cursos de curta duração da terapia por corticosteroide geralmente não é um problema, mas a supressão prolongada pode ocorrer depois de vários meses ou anos; doses de corticosteroides após uma terapia oral prolongada devem, portanto, ser reduzidas lentamente. Os sintomas da "síndrome de retirada dos corticoides" incluem cansaço, dores musculoesqueléticas e, ocasionalmente, febre.

Os efeitos colaterais da terapia de corticosteroide oral no longo prazo incluem retenção de líquidos, aumento do apetite, ganho de peso, osteoporose, fragilidade capilar, hipertensão, úlcera péptica, diabetes, cataratas e psicoses. A incidência tende a aumentar com a idade.

Efeitos colaterais sistêmicos de corticosteroides inalados foram investigados exaustivamente. Efeitos como a formação de catarata e a osteoporose são relatados, mas frequentemente em pacientes que também fazem uso de corticosteroides orais. Há uma preocupação especial em relação à supressão do crescimento em crianças fazendo uso de corticosteroides inalados, mas, na maioria dos estudos, as doses de 400 μg ou inferiores não foram associadas a prejuízo no crescimento, e essas crianças podem até mesmo apresentar um surto de crescimento, pois a asma está mais controlada.

A fração de corticosteroide inalada pelos pulmões age localmente na mucosa das vias aéreas, podendo ser absorvida a partir da superfície das vias aéreas e alveolares, alcançando, desse modo, a circulação sistêmica. A fração de corticosteroide inalado depositada na orofaringe é deglutida e absorvida pelo intestino. A fração absorvida pode ser metabolizada no fígado antes de alcançar a circulação sistêmica. A budesonida e o propionato de fluticasona apresentam um metabolismo de primeira passagem maior do que o dipropionato de beclometasona, havendo, portanto, menor probabilidade de produzir efeitos sistêmicos em elevadas doses inaladas. O uso de um espaçador de grande volume reduz a deposição orofaríngea, reduzindo, assim, a absorção sistêmica de corticosteroide.

- Estudos iniciais sugerem que a supressão adrenal ocorreu somente quando administrada a inalação de doses superiores a 1.500 μg/d.

- Medidas mais sensíveis de efeitos sistêmicos incluem os índices de metabolismo ósseo (p. ex., osteocalcina sérica ou ligações cruzadas urinárias de piridínio), perfil do cortisol plasmático de 24 horas e, em crianças, a curto prazo, o crescimento das pernas pode ser afetado pela inalação de doses tão baixas quanto 800 µg. A relevância clínica dessas medidas é incerta. No entanto, é importante reduzir o risco de efeitos sistêmicos gerados pelo uso de doses baixas de corticosteroides inalados necessários ao controle da asma e pelo uso de espaçador de grande volume para reduzir a deposição orofaríngea.

Corticosteroides inalados podem apresentar efeitos colaterais locais causados pela deposição de corticosteroide na orofaringe. Esses efeitos colaterais incluem candidíase oral causada por supercrescimento de *Candida spp*., irritação na garganta e mudanças na voz causadas por irritação das pregas vocais e fraqueza.

Cromonas

As cromonas incluem cromoglicato de sódio e estão estruturalmente relacionadas com o nedocromil de sódio.

Modo de Ação

As investigações iniciais sugeriram que o cromoglicato age como um estabilizador dos mastócitos, mas esse efeito é fraco em mastócitos humanos. As cromonas inibem a broncoconstrição induzida por dióxido de enxofre, pelo metabissulfito e pela bradicinina, cujo crédito na atuação se dá através da ativação dos nervos sensitivos das vias respiratórias. As cromonas apresentam ações inibitórias variáveis sobre outras células inflamatórias que podem participar das inflamações alérgicas, incluindo os macrófagos e os eosinófilos.

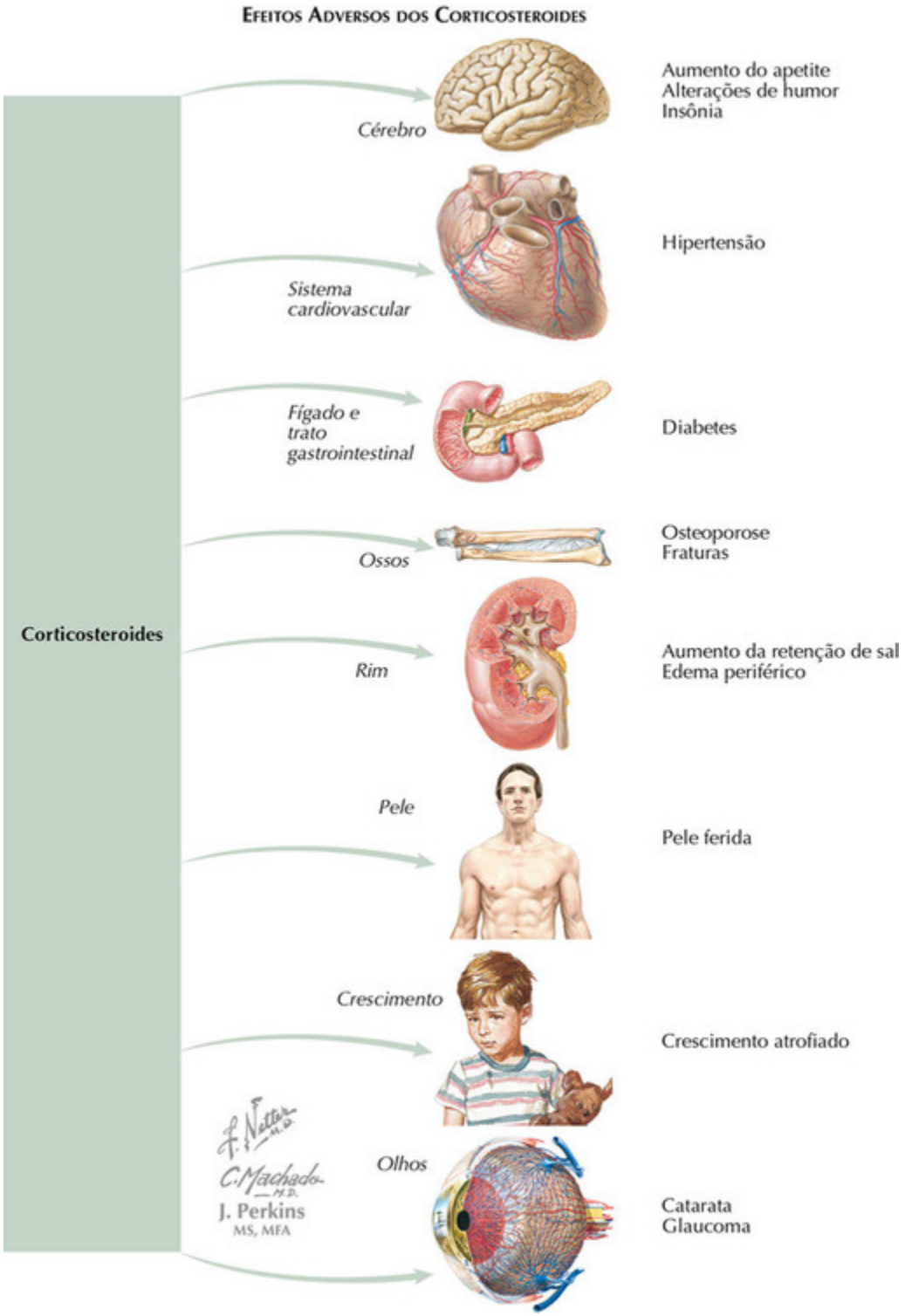


FIGURA 5-7

O cromoglicato bloqueia a resposta inicial ao alérgeno (mediada por mastócitos), a resposta tardia e a hiper-responsividade, que são mais

propensos à mediação pela interação de macrófagos e eosinófilos. O mecanismo molecular de ação da cromona ainda não é bem conhecido; evidências sugerem que podem bloquear um tipo de canal de cloreto que pode ser expresso por nervos sensitivos nos mastócitos e em outras células inflamatórias.

Uso Clínico

Cromonas são tratamentos profiláticos e devem ser administradas regularmente. Elas protegem contra os estímulos broncoconstritores indiretos, como os exercícios, os alérgenos e a fumaça. As cromonas são pouco eficazes em comparação com baixas doses de corticosteroides inaladas, e recentes revisões sistemáticas concluíram que ofereciam poucos benefícios em crianças com asma crônica. Cromonas são administradas quatro vezes ao dia e também são indicadas antes da prática de exercícios em crianças com asma induzida por esse fator. Com a crescente tendência de substituição dos corticosteroides inalados de baixa dose pelo cromoglicato para adultos e crianças, agora raramente são utilizados e não são recomendados pela maioria das diretrizes. As cromonas não são utilizadas no tratamento de pacientes com DPOC.

Efeitos Colaterais

O cromoglicato é uma das drogas disponíveis mais seguras, e seus efeitos colaterais são extremamente raros. O inalador de pó seco pode causar irritação na garganta, tosse e, ocasionalmente, sibilos, mas isso costuma ser evitado por meio da administração prévia de inaladores β-agonistas. Raramente, há erupção transitória e urticária ou eosinofilia pulmonar, os quais resultam de hipersensibilidade. Em geral, não ocorrem efeitos colaterais com o nedocromil, embora alguns pacientes relatem sensação de queimação após o uso de inaladores.

Antileucotrienos

Os antileucotrienos (antagonistas de receptores de leucotrienos) se mostram menos eficazes do que os corticosteroides inalados no controle da asma,

mas são amplamente utilizados devido à sua eficácia por via oral e por apresentarem poucos efeitos colaterais (Figs. 5-8 e 5-9).

Modo de Ação

Níveis elevados de leucotrienos são detectáveis no lavado broncoalveolar, no condensado do ar exalado, na expectoração e na urina de pacientes asmáticos. Cisteinil-leucotrienos (cys-LTs) são produzidos a partir do ácido araquidônico pela enzima limitante da taxa de 5-lipoxigenase. Cys-LTs são constritores potentes das vias aéreas humanas *in vitro* e *in vivo*, causam vazamentos microvasculares das vias aéreas em animais e estimulam a secreção de muco das vias aéreas. Todos esses efeitos são mediados no sistema respiratório humano através de receptores cys-LTs_1. Montelucaste e zafirlucaste são potentes antagonistas de receptores cys-LTs_1 que, marcadamente, inibem a resposta broncoconstritora dos leucotrienos inalados; diminuem cerca de 50% a 70% quando induzidos por alérgeno, induzidos por exercícios e pela asma induzida por ar frio, inibindo, quase completamente, eventuais respostas induzidas pela aspirina em asmáticos sensíveis a esse medicamento. O único inibidor 5-lipoxigenase clinicamente disponível é o zileuton, cuja eficácia é similar à dos receptores antagonistas. Os antileucotrienos também demonstraram ter fraco efeito anti-inflamatório e reduzida inflamação eosinofílica, a qual pode ser provocada pela cys-LTs.

Uso Clínico

Antileucotrienos podem apresentar um pequeno e variável efeito broncodilatador, indicando que os leucotrienos podem contribuir como ponto de referência para a broncoconstrição na asma. A administração no longo prazo reduz os sintomas da asma e a necessidade de resgate dos β_2-agonistas, além de melhorar a função pulmonar. No entanto, seus efeitos são significativamente menores do que aqueles obtidos com corticosteroides inalados de baixa dosagem em termos de controle de sintomas, melhora da função pulmonar e diminuição das exacerbações. Os antileucotrienos não são tão eficazes como os corticosteroides inalados no tratamento da asma leve e não constituem a terapia de escolha. Em alguns pacientes cuja asma não é controlada com os corticosteroides inalados, eles

podem revelar-se úteis como uma terapia adicional aos corticosteroides inalados, porém são menos eficazes a esse respeito do que um β_2-agonista de longa duração ou uma baixa dose teofilina. Eles são eficazes em alguns pacientes com asma sensível a aspirina, mas não em todos. Os pacientes parecem diferir em sua resposta aos antileucotrienos, e é impossível prever quais responderão melhor, mesmo quando os polimorfismos genéticos das vias de leucotrienos estiverem elucidados.

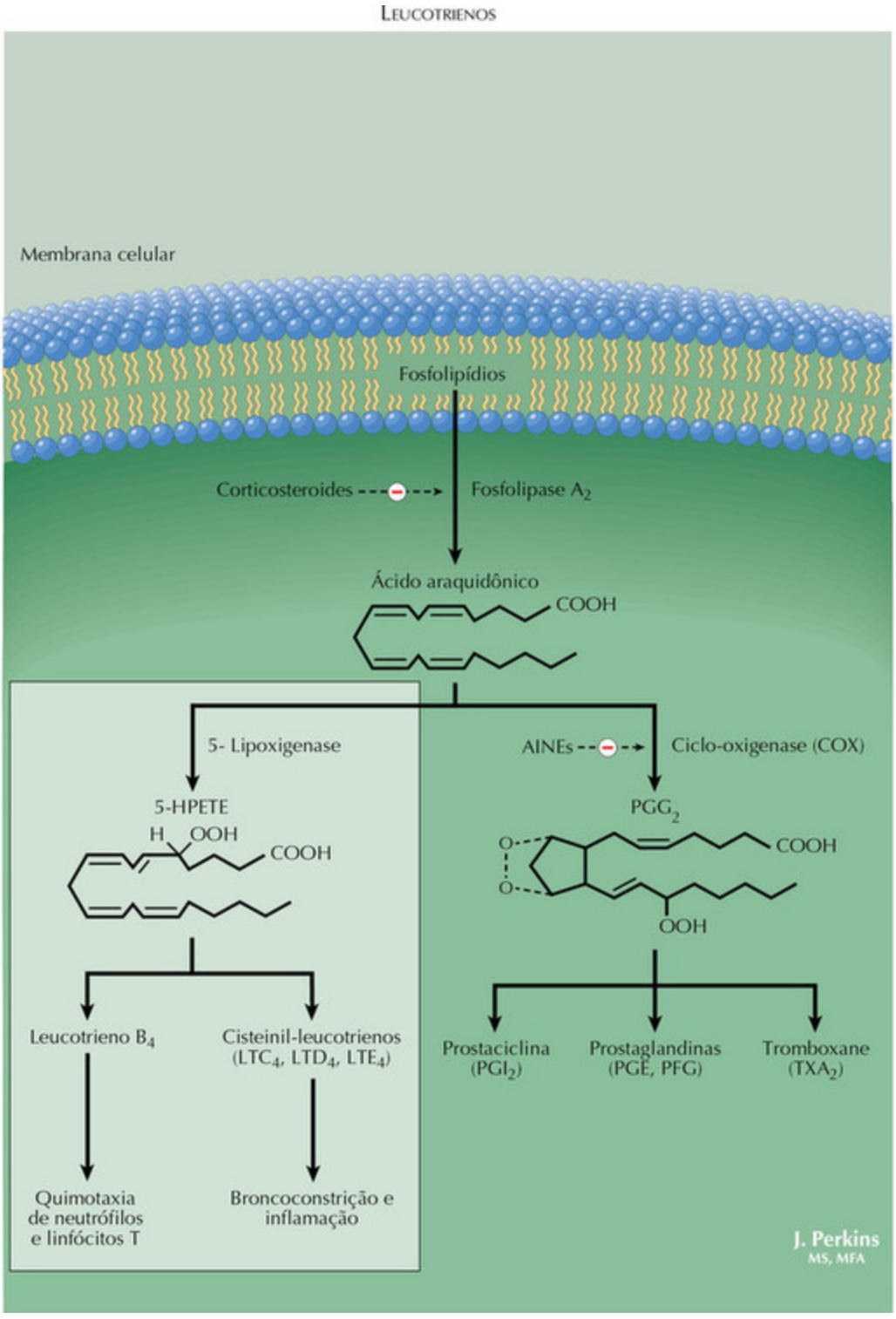


FIGURA 5-8

Uma grande vantagem dos antileucotrienos é que são ativos por via oral, e podem melhorar a complacência com a terapia em longo prazo. No

entanto, são caros, e um ensaio clínico de terapia é indicado para determinar quais dos pacientes serão mais beneficiados.

Efeitos Colaterais

Os efeitos adversos são incomuns. O zafirlucaste pode produzir uma disfunção hepática leve, portanto é importante realizar testes regulares de função hepática. Vários casos de síndrome de Churg-Strauss (vasculite sistêmica com eosinofilia e asma) podem ser observados em pacientes fazendo uso de leucotrienos, mas isso provavelmente é porque a redução concomitante dos corticosteroides orais (possível pelo antileucotrieno) permite a exacerbação da vasculite.

Terapia anti-IgE

Modo de Ação

O omalizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado e recombinante que se liga ao IgE circulante e, portanto, bloqueia pela ativação dos receptores IgE de alta afinidade nos mastócitos e nos receptores IgE de baixa afinidade em outras células inflamatórias. Isso provoca respostas reduzidas aos alérgenos. Ao longo do tempo, o bloqueio de IgE reduz sua síntese a partir de células B, resultando na redução sustentada de IgE.

Uso Clínico

O omalizumabe reduz a inflamação das vias aéreas em pacientes com asma leve a moderada, diminuindo a incidência de exacerbações da asma com melhora do controle em pacientes mantidos com doses reduzidas de corticosteroides inalados. O omalizumabe é mais útil em pacientes com asma grave que não é controlada com doses máximas de terapia de inalação, pois reduz as exacerbações e melhora o controle. Menos de 30% dos pacientes apresentam uma boa resposta, e isso não é previsível por qualquer característica clínica, razão pela qual se indica um ensaio de terapia ao longo dos meses. O omalizumabe deve ser administrado apenas em pacientes que apresentam níveis séricos de IgE de 20 a 700IU/mL; acima desses níveis, não é possível dar anticorpos suficientes para neutralizar o IgE. A dose de omalizumabe é determinada pelo nível sérico

IgE, e é administrada uma ou duas vezes por mês. Devido a seu custo elevado, somente pacientes de graus 4 (grave) e 5 (muito grave) do Global Initiative for Asthma (GINA) Guideline que apresentam exacerbação frequente são candidatos a essa terapia.

Efeitos Colaterais

O omalizumabe é bem tolerado. Ocasionalmente, ocorrem reações locais nos locais da injeção e, muito raramente, há reações anafiláticas.

Imunossupressores e terapia poupadora de corticosteroide

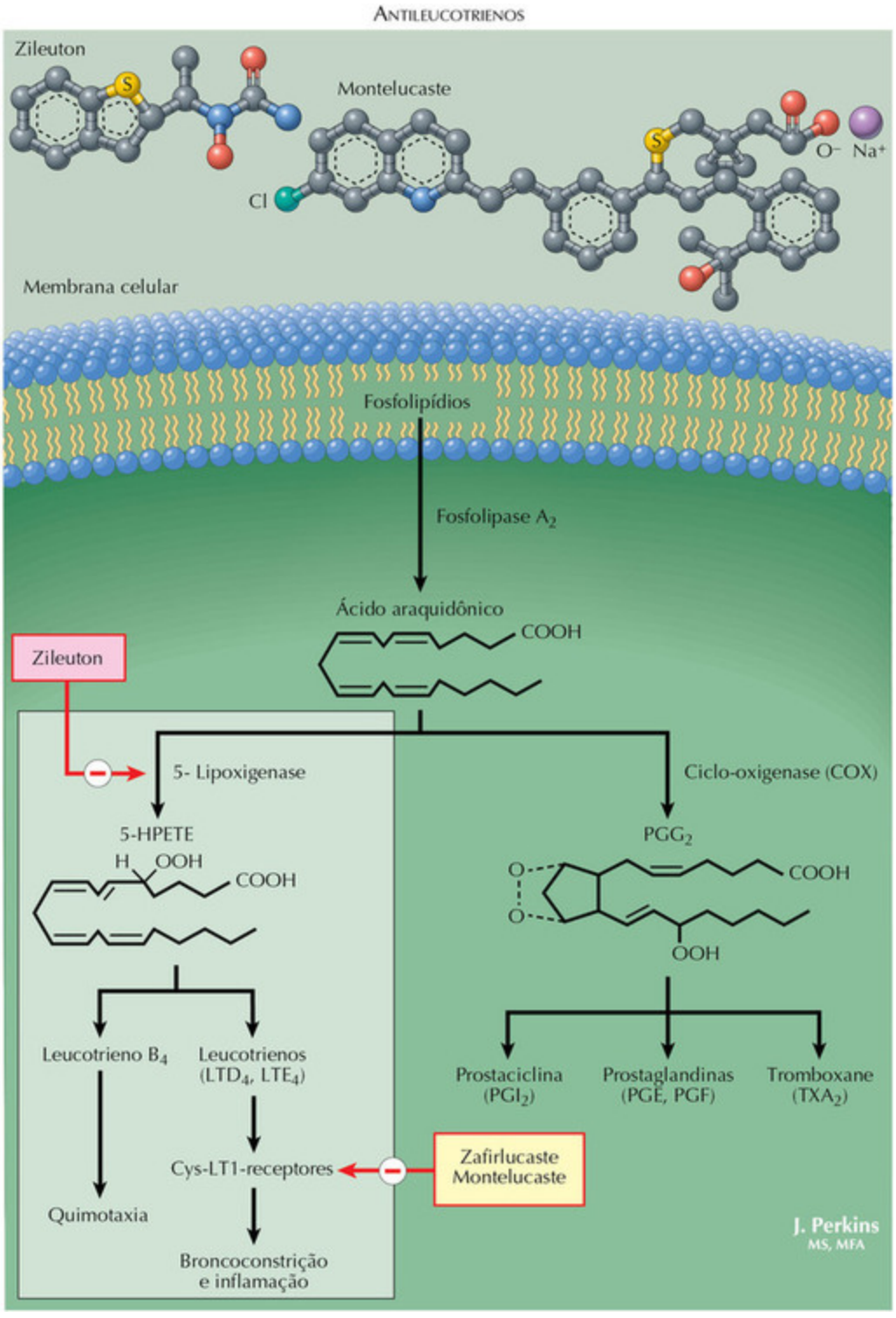


FIGURA 5-9

A terapia imunossupressora é indicada a pacientes com diagnóstico de asma quando outros tratamentos não apresentaram resultados ou quando for

necessário reduzir a dose de corticosteroides orais. Portanto, atualmente é pouco indicada a poucos pacientes asmáticos (< 1%).

Metotrexato

Baixas doses de metotrexato, 15mg por semana, apresentam um efeito poupador de corticoide em alguns pacientes com asma, mas os efeitos colaterais são relativamente comuns e incluem náuseas (reduzidas, se o metotrexato for administrado através de injeção semanal), discrasia sanguínea, lesão hepática e fibrose pulmonar. É essencial realizar um monitoramento cuidadoso (hemograma e enzimas hepáticas mensalmente).

Ouro

O ouro tem sido utilizado no tratamento de pacientes com artrite crônica. Um estudo controlado com preparação de ouro via oral (auranofin) demonstrou a presença do efeito poupador de corticoide em pacientes asmáticos crônicos mantidos com corticosteroides orais, mas os efeitos colaterais (erupções na pele e nefropatia) são fatores limitantes.

Ciclosporina A

Relata-se que uma baixa dose de ciclosporina A oral em pacientes com asma dependente de corticoide melhora o controle dos sintomas, mas, na prática clínica, essa baixa é inexpressiva, e seu uso é limitado pelos graves efeitos colaterais (nefrotoxicidade e hipertensão).

Antitussígenos

Embora a tosse seja um sintoma comum nas doenças das vias respiratórias, seus mecanismos são mal compreendidos, e o tratamento atual é insatisfatório (Fig. 5-10). Como a tosse é um reflexo de defesa, sua supressão pode ser inadequada em pessoas com infecções pulmonares bacterianas. Antes do tratamento com antitussígenos, é importante identificar os mecanismos causais subjacentes que demandam terapia. Tratamentos com opioides podem agir centralmente sobre o “centro da tosse”, mas outros tratamentos com uso de anestésicos locais podem agir sobre os nervos sensitivos das vias aéreas.

Os opiáceos apresentam um mecanismo de ação central no centro bulbar da tosse, mas algumas evidências sugerem que podem ter uma ação periférica adicional sobre os receptores da tosse das vias aéreas mais proximais. A codeína e o dextrometorfano comumente são utilizados, mas há poucas evidências de serem clinicamente eficazes. A morfina e a metadona são eficazes, mas são indicadas apenas em pacientes com tosse intratável associada a carcinoma brônquico.

Em geral, a asma se apresenta como tosse, e tosse frequentemente responde aos broncodilatadores e aos corticosteroides inalados. Uma síndrome caracterizada por tosse em associação a escarro eosinofílico, mas sem hiper-responsividade nas vias aéreas, é denominada de *bronquite eosinofílica*, que responde aos corticosteroides inalados e pode ser considerada uma pré-asma. Tosse não asmática não responde a esteroides inalados, mas às vezes reage a cromonas ou terapia anticolinérgica. A tosse associada à sinusite com gotejamento pós-nasal responde aos antibióticos, descongestionantes nasais e aos corticoides intranasais. A tosse associada aos inibidores da enzima conversora de angiotensina responde à retirada do medicamento (ou à substituição por um antagonista dos receptores da angiotensina) e às cromonas. Em alguns pacientes, pode haver refluxo gastroesofágico subjacente, o que leva à tosse através de um mecanismo reflexo e, ocasionalmente, pela aspiração ácida. Essa tosse responde a uma supressão efetiva do ácido gástrico com um antagonista do receptor H_2 ou, de forma mais eficaz, aos inibidores da bomba de prótons, como omeprazol.

Alguns pacientes apresentam uma tosse intratável que, muitas vezes, tem início após uma grave infecção do trato respiratório. Quando não se encontram outras causas para essa tosse, ela é denominada de idiopática e pode ser causada por hiperestesia dos nervos sensitivos das vias respiratórias. Isso se apoia no fato de que esses pacientes apresentam maior capacidade de resposta aos estímulos da tosse, como capsaicina. É difícil administrar essa forma de tosse, a qual pode responder à nebulização com lidocaína, mas essa não é uma prática adequada ao tratamento em longo prazo, e novas terapias são necessárias.

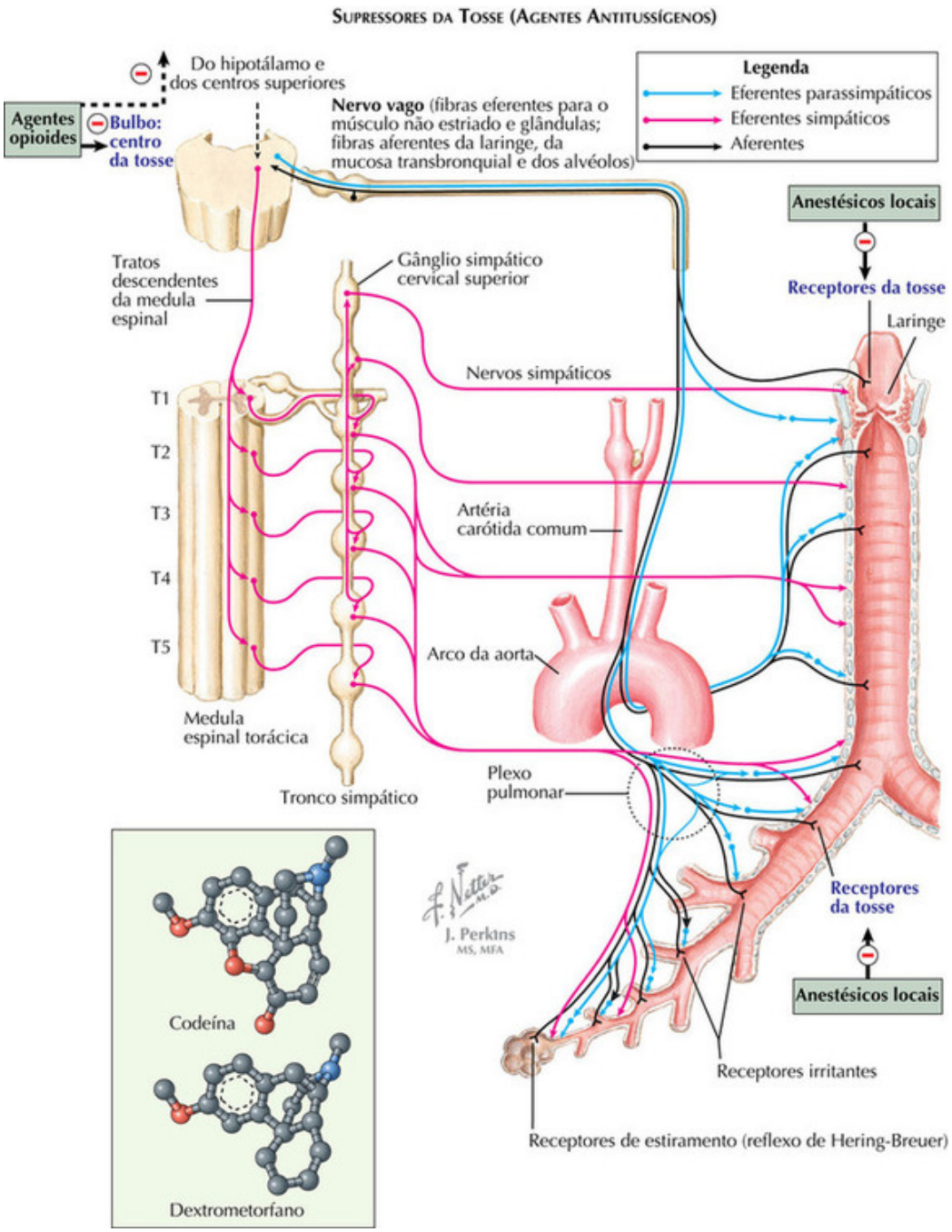


FIGURA 5-10

Há necessidade de se desenvolverem novas terapias, que se revelem mais eficazes para a tosse, em especial medicamentos que ajam perifericamente. Há estreita analogia entre a tosse crônica e a hiperestesia sensorial, por isso é provável que surjam novas terapias a partir de pesquisa da dor.

Medicamentos para dispneia

Broncodilatadores devem reduzir a falta de ar, e a falta crônica de oxigênio pode ter algum efeito, mas, em alguns pacientes, pode ser extrema. Medicamentos indicados para reduzir falta de ar também deprimem a ventilação e podem ser perigosos para aqueles pacientes com asma grave e DPOC. Alguns pacientes mostram resposta benéfica à di-hidrocodeína e ao diazepam, mas esses medicamentos devem ser utilizados com cautela. Comprimidos de morfina de liberação lenta também podem ser úteis em pacientes com DPOC que têm dispneia extrema. Nebulização com morfina também pode reduzir falta de ar em DPOC e agir, em parte, sobre os receptores opioides no pulmão.

Estimulantes respiratórios

Várias classes de drogas estimulam a respiração e são indicadas quando o drive respiratório é insuficiente para estimular a ventilação, e a bomba respiratória está falhando. A niquetamida e o etamivan foram originalmente introduzidos como estimulantes respiratórios, mas as doses estimulantes respiratórias eram muito próximas daquelas que causavam convulsões, razão pela qual seu uso foi abandonado. Atualmente, estimulantes respiratórios mais seletivos têm sido desenvolvidos e são indicados no caso de a ventilação estar prejudicada como resultado de overdose por sedativos, depressão respiratória pós-anestésica e hipoventilação idiopática. Estimulantes respiratórios raramente são indicados em pacientes com DPOC, pois o drive respiratório já está no máximo e mais estímulos de respiração podem ser contraproducentes por causa do aumento do gasto energético causado pelas drogas.

Doxapram

Em doses baixas (0,5mg/kg por via intravenosa), o doxapram estimula os quimiorreceptores carotídeos, mas, em doses mais elevadas, estimula os centros respiratórios medulares. Seu efeito é transitório e, portanto, deve ser administrado por infusão intravenosa (0,3-3mg/kg/min). Atualmente, o uso de doxapram no tratamento da insuficiência respiratória em pacientes com DPOC foi substituído, em grande parte, pela ventilação não invasiva. Entre

os efeitos indesejáveis, incluem-se náuseas, sudorese e alucinações. Em doses mais elevadas, pode ocorrer aumento da pressão sistêmica e pulmonar. O doxapram é metabolizado no fígado e deve ser administrado com cautela se a função hepática estiver prejudicada.

Acetazolamida

A acetazolamida inibidora da anidrase carbônica induz a acidose metabólica e, portanto, estimula a respiração, mas não é amplamente utilizada, porque o desequilíbrio metabólico produzido pode ser prejudicial na presença de acidose respiratória. Ocorre um efeito benéfico muito discreto na insuficiência respiratória nos pacientes com DPOC. O medicamento mostrou-se útil na prevenção das doenças de altitude elevada.

Naloxona

Naloxona é um antagonista competitivo opioide, só indicado se a depressão respiratória for causada por superdosagem de opioides.

Flumazenil

O flumazenil é um antagonista receptor das benzodiazepinas do SNC que pode reverter a depressão respiratória causada por uma overdose de benzodiazepínicos.

Protriptilina

A protriptilina é usada no tratamento de pacientes com síndrome de apneia do sono, mas seu modo de ação não está claro. Ela parece estimular a atividade dos músculos das vias aéreas superiores através de algum efeito central.

Modafinil

O modafinil é um estimulante do SNC não anfetamina, ocasionalmente utilizado para tratar a sonolência em pacientes com síndrome de apneia obstrutiva do sono como um ajuste para a terapia de pressão positiva contínua das vias respiratórias. Entre os efeitos colaterais, incluem-se insônia, ansiedade e taquicardia.

Reabilitação pulmonar

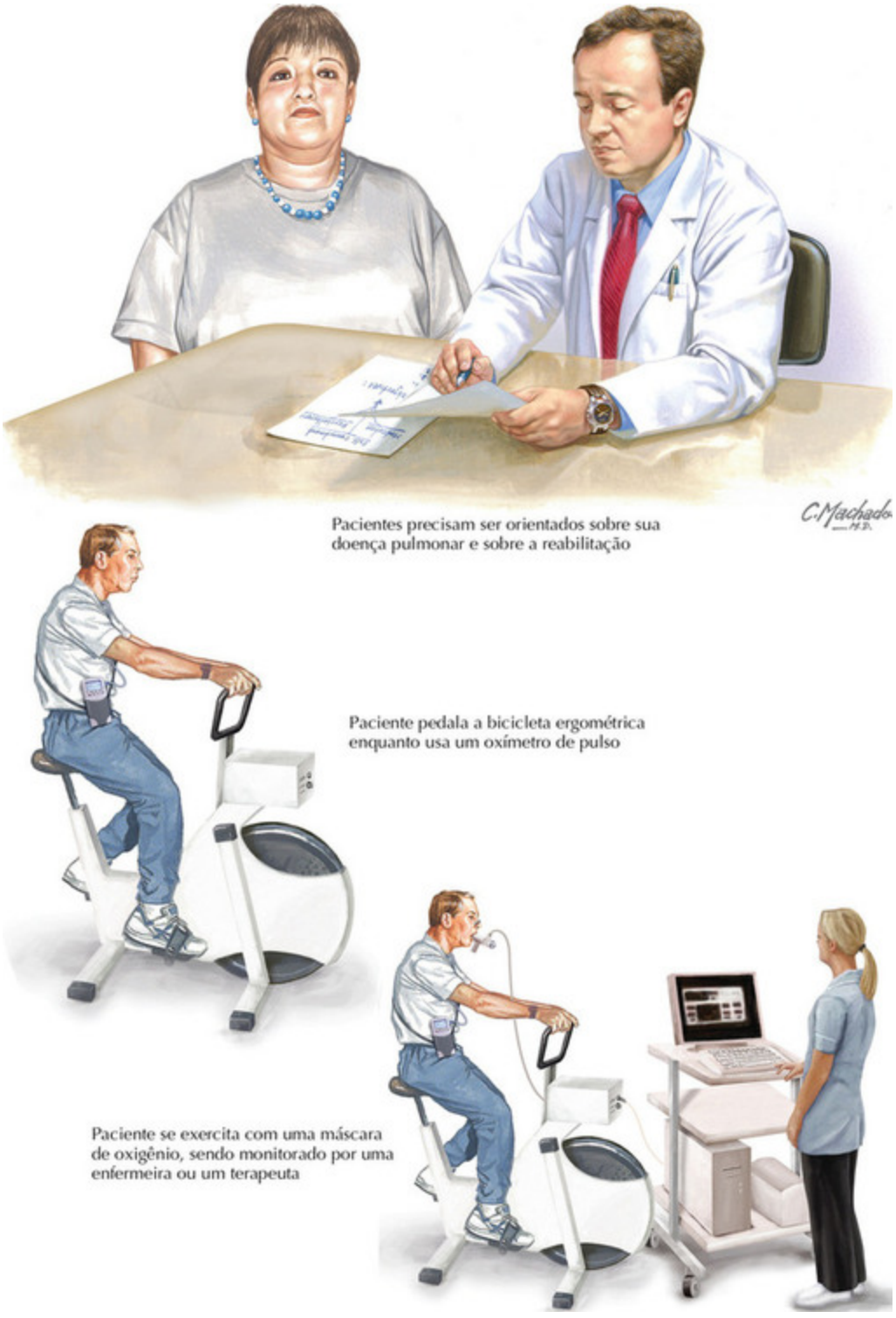


FIGURA 5-11

A reabilitação pulmonar é uma intervenção abrangente, multidisciplinar e baseada em evidências, indicada para pacientes com doenças respiratórias

crônicas que são sintomáticos e, muitas vezes, apresentam diminuição das atividades cotidianas. Integrada ao tratamento individualizado do paciente, a reabilitação pulmonar é projetada para diminuir os sintomas, otimizar o estado funcional e reduzir os custos dos cuidados com a saúde, através de estabilização ou reversão das manifestações da doença.

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é a quarta principal causa de morte nos Estados Unidos. Além da sobrevivência prejudicada, a DPOC causa dispneia, o que limita a função diária do paciente. A intolerância aos exercícios é limitada não só pela função pulmonar (incluindo as anormalidades respiratórias e das trocas gasosas), mas também pela disfunção musculoesquelética e cardíaca. Capacidade de exercício, falta de ar e condição de saúde (qualidade de vida relacionada com a saúde de doença específica) podem ser melhoradas com a reabilitação pulmonar. O mais importante componente da reabilitação pulmonar é o treinamento através de exercícios, incluindo programas de exercícios aeróbicos para as extremidades inferiores, como a caminhada ou a bicicleta estacionária. Programas de fortalecimento e de alongamento também são incorporados. Em geral, os programas supervisionados têm a duração de 6 a 8 semanas por pelo menos três vezes por semana, porém programas mais longos podem ser mais eficazes. O objetivo é que o paciente continue a se exercitar de forma independente ao longo da vida.

Outros componentes de reabilitação pulmonar incluem orientação ao paciente, aconselhamento psicossocial e aconselhamento nutricional. O objetivo da orientação é ajudar o paciente a incorporar comportamentos para melhorar a saúde, como a adesão aos medicamentos prescritos e aos exercícios. O uso de medicamentos inalatórios é exclusivo para pacientes com doença pulmonar, e a orientação deve incluir ensinar aos pacientes as habilidades de autoadministrar esses medicamentos. É aconselhável ministrar aulas de anatomia e fisiologia das doenças pulmonares, bem como de medicamentos para as vias respiratórias e oxigenoterapia, com foco na melhora da compreensão do paciente a respeito de sua condição e de seu tratamento. Outros temas abordados incluem considerações sobre cuidados no fim da vida, quando apropriados, e orientação sexual para auxiliar os pacientes a levar uma vida plena.

Períodos de aumento dos sintomas respiratórios (exacerbações da DPOC) estão associados a comprometimento da qualidade de vida, piora da função

pulmonar, retornos médicos, cuidados urgentes de saúde e internações. Deve-se instruir os pacientes acerca das exacerbações na DPOC associadas ao reconhecimento oportuno das alterações dos sintomas, sobre como contatar os profissionais de saúde e também no que diz respeito ao uso adequado de planos de ação para o tratamento. Programas colaborativos de autotratamento demonstraram reduzir o índice de internações.

Muitos pacientes com DPOC demonstram sintomas de depressão, mesmo que não seja uma depressão clínica. Ansiedade parcialmente relacionada com o medo invocado por dispneia também é comum. A avaliação psicossocial, incluindo triagem para depressão e ansiedade, juntamente com aconselhamento sobre medicamentos, quando apropriado, é incorporada a um abrangente programa de reabilitação pulmonar.

Perda de peso pode ser observada em pacientes com DPOC mais grave, e o baixo peso corporal é um fator de risco para a mortalidade na DPOC. Nesses pacientes, um aconselhamento nutricional, incluindo a ingestão de alimentos para manter o peso corporal e o estado nutricional, é de óbvia importância. Pacientes com DPOC também podem apresentar ganho de peso causado por inatividade, e a redução do peso corporal pode melhorar a capacidade de exercício.

Embora mais comumente aplicada em pacientes com DPOC, os pacientes com outras doenças respiratórias, incluindo fibrose cística, asma, bronquiectasias e doença pulmonar intersticial, também podem ser candidatos à reabilitação pulmonar.

Oxigenoterapia em insuficiência respiratória aguda

Composição gasosa do sangue arterial

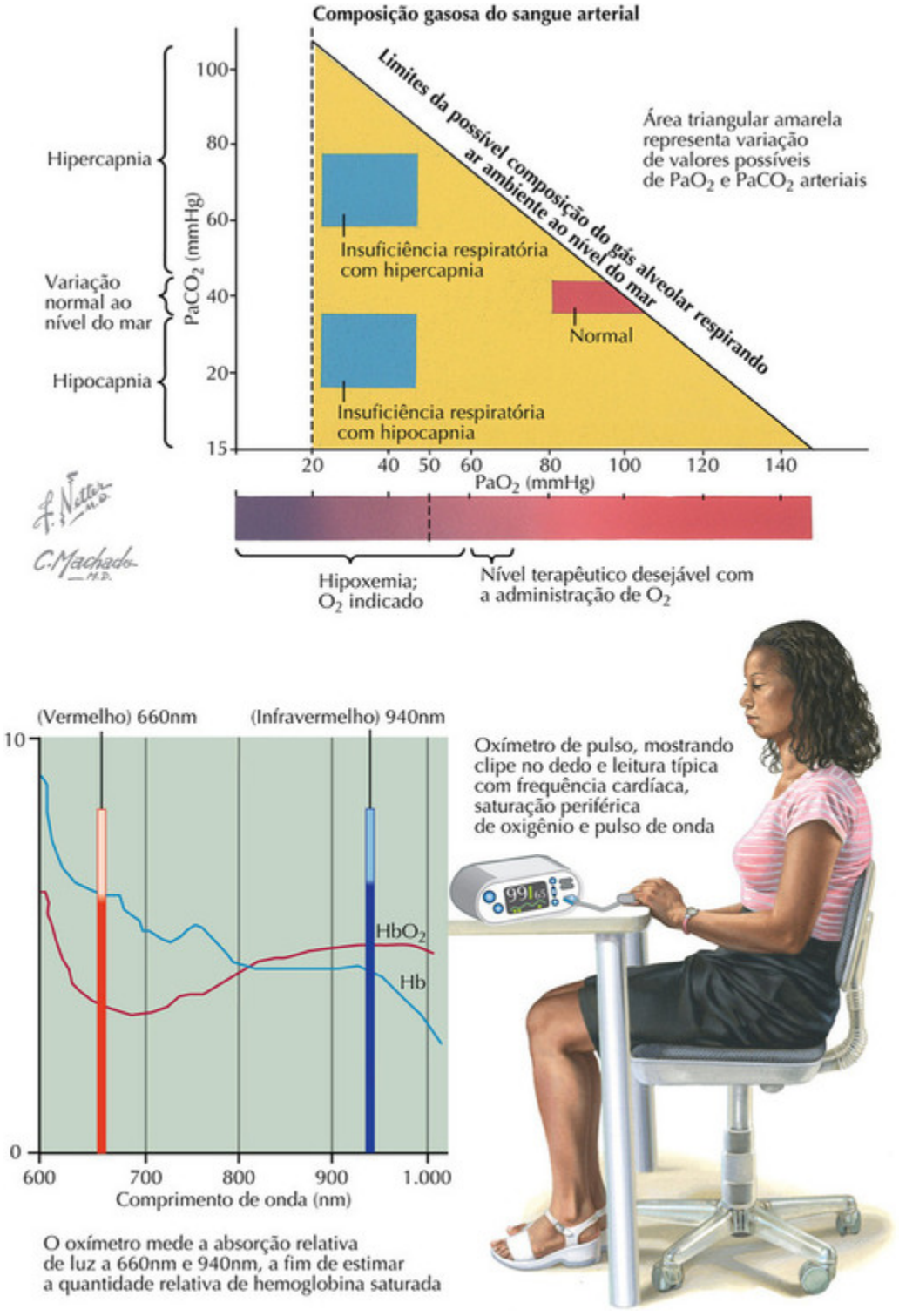


FIGURA 5-12

Achados da gasometria no sangue arterial podem ser explicados pelo dióxido de carbono no diagrama de oxigênio mostrado no topo da

ilustração. Como não há absorção ou excreção de nitrogênio durante a respiração, e a pressão parcial de vapor de água no ar alveolar é uma função da temperatura corporal, ocorre uma relação recíproca entre o P_{CO2} e o P_{O2} alveolar, como indicado pela linha de composição do gás alveolar. Como a sobrevivência prolongada não é possível quando a Pa_{O2} é inferior a 20mmHg, a variação da tensão de gases arteriais compatíveis com a vida é confinada ao triângulo amarelo. Os valores iniciais de GSA de pacientes que respiram ar com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) caem para a área sombreada azul superior. Com a concentração de oxigênio mais alta, a linha de composição do gás alveolar é deslocada para a direita, e muito mais valores de Pa_{CO2} são possíveis.

Felizmente, devido à forma da curva de dissociação da hemoglobina, é necessário apenas um pequeno aumento na tensão do oxigênio para produzir um aumento acentuado no conteúdo do oxigênio arterial. Na maioria dos pacientes, um aumento de apenas 4% a 7% na fração de oxigênio inspirado pode produzir um aumento de 15mmHg na tensão do oxigênio arterial. A administração de baixas concentrações de oxigênio (24% a 35%) e fluxo baixo (1 a 3L/min) pode ser conseguida através da utilização de uma cânula nasal (Fig. 5-13). Cuidados devem ser dispensados para fornecer oxigênio suficiente, a fim de se atingir uma oxigenação adequada (SaO_2 > 90%), sem causar muita retenção de CO_2, que pode ocorrer durante as exacerbações agudas em pacientes com DPOC grave. Ao contrário da crença popular, a retenção de CO_2 na DPOC é causada pelo agravamento na incompatibilidade entre a ventilação e a perfusão na presença de excessivo oxigênio, com consequente aumento na ventilação do espaço morto, bem como aumento na descarga de C_{O2} pela hemoglobina, em vez de uma redução no drive respiratório.

Cuidados e monitoramento durante a oxigenoterapia

Embora a medição de AGBs seja de primordial importância em pacientes que recebem oxigênio no caso de insuficiência respiratória aguda, uma diminuição do débito cardíaco, na concentração de hemoglobinas, ou no

fluxo sanguíneo, uma alteração na curva de dissociação do oxigênio, ou um aumento na necessidade do tecido, tudo isso pode resultar na entrega inadequada de oxigênio para os tecidos, mesmo que a Pa_{O2} seja normal. Embora não existam formas específicas para se avaliar o nível de oxigenação dos tecidos, a hipóxia tecidual provavelmente está presente se o P_{O2} do sangue venoso misto for inferior a 35mm Hg. O monitoramento e a correção de anormalidades da função cardiovascular e da concentração de hemoglobina minimizam a hipóxia tecidual.

As necessidades de oxigênio podem variar durante a terapia, e deve-se avaliar a condição respiratória, cardiovascular e mental do paciente com relativa frequência. Os pacientes devem ser observados durante o sono, quando seus padrões respiratórios podem ser diferentes. A sedação deve ser evitada.

A oximetria de pulso é um método conveniente e não invasivo para o monitoramento da saturação da oxiemoglobina, mas suas limitações devem ser apreciadas. O método não permite uma medição direta de P_{O2}, P_{CO2}, ou pH, e a precisão pode estar afetada por muitos fatores, inclusive pigmentação da pele, adequado fluxo sanguíneo capilar, condições de iluminação externas e espécies de hemoglobinas alternativas, como a metaemoglobina e a carboxiemoglobina. Novos oxímetros de pulso que utilizam a co-oximetria para determinar a presença dessas outras espécies de hemoglobina estão sendo introduzidos na prática clínica.

Métodos de administração de oxigênio



FIGURA 5-13

Vários tipos de dispositivos para fornecimento de oxigênio estão disponíveis. Com uma taxa de fluxo de 6 a 10L/min de 100% de oxigênio, é

possível obter concentrações de oxigênio inspirado (Fi_{O2}) de até 95%. A F_{IO2} real depende do sistema utilizado e da taxa de fluxo de oxigênio em relação à frequência respiratória do paciente e ao volume corrente.

A *cânula nasal* (cateter nasal) talvez seja o modo mais comum de fornecimento de oxigênio, podendo assegurar de 30% a 50% de oxigênio com taxas de fluxo de 6 a 8L/min; taxas de fluxo maiores podem causar irritação nasal. A *máscara simples* é fixa sobre a boca e o nariz, e o gás exalado escapa pelas portas laterais. O dióxido de carbono pode acumular-se se a taxa de fluxo de oxigênio for muito baixa. As máscaras simples fornecem Fi_{O2} de 35% a 50%, com uma taxa de fluxo de 6 a 10L/min.

A *máscara de reinalação parcial* é semelhante à máscara simples, mas possui um reservatório. Na inspiração, o oxigênio que vem do reservatório é misturado com o ar que entra pelas portas de exalação. A taxa de oxigênio é ajustada de modo que o reservatório não caia com a inspiração; a maioria do gás exalado escapa pelas portas de exalação. As máscaras de reinalação parcial fornecem Fi_{O2} de 50% a 70% com taxa de oxigênio de 6 a 10L/min.

A *máscara não reinalante* é uma modificação da máscara de reinalação parcial e incorpora válvulas unidirecionais entre a máscara, o reservatório e as portas de exalação. Assim, o oxigênio é inspirado apenas do reservatório, e o gás exalado pode escapar através das portas. A taxa de fluxo de oxigênio é ajustada de modo que o reservatório não entre em colapso. A máscara não reinalante pode proporcionar uma Fi_{O2} de até 95%.

A *máscara de Venturi* é usada para fornecer uma baixa concentração *fixa* (24% a 40%) de oxigênio. A *máscara de Venturi* utiliza o princípio de introdução de aprisionamento de ar; 100% de oxigênio são dirigidos através de uma corrente de jato no centro do tubo que puxa o ar ambiente através de portas laterais. A quantidade relativa de ar e oxigênio é determinada pelo tamanho do jato e das portas laterais. As máscaras de Venturi fornecem concentrações de oxigênio de 24%, 28%, 35% ou 40%. A quantidade de ar que entra por uma máscara de Venturi é elevada, e esses jatos umidificam o ambiente em torno da face do paciente — prevenindo a reinalação — e mantêm uma concentração de oxigênio fixa em uma ampla faixa de taxas de fluxo de oxigênio e independentemente da taxa de ventilação do paciente, minimizando, assim, o risco de, inadvertidamente, fornecer muito oxigênio.

Entre as desvantagens de Venturi e de outras máscaras, incluem-se a dificuldade de falar, comer, lavar, a expectoração e a administração de medicamentos em aerossóis. A cânula nasal e a máscara de Venturi são os meios mais adequados para a administração de uma baixa concentração de oxigênio, necessária para minimizar a retenção de dióxido de carbono em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. A cânula nasal é mais confortável e não interfere no ato de comer ou de lavar, nem na expectoração. No entanto, a Fi_{O2} real depende da quantidade relativa de fluxo para a demanda do paciente e a quantidade de ar inalado pela boca ou nariz.

O *tubo T* e o *colar de traqueostomia* (também disponível em um tipo Venturi) são utilizados para fornecer oxigênio suplementar aos pacientes com traqueostomia (Fig. 5-21).

Oxigenoterapia em insuficiência respiratória crônica (USO ambulatorial e residencial)

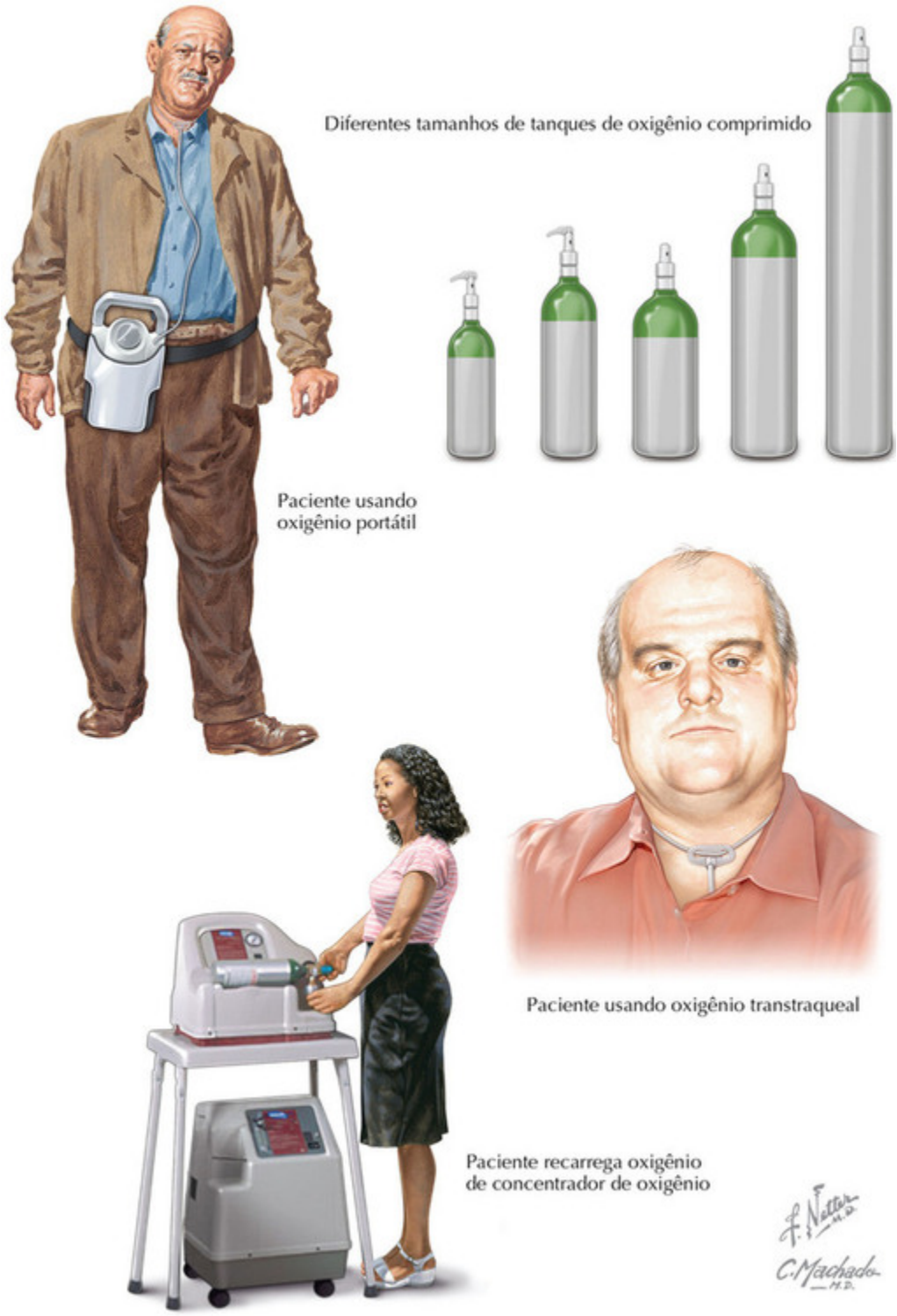


FIGURA 5-14

O oxigênio suplementar foi o primeiro tratamento que mostrou melhorar a sobrevivência em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica

(DPOC). Um ensaio clínico multicêntrico publicado em 1980 demonstrou os benefícios do oxigênio usado continuamente, em comparação com o oxigênio somente administrado à noite. As recomendações atuais para a oxigenoterapia em pacientes com DPOC são: (1) pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (Pa_{O2}) de 55mmHg ou abaixo (ou saturação de oxigênio de pulso [Sp_{O2}] ≤ 88%) ou (2) Pa_{O2} de 56 a 60mmHg (Sp_{O2}, 89%) com eritrocitose (hematócrito > 56mL/dL) ou *cor pulmonale*. Devido aos benefícios do oxigênio, o reembolso é realizado por muitas seguradoras de saúde. O benefício no uso de oxigênio em longo prazo nos pacientes com hipoxemia menos grave é desconhecido.

Três tipos de sistemas de oxigênio estão disponíveis: (1) oxigênio *gasoso* armazenado sob alta pressão em cilindros de aço ou de alumínio, mais leves, (2) oxigênio armazenado na forma *líquida*, e (3) *concentradores* que são carregados eletricamente e concentra o oxigênio em ar ambiente. Para o uso do oxigênio 24 horas por dia, os pacientes precisam de sistemas que forneçam o oxigênio em casa, no trabalho, durante o dia, à noite, na deambulação e durante o dia, quando estiverem fora de casa. Os sistemas de oxigênio podem, de maneira confiável e conveniente, fornecer oxigênio em todas essas circunstâncias. Sistemas de oxigênio menores e mais leves são mais adequados ao uso durante a locomoção, e tem-se recomendado que os sistemas projetados para uso durante a deambulação pesem aproximadamente 2,5kg ou menos. Cada paciente deve ser avaliado individualmente, com o fornecimento de um sistema que preencha suas necessidades. Ao prescrever o oxigênio, os prestadores de cuidados de saúde devem prescrever a taxa necessária para assegurar uma Sp_{O2} de cerca de 90% a 92% em repouso, durante a deambulação e no período noturno. Os fornecedores de oxigênio domiciliar, os prestadores de cuidados de saúde e os pacientes devem considerar cuidadosamente qual sistema de oxigênio é melhor para cada indivíduo. O sistema de oxigênio ideal para cada paciente é aquele que melhor preenche as necessidades médicas da pessoa e lhe possibilita um estilo de vida funcional e independente, com consideração cuidadosa da taxa de fluxo de oxigênio e da quantidade de tempo gasto em várias atividades dentro e fora de casa.

Os concentradores de oxigênio foram originalmente concebidos para a utilização em casa e ainda são amplamente usados nesse local por causa de

sua confiabilidade, durabilidade e necessidade de pouca manutenção. As unidades mais recentes são menores e mais silenciosas e podem oferecer taxas de fluxo superiores aos modelos anteriores. Concentradores movidos à bateria podem ser utilizados para mobilidade e são permitidos para uso em muitos aviões comerciais.

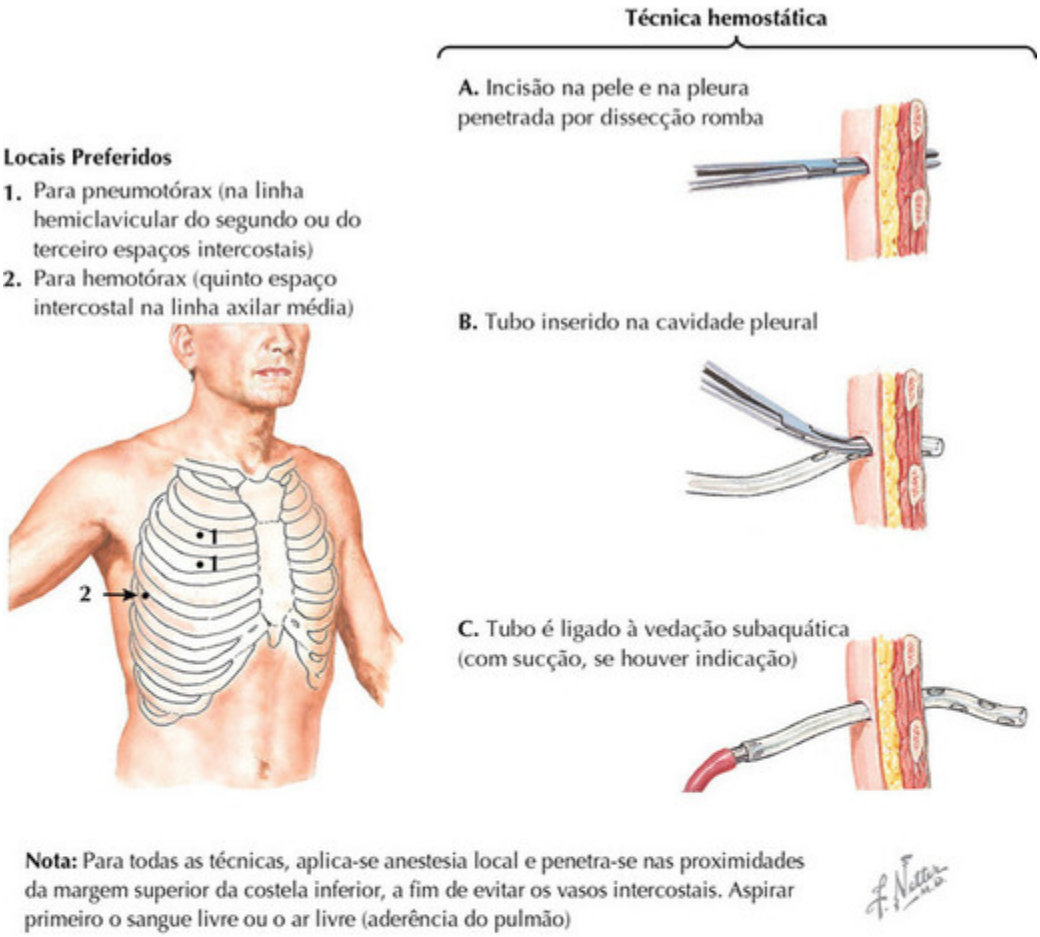
Cilindros de oxigênio gasoso estão disponíveis em uma ampla variedade de tamanhos. Os cilindros menores são convenientes e leves o suficiente para que os pacientes carreguem sobre os ombros. Os cilindros maiores contêm mais oxigênio e proporcionam maior duração, mas são mais pesados e, portanto, mais difíceis para o paciente carregar. Tradicionalmente, os cilindros gasosos precisam ser entregues aos pacientes por uma empresa de oxigênio domiciliar. No entanto, atualmente, alguns sistemas de oxigênio fornecem oxigênio via concentrador, enquanto também preenchem um tanque de oxigênio gasoso.

O oxigênio líquido pode ser fornecido em um grande tanque para uso durante o dia. Pequenos reservatórios de líquidos pesando aproximadamente 2,5kg ou menos podem ser preenchidos pelo paciente a partir de um reservatório maior. Uma das desvantagensdo oxigênio líquido é a necessidade de entrega em uma base regular.

Para reduzir a quantidade de oxigênio utilizado pelos pacientes, conservadores de oxigênio são comumente usados em casa. Esses dispositivos apresentam vantagem pelo fato de o oxigênio só ser necessário durante a inspiração, sendo desperdiçado durante a expiração. Além disso, apenas o oxigênio fornecido na inicial da inspiração atinge a troca gasosa alveolar.

O oxigênio é mais frequentemente fornecido às narinas por uma cânula de oxigênio. Para ser menos intrusiva, a cânula pode ser incorporada em armações de óculos. O oxigênio também pode ser fornecido transtraquealmente (ou seja, através de um cateter colocado através do pescoço, na traqueia). Vantagens do oxigênio transtraqueal incluem redução nas taxas de fluxo necessárias em comparação com uma cânula nasal, de eliminação de efeitos adversos nasais, bem como a capacidade de ocultar o cateter.

Introdução torácica tubos de drenagem



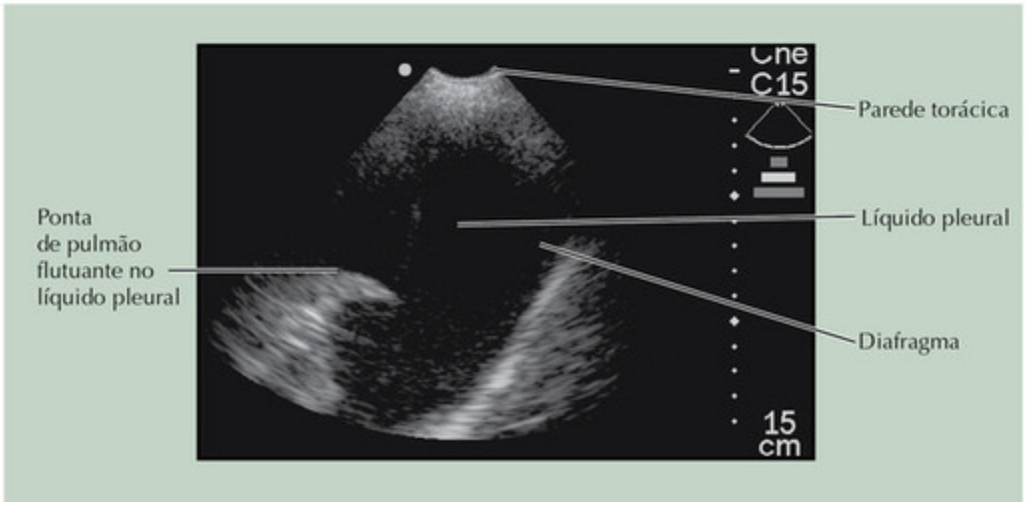


FIGURA 5-15

Tubos de drenagem pleural são inseridos para o esvaziamento do ar ou de líquidos do espaço pleural em doenças, como pneumotórax, hemotórax e

empiema.

A colocação de um tubo ou cateter intercostal em pneumotórax pode ser facilmente realizada sob anestesia local, com ou sem bloqueio do nervo intercostal. A colocação de um reno torácico pode ser realizada à beira do leito, mas precauções estritamente assépticas devem ser observadas. O segundo ou terceiro espaços intercostais anteriores na linha hemiclavicular ou o quarto ou quinto espaços intercostais na linha média axilar são os locais preferidos para a colocação dos drenos torácicos. Para ajudar a selecionar o ponto de entrada ideal, radiografias de tórax devem ser revisadas, a menos que a situação clínica seja de extrema urgência.

Os drenos torácicos colocados anteriormente no segundo e no terceiro espaços intercostais devem ser colocados pelo menos dois dedos laterais à margem do esterno, a fim de evitar lesão dos vasos torácicos internos. Os tubos laterais não devem ser colocados muito baixo, pois, nesse caso, pode ocorrer uma penetração da cúpula diafragmática, onde ela se junta com a parede torácica. O ato de inserção do tubo *não deve ser violento*, mas feito com deliberado controle tátil, a fim de evitar lesão do diafragma ou uma dilatação do coração, quando colocado no lado esquerdo. O acesso pleural deve ser sempre na superfície superior da costela, a fim de evitar o feixe neurovascular.

Durante o processo de anestesia local, a aspiração com agulhas e a retirada imediata de ar ou um líquido devem preceder a inserção de qualquer tubo. O fracasso em encontrar um espaço pleural livre demanda a escolha de outro local para a inserção do tubo. Devido ao fato de a pleura parietal ser bastante sensível, é essencial proceder a uma adequada anestesia local. O uso de ultrassonografia para selecionar um local de inserção apropriado tem revolucionado o acesso pleural. O local para a inserção do tubo deve estar longe de um pulmão aderente. Tubos colocados para drenar líquidos devem estar direcionados posteriormente, mas devem estar direcionados anteriormente quando colocados para drenar o ar.

Tubos multifenestrados devem ser cuidadosamente verificados para se ter certeza de que todas as aberturas se encontram no interior do espaço pleural. Os tubos de toracostomia devem ser suturados à pele, mas essas suturas de fixação não devem ser utilizadas com a finalidade de fixar o tubo de forma segura no lugar; para esse fim, é preciso prender cuidadosamente com fita adesiva. Todas as conexões do tubo para o sistema de drenagem

devem estar bem protegidas, e é preciso tomar cuidado para se assegurar contra a tração e a angulação do tubo.

Um frasco de selo d'água está ligado ao tubo, e a permeabilidade do tubo estará presente se for observada uma coluna oscilante no interior do tubo. A melhor maneira de se demonstrarem pequenas oscilações no líquido do tubo é quando o paciente tossir ou inalar; uma oscilação líquida do tubo dificilmente detectável significa tanto uma expansão pulmonar completa quanto um bloqueio no tubo. A exacerbação de um enfisema subcutâneo ou aumento de pneumotórax com um tubo no lugar significam, em geral, bloqueio no tubo ou uma colocação inadequada. Dependendo da situação clínica, a sucção também pode ser aplicada ao tubo.

Após um tubo intercostal ter sido inserido, sua posição e eficácia devem ser verificadas através de radiografia, o mais rapidamente possível.

Tubos menores (8-14Fr) podem ser utilizados para drenar pneumotórax e derrame pleural simples. Tubos maiores (> 14Fr) normalmente são necessários para drenar empiema ou hemotórax.

Métodos de drenagem torácica

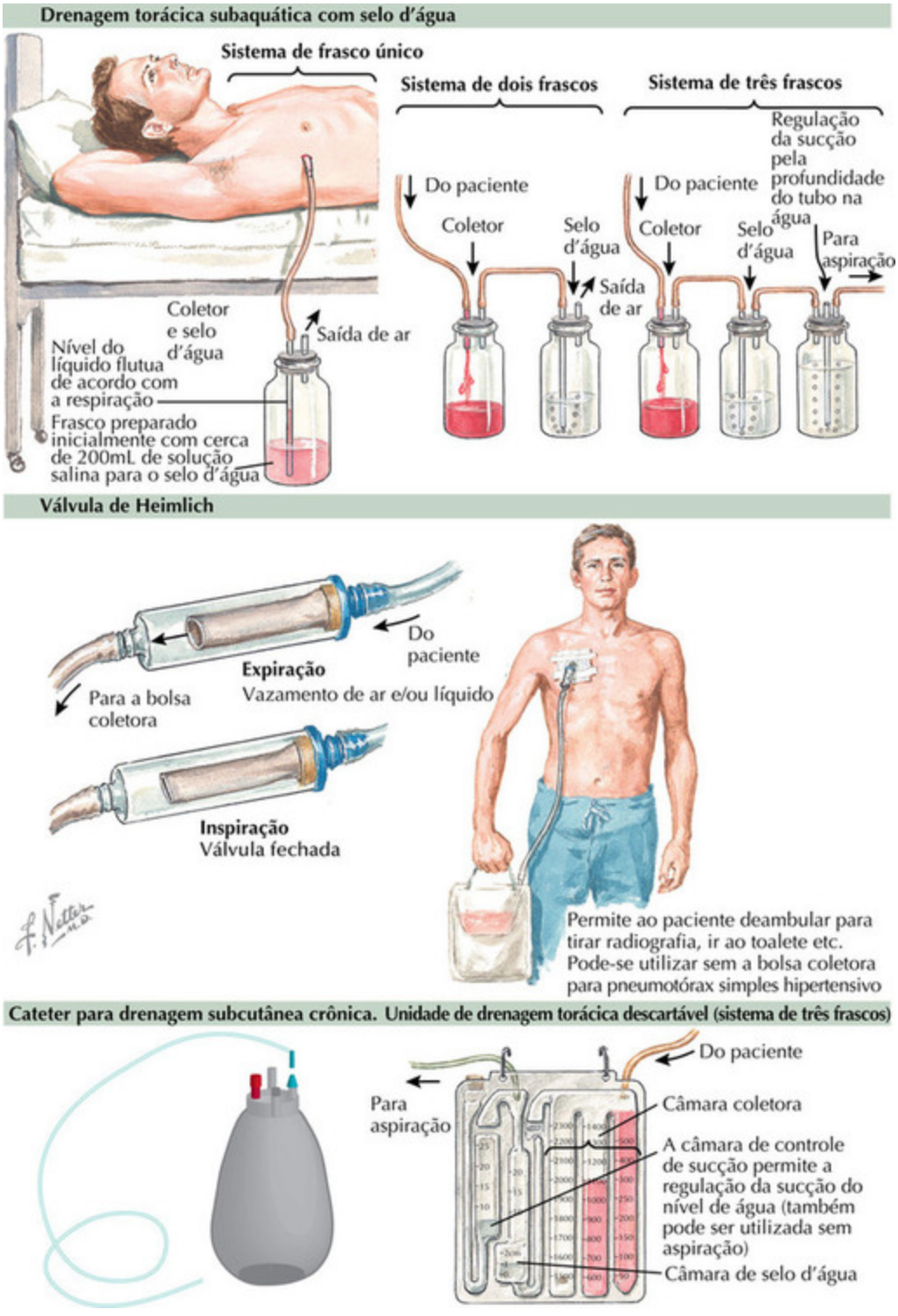


FIGURA 5-16

Após um tubo inercostal ter sido inserido, o conteúdo pleural é evacuado para um sistema de drenagem torácica. No caso de um pneumotórax, uma

válvula de *flutter* unidirecional (válvula de Heimlich) também pode ser usada. A principal característica do sistema é um meio para permitir a fuga de gás ou líquido do espaço pleural sem possibilidade de retorno utilizando gravidade ou sucção.

Nos últimos anos, os sistemas de aspiração descartáveis têm-se tornado extremamente populares, e alguns fabricantes têm miniaturizado esses sistemas para uma verdadeira portabilidade. É importante entender a evolução dos novos padrões do sistema de aspiração descartável. O sistema de drenagem inicial consistia de um frasco para drenar líquido e agia como uma câmara de selo d'água. A câmara de selo d'água age como uma válvula "pop-off", prevenindo-se de um pneumotórax hipertensivo ao permitir que o ar intrapleural deixe o tórax. Quando ocorrer uma comunicação entre a abertura das vias aéreas (a boca) e o espaço pleural, como no caso de uma fístula broncopleural, bolhas podem ser vistas na câmara de selo d'água do tubo torácico. Uma das desvantagens do sistema de um frasco é que, como persiste a drenagem do líquido, o aumento da altura da coluna líquida acentua a resistência para a evacuação do ar. O sistema de dois frascos separa o frasco de coleta do frasco de selo d'água. Adicionando-se um terceiro frasco, a aspiração do paciente é regulada pela profundidade do tubo aberto para a atmosfera sob água. Como a parede de sucção está aumentada, o menisco cai até atingir a parte inferior do tubo e o ar atmosférico é, então, puxado. As unidades descartáveis incorporam essas três garrafas em um recipiente de plástico. Quando se deseja que o tubo torácico seja conectado para a sucção, deve-se sempre observar bolhas na câmara de sucção. Mais uma vez, bolhas na câmara de selo d'água indicam vazamento de ar (comunicação entre a abertura das vias aéreas e o espaço pleural) ou um vazamento no sistema. Algumas unidades descartáveis novas são "secas", ou seja, a sucção é observada quando um flutuador é visto em janela apropriada.

Se a evacuação de líquido ou ar estiver impedida, ocorrerá aumento progressivo da pressão intrapleural, além de um comprometimento circulatório e respiratório. Isso pode ocorrer de inúmeras maneiras. Tubos macios de drenagem torácica podem estar ocluídos por torções e pressões externas, ou por diâmetro insuficiente para drenar um grande vazamento de ar.

Alças dependentes de tubulação fora do peito podem conter líquidos e resultar em significativa pressão posterior e acúmulo de líquido intrapleural ou ar. Mais de um tubo de drenagem pode ser necessário, especialmente no caso de haver vazamentos maiores de ar.

Na hipótese de derrames pleurais, ou em pacientes com pleurodese recente, o dreno do tórax pode ser removido normalmente quando houver drenado menos de 100 e até 200mL de líquido seroso em um período de 24 horas. Ocasionalmente, o líquido serossanguinolento pode vazar através do orifício do qual o tubo foi removido, especialmente depois de tossir. Isso não é motivo para preocupação, porque o vazamento quase sempre cessa espontaneamente. Se a drenagem ocorrer em torno do tubo que ainda está no lugar, isso sugere que a ponta não está mais em comunicação com o líquido intrapleural, e o material fibrinoso precisa ser retirado e lavado com solução salina estéril, ou até mesmo removido. A infecção causada pela presença do tubo de drenagem no espaço pleural não é comum se a técnica estéril foi utilizada durante a inserção.

Em certas situações, um dreno torácico pode ser inserido através do túnel subcutâneo para proporcionar drenagem em derrames para tratamentos paliativos. Esses dispositivos permitem ao paciente voltar para casa, além de auxiliar no alívio dos sintomas de falta de ar e de pressão no peito causada por derrames crônicos.

Drenagem postural e exercícios respiratórios

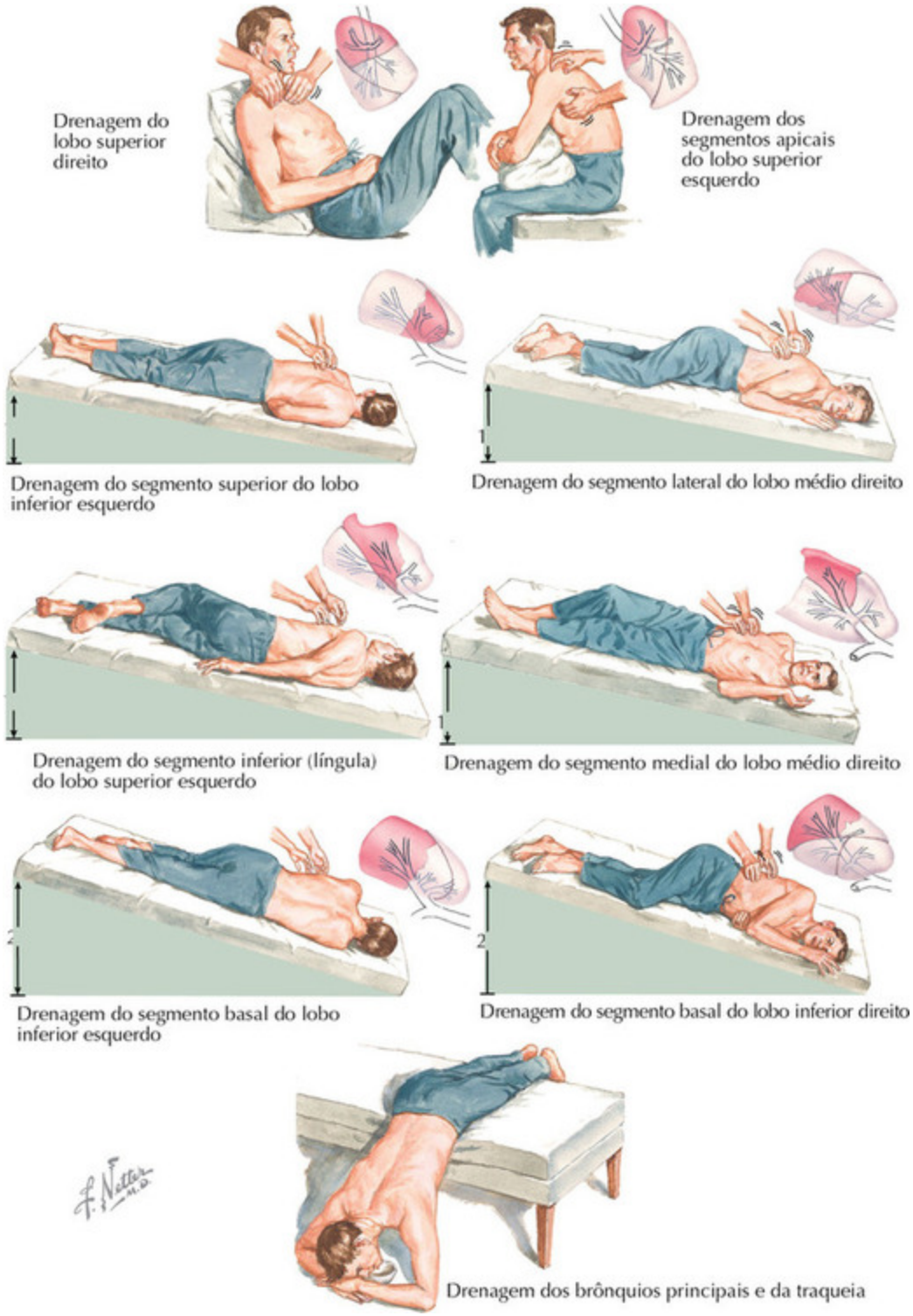


FIGURA 5-17

O acúmulo de secreções brônquicas é um grande complicador em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrose cística ou

bronquiectasias, e é particularmente crítico quando a doença avança e o mecanismo de tosse, com ação broncociliar, está prejudicado. O acúmulo de secreções mucosas ou mucopurulentas constitui fonte permanente para a reativação de infecção bacteriana. Além disso, pode interromper o fluxo de ar e causar obstrução das vias aéreas de modo temporário ou permanente.

Drenagem postural, também chamada de *drenagem gravitacional*, é o método preferido e mais tolerado para limpar a árvore brônquica. Outras técnicas, como aspiração ou lavagem brônquica, causam considerável desconforto, muitas vezes demandando anestésico local e equipe paramédica especializada. A drenagem postural pode ser realizada de forma eficaz na casa do paciente, com o auxílio de um membro da família. Na verdade, o fato de o paciente ser capaz de participar ativamente de sua própria terapia, em vez de ser meramente um receptor passivo, também tem seu valor.

A hidratação adequada também é importante para facilitar a drenagem. A drenagem é realizada por meio de um manual ou através de manobras eletricamente operadas para ajudar a expelir e eliminar as secreções presas, em direção à traqueia: (1) percussão com toques vibratórios rápidos, (2) toques com as mãos em concha, e (3) ultrassonografia de alta frequência. Essas técnicas são aplicadas onde a drenagem é mais necessária, sobre qualquer região, anterior ou posterior, da parede torácica, e repetidas durante algum tempo, e cada posição ou postura recebe auxílio do paciente.

O posicionamento adequado do paciente é fundamental, feito de acordo com a distribuição e a configuração dos segmentos broncopulmonares. Para se obter a drenagem máxima dos segmentos apicais do lobo superior, a posição vertical ligeiramente reclinada é a mais eficaz. Para a drenagem da traqueia e dos brônquios principais, deve-se assumir a posição da cabeça para baixo e em ângulo reto. A posição de cabeça para baixo (Trendelenburg) deve ser utilizada para drenar os lobos pulmonares médios e inferiores.

A maioria dos pacientes tolera bem essas posições, exceto aqueles debilitados, que podem, inicialmente, experimentar certa dificildade em se colocar na posição de cabeça para baixo e em ângulo reto. Nesses casos, a posição deve ser alcançada gradualmente, e somente até o grau de tolerância do paciente.

A drenagem postural deve ser praticada pelo menos duas vezes por dia. Cada posição deve ser mantida por 3 a 5 minutos. Se possível, um membro da família deve acompanhar o paciente durante o treinamento inicial para a preparação ideal, bem como auxiliar no tratamento domiciliar.

O colete para a oscilação de alta frequência do tórax desenvolvido mais recentemente aplica vibrações de alta frequência ao longo da parede torácica. Em geral, os pacientes usam o colete durante 20 minutos, duas vezes por dia. As vibrações podem também ser aplicadas nas vias aéreas durante a expiração, através de um pequeno dispositivo portátil que provoca a vibração das vias aéreas. Isso também pode facilitar a remoção das secreções. Drenagem autógena é outra técnica por meio da qual os pacientes inspiram, expiram e realizam a tosse “huff” com volumes pulmonares aumentados progressivamente, a fim de facilitar o movimento das secreções das vias aéreas menores para as maiores, podendo, assim, ser mais facilmente expectoradas.

Obstrução das vias aéreas superiores e manobra de Heimlich

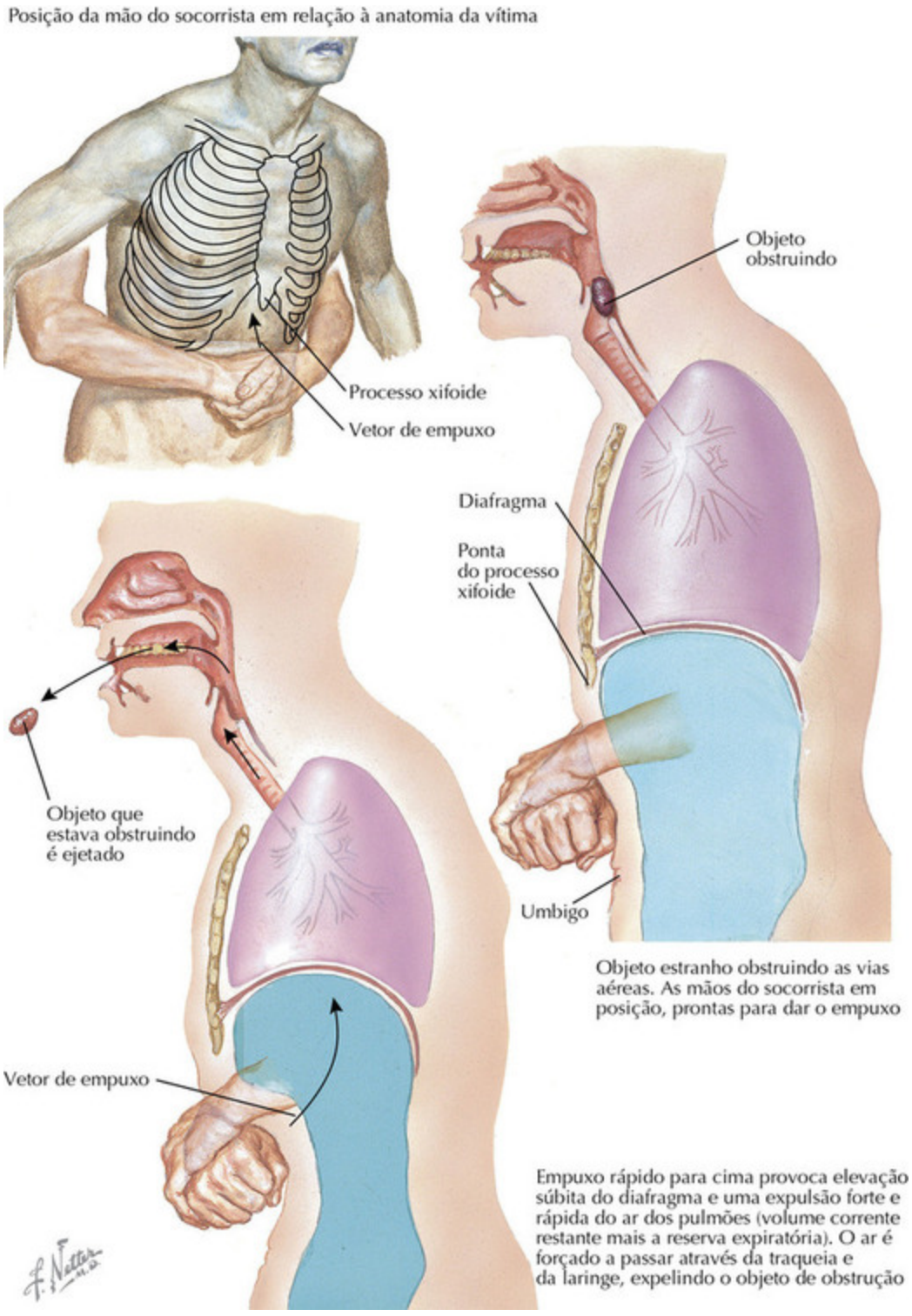


FIGURA 5-18

"Quantas pessoas morreram, talvez em um instante, no meio de uma gargalhada, da narração de uma história divertida ou diante de uma

brincadeira engraçada, a partir da interceptação na glote de um pedaço de carne, uma migalha de pão, um bocado de queijo ou um pouco de batata, sem que haja suspeita por parte daqueles que as cercam da verdadeira natureza do caso!”

Embora Gross tenha feito esse comentário em 1854, mais de cem anos se passaram antes de Haugen, em 1963, usar o termo *café coronary* para descrever a morte súbita — que, em geral, ocorre em um restaurante — por asfixia com alimentos. Haugen e outros aconselham que a obstrução das vias aéreas deve ser suspeitada imediatamente sempre que um indivíduo perder a consciência durante o jantar e, se isso for seguido de morte, deve-se questionar o diagnóstico das causas “coronarianas” ou “naturais”.

Em 1974, Heimlich foi o primeiro que relatou os resultados de estudos realizados com animais sobre a proposição de uma nova técnica para aliviar a obstrução completa das vias aéreas. Nos 2 anos seguintes, Heimlich recebeu relatos de experiências clínicas com a técnica, a qual documentava, aproximadamente, quinhentos casos de esforços de ressuscitação bem-sucedida, incluindo 11 de autorreanimação. Agora, sua técnica é conhecida como Manobra de Heimlich. O trabalho de Heimlich redireciona a atenção para esse importante problema de asfixia com alimentos e obstrução das vias aéreas por um corpo estranho, incluindo a necessidade de uma ação imediata.

A Manobra de Heimlich é uma técnica em que a compressão subdiafragmática cria uma força expulsiva nos pulmões capaz de eliminar o objeto que está obstruindo as vias aéreas.

A base anatômica para a Manobra de Heimlich foi estabelecida pela observação de que, quando um paciente está emposição lateral durante a toracotomia, a pressão para cima aplicada pelo punho dos cirurgiões no abdome, abaixo da caixa torácica, faz com que o diafragma se levante vários centímetros na cavidade pleural. Após observar as taxas de fluxo de ar e a pressão das vias aéreas em voluntários adultos, saudáveis e conscientes, Heimlich concluiu que a manobra produziu um fluxo de ar médio de 205L/min e pressão de 31mmHg, expulsando, em média, 945mL de ar em aproximadamente 0,25 segundos. A força gerada pelo projétil, então, impulsiona qualquer obstrução das vias aéreas.

Notoriamente, a compressão torácica e as palmadas nas costas não devem ser aplicadas, conforme já foi defendido. As compressões torácicas

produzem menos força de expulsão do que a Manobra de Heimlich, e palmadas nas costas podem forçar o objeto que está obstruindo a se aprofundar ainda mais para dentro dos pulmões.

Para realizar a Manobra de Heimlich em um adulto de pé, o socorrista fica também de pé atrás da vítima.

1. O socorrista coloca um braço em volta da cintura da vítima e, com o punho fechado, posiciona o polegar ao lado de seu outro punho logo acima do umbigo da vítima e *bem abaixo da ponta do processo xifoide*.
2. O socorrista envolve a cintura da vítima com seu braço livre e prende a mão em seu punho fechado.
3. O socorrista dá uma única compressão, forte e rápida, para dentro e para cima, ou um "empuxo". Às vezes uma série de dois ou mais empuxos podem ser necessários.

Quase invariavelmente, a compressão faz com que o bolo alimentar ou o corpo estranho sejam ejetados por completo, ou "saiam" dali, ou então impulsionam o objeto para a boca, de onde é facilmente retirado.

A Manobra de Heimlich também pode ser realizada em uma vítima adulta que caiu no chão em decúbito supino. O socorrista simplesmente se ajoelha montando sobre o paciente ou transpõe a vítima e realiza a manobra através de uma compressão forte para dentro e para cima com a palma da mão, mantendo a posição de linha média. Os adultos também podem aplicar a manobra em si mesmos, tanto com seu próprio punho quanto pela autocompressão sobre a borda de uma cadeira, mesa ou outro objeto que duplique a força de um socorrista. Em crianças, o socorrista aplica a mesma técnica com o dedo indicador e o médio de uma ou de ambas as mãos, dependendo do tamanho da criança, quer com a criança em decúbito dorsal, quer em posição vertical, no colo do socorrista. Os bebês nunca devem ser mantidos de cabeça para baixo, e palmadas nas costas não devem ser utilizadas.

Assegurar uma via aérea emergente

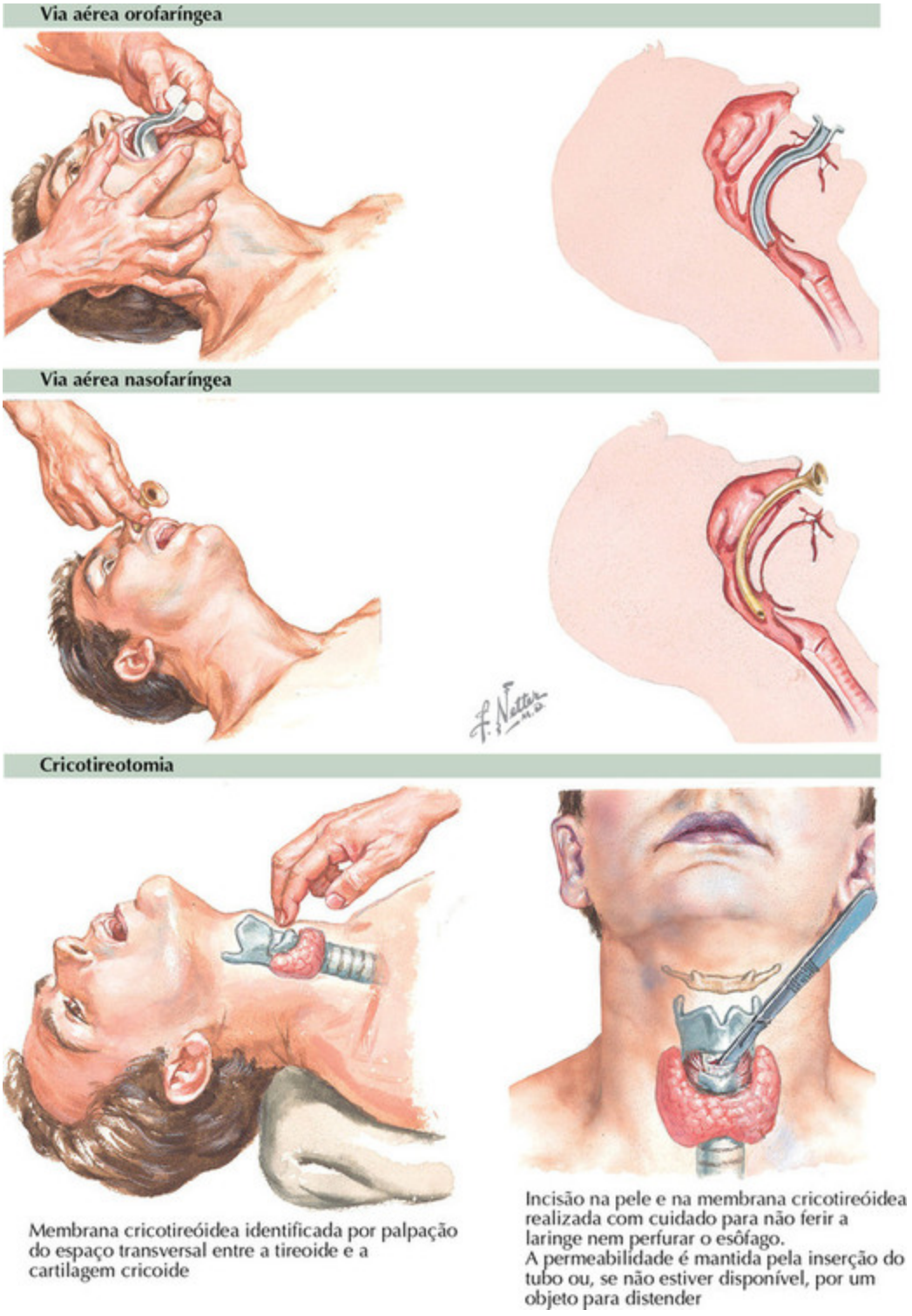


FIGURA 5-19

A manutenção de uma via aérea patente é um apoio básico e uma manobra de ressuscitação, e todo médico deve ser capaz de inserir ou passar

um tubo endotraqueal nas vias aéreas orofaríngeas ou nasofaríngeas, bem como realizar uma traqueostomia de emergência ou uma cricotirotomia. Existem muitas causas para a obstrução aguda das vias aéreas superiores, incluindo diminuição do tônus muscular da faringe após a perda de consciência; processo inflamatório ou infeccioso agudo, como angioedema, epiglotite ou angina de Ludwig; e tumores ou massas obstrutivas de faringe. Queimaduras por inalação, trauma de laringe e aspiração de corpo estranho também podem levar a uma obstrução aguda das vias respiratórias. Dependendo da causa específica e da gravidade do comprometimento das vias aéreas, diferentes manobras e técnicas podem ser implementadas para assegurar uma via aérea emergente.

A perda de consciência está associada ao relaxamento da musculatura da faringe, causando a queda da língua para trás e obstruindo a orofaringe. O simples reposicionamento com o pescoço estendido e a mandíbula tracionada para frente ajudam a abrir as vias aéreas. Se isso falhar, uma via aérea orofaríngea ou nasofaríngea pode ser utilizada para restabelecer as vias aéreas e permitir a continuidade de medidas de ressuscitação adequadas. Para o suporte ventilatório sustentado, a intubação endotraqueal é necessária. O tubo endotraqueal pode ser introduzido pela rota orofaríngea ou nasofaríngea. A intubação orofaríngea é a preferida, mas a intubação nasofaríngea pode ser necessária em casos de instabilidade da coluna cervival pós-traumática, redução da capacidade de abrir a boca (trismo) ou obstrução patológica que afeta a língua e o palato.

Sempre que possível, a intubação traqueal é o procedimento de escolha para a garantia e a manutenção em vias aéreas comprometidas. Infelizmente, às vezes não é possível realizá-la fora do ambiente hospitalar, e haverá momentos em que a intubação traqueal vai fracassar, apesar das múltiplas tentativas, até mesmo em mãos mais experientes. Nessas situações, uma via aérea cirúrgica deve ser estabelecida tanto pela traqueostomia como pela cricotireotomia. À exceção das crianças e dos pacientes obesos com sinais anatômicos ruins, a cricotireotomia é preferida à traqueostomia no quadro emergente. A cricotireotomia é realizada pela palpação do espaço cricotireóideo (entre as cartilagens tireoide e cricoide) na linha média do pescoço, fazendo-se uma incisão vertical através da pele e dos tecidos moles. A incisão transversal, então, é feita através da membrana cricotireóidea com a ponta da lâmina dirigida inferiormente, a

fim de evitar lesões da laringe. Um pequeno tubo endotraqueal – ou qualquer objeto tubular disponível – é, então, inserido na via aérea.

Cricotireotomia acarreta risco de dano permanente para a laringe e deve ser realizada somente em emergências extremas, quando todos os outros métodos para fornecer uma via aérea artificial tenham sido esgotados. Pode ocorrer hemorragia grave, e um enfisema subcutâneo com risco de vida foi relatado. Há também a possibilidade de haver efeitos adversos e sequelas em longo prazo, como estenose subglótica. Por essa razão, a cricotireotomia deve ser convertida em uma traqueostomia formal por um cirurgião experiente na sala cirúrgica, após a condição do paciente ter sido estabilizada. Depois de a condição e a lesão subjacente que causou a obstrução das vias aéreas terem sido resolvidas, e a ventilação mecânica não se fizer mais necessária, a laringoscopia com fibra óptica flexível deve ser realizada para avaliar o estado da via aérea superior antes de se remover a cânula de traqueostomia.

Várias medidas de contemporização foram descritas, em uma tentativa de proporcionar um tempo adicional para assegurar as vias aéreas, sem ter de recorrer a uma traqueostomia ou uma cricotireotomia emergente. Um bom exemplo disso é a “cricotireotomia por agulha”, em que um angiocateter com agulha de grosso calibre é usado para canular a via aérea e fornecer oxigênio suplementar aos pulmões. Essa técnica traz o risco de, inadvertidamente, ocorrer introdução de ar nos tecidos subcutâneos do pescoço, complicando ainda mais uma situação que já é difícil. Finalmente, o potencial de complicações e morbidades associados a traqueostomia ou cricotireotomia emergente são preferíveis, para se evitar a lesão cerebral anóxica ou morte se a via aérea não for garantida.

Intubação endotraqueal

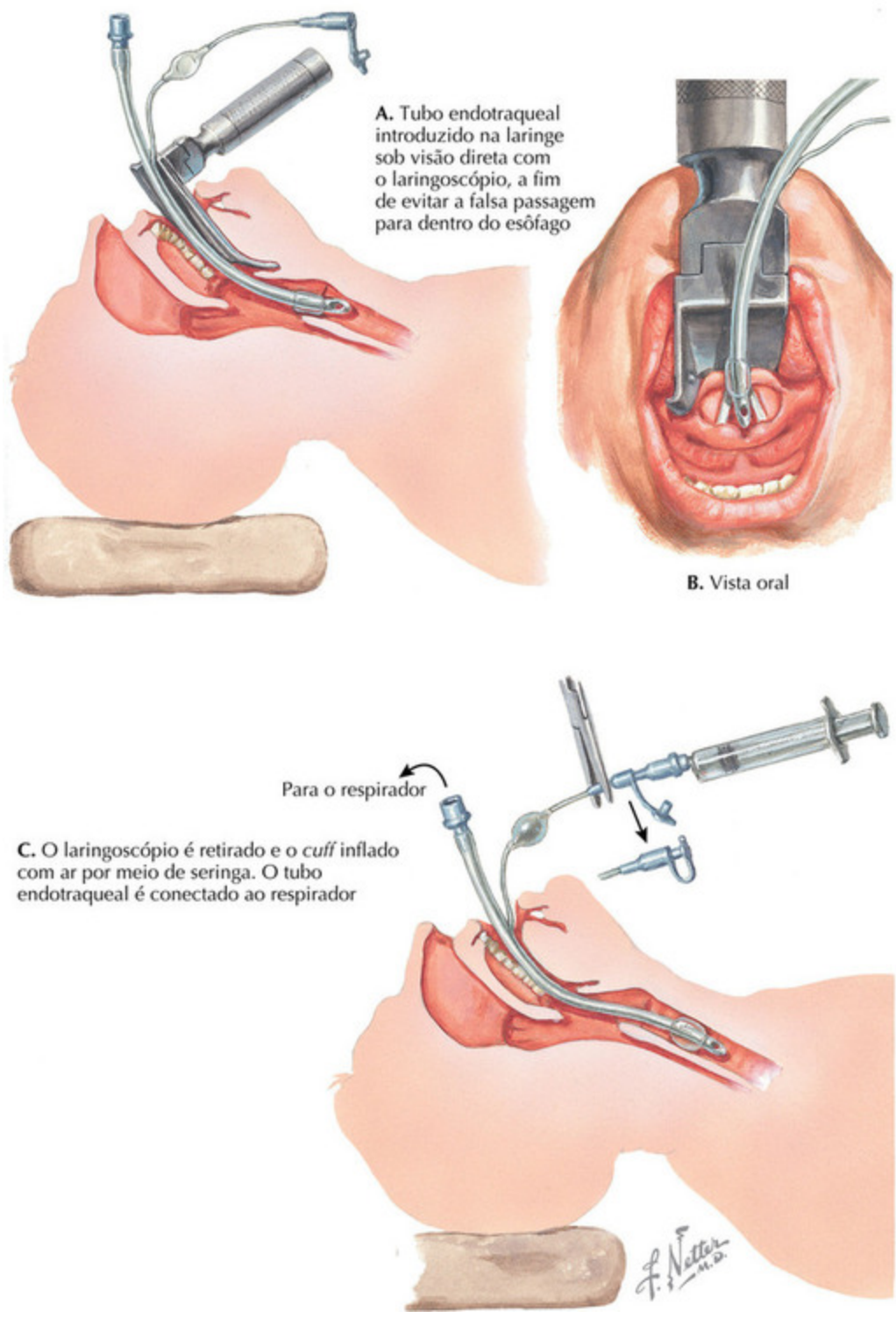


FIGURA 5-20

A intubação endotraqueal é um procedimento que salva vidas e requer familiaridade com a anatomia, a fisiologia, a farmacologia e o equipamento

necessário à realização do procedimento.

A escolha do tamanho correto do tubo endotraqueal é fundamental. A média do tamanho indicado para os homens é um diâmetro de 8 a 8,5mm. Para mulheres, o diâmetro é de 0,5 a 1mm menor. Tubos menores apresentam mais resistência ao fluxo de ar e às vezes não permitem a passagem de um broncoscópio, mas tubos maiores podem aumentar a lesão à glote e às vias aéreas menores.

Sempre é melhor estar totalmente preparado com o pessoal e o equipamento necessários antes de tentar a intubação endotraqueal. Se um paciente pode ser oxigenado e ventilado adequadamente com uma bolsa-válvula-máscara (BVM ou ambu), a intubação emergente não é necessária. Entre o equipamento necessário, incluem-se uma fonte de oxigênio e a bolsa-válvula-máscara, equipamento para sucção, diversos tamanhos de tubos endotraqueais e laringoscópios, bem como todos os medicamentos necessários. A luz do laringoscópio e o *cuff* do tubo endotraqueal sempre devem ser testados antes de sua utilização.

É necessário ter familiaridade com os vários tipos de laringoscópios. Enquanto a lâmina curva de McIntosh é posicionada na valécula, no espaço entre a base da língua e a epiglote, laringoscópios com lâminas retas (Miller) são projetados para colocação posterior à epiglote. O posicionamento adequado, com o pescoço do paciente flexionado e a cabeça ligeiramente inclinada para trás, (“posição *sniffing*”) é essencial para proporcionar uma linha reta a partir da cavidade oral para a traqueia.

Para expor a laringe, segura-se o laringoscópio com a mão esquerda, e a lâmina é colocada, inicialmente, do lado direito e, então, movimentada para o meio da boca, varrendo-se a língua para a esquerda. Uma lâmina reta é avançada ao longo da parede posterior da faringe, distal à epiglote, e, em seguida, delicadamente levantada e retirada contra a parede anterior, elevando-se a epiglote até que a laringe seja observada nitidamente. Uma lâmina curva é movida ao longo da base da língua até que a ponta esteja na valécula, e a língua e a epiglote são levantadas para frente, até que as pregas vocais estejam à vista. O laringoscópio não deve ser usado para flexionar ou estender a cabeça pelo movimento do punho, pois isso pode resultar lesão nos dentes. A introdução de um tubo endotraqueal não deve ser tentada a menos que a laringe esteja adequadamente exposta. Um estilete metálico

macio pode facilitar a intubação, mas deve ser removido após a passagem do tubo pela glote, a fim de não ferir a traqueia.

A intubação nasotraqueal é realizada de maneira similar, exceto pelo fato de a sonda ser inserida pela maior narina e o estilete não poder ser utilizado. Quando a sonda alcança a faringe, pode ser presa por um par de pinças curvas (Magill), evitando-se cuidadosamente o balão *cuff*, sendo guiada para dentro da laringe e da traqueia.

Após a passagem da sonda pelas pregas vocais, avança-se até um ponto cerca de 2 a 3cm proximalmente à carina principal. O *cuff* de baixa pressão é inflado com ar suficiente para superar qualquer vazamento durante a ventilação forçada. Ele deve ser testado de forma intermitente com um manômetro, a fim de assegurar que a pressão do *cuff* não exceda 20mmHg. A colocação adequada deve ser confirmada pela ausculta dos pulmões e do epigástrio, a visualização da elevação do tórax e o uso de um detector de CO_2 ao final da expiração. Quando a sonda estiver corretamente posicionada, deve estar adequadamente segura. É uma boa prática confirmar a intubação com radiografia do tórax, a fim de determinar a posição da sonda.

Traqueostomia

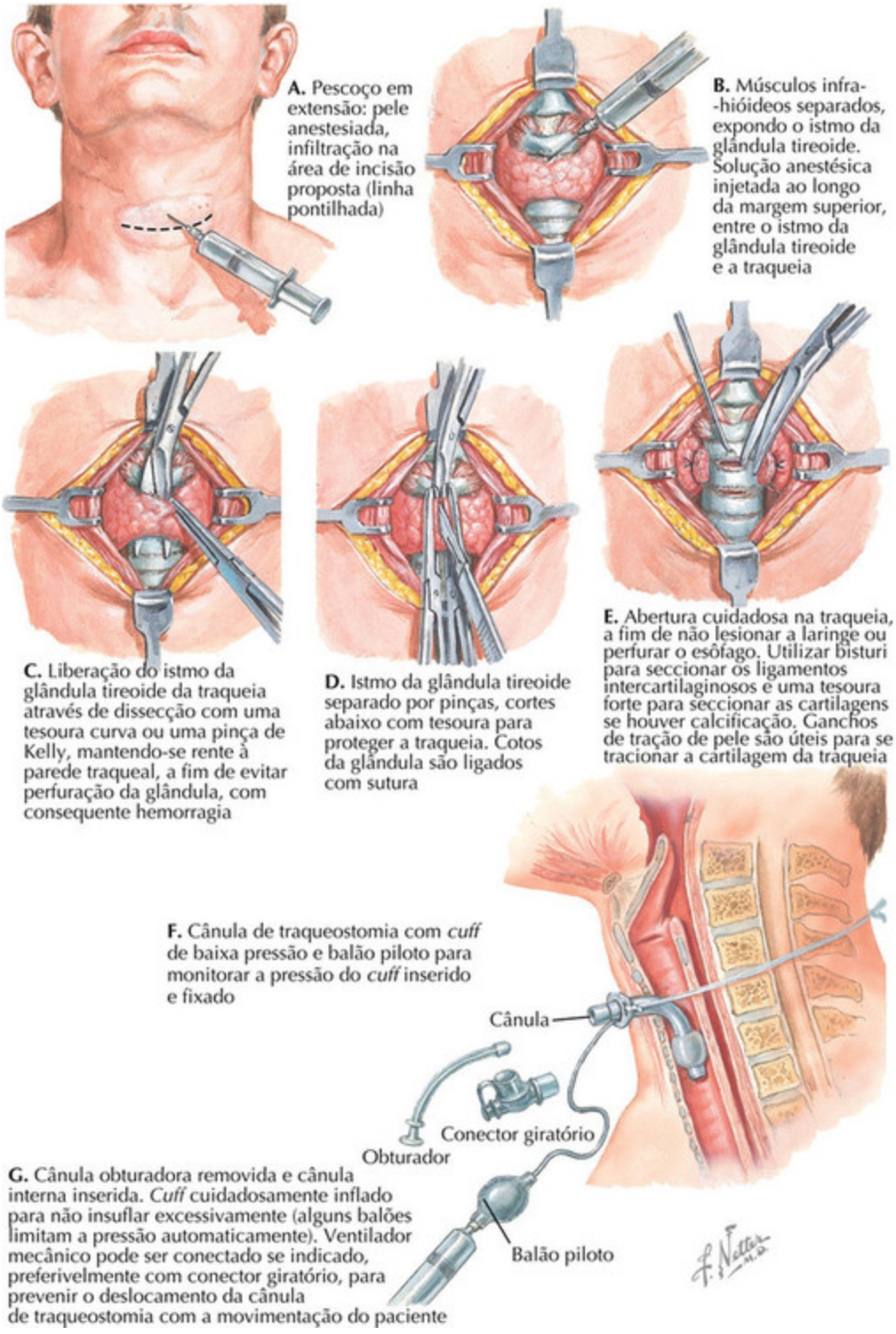


FIGURA 5-21

Pode-se realizar traquestomia através de um procedimento cirúrgico aberto ou de uma técnica percutânea dilacional. A traqueostomia percutânea

é cada vez mais popular porque pelo menos é tão segura quanto uma abordagem cirúrgica e possivelmente está associada a menos complicações, principalmente sangramento e infecção. Tipicamente, a escolha entre as duas técnicas depende da preferência do operador.

Entre os principais pontos de referência anatômicos, incluem-se a cartilagem da tireoide, a cartilagem cricoide, a membrana cricotireóidea, o primeiro e o segundo anéis traqueais e a fúrcula esternal. O local de inserção ideal para qualquer técnica é abaixo do primeiro ou segundo anel traqueal. Traqueostomias realizadas na membrana cricotireóidea apresentam alta incidência de estenose traqueal, e aquelas colocadas mais inferiormente do que o terceiro e o quarto anéis podem ter maior incidência de fístula traqueoinominada (fístula entre a traqueia e o tronco braquiocefálico).

Com a traqueostomia cirúrgica, os músculos infra-hióideos são separados na linha média, expondo o istmo da glândula tireoide. Este normalmente recobre o segundo e o terceiro anéis cartilaginosos da traqueia. Se não for retrátil, o istmo deve ser liberado, separado e ligado, como ocorre na figura. A aba de Björk, uma aba em forma de U com base inferiormente invertida, é, então, criada e costurada à pele. Uma cânula de traqueostomia de tamanho adequado é inserida e fixada de modo firme.

A traqueostomia percutânea dilacional usa o mesmo ponto de referência anatômico. Após uma pequena incisão na pele, uma dissecção romba é realizada no nível da traqueia. Um fio condutor é colocado por meio da técnica de Seldinger sob visualização broncoscópica, e o trato é dilatado, mais comumente com o dilatador tipo *punch* e, em seguida, com o dilatador cônico único. Nesse momento, a cânula de traqueostomia é inserida e fixada.

Os clássicos tubos de traqueostomia de Jackson banhados de prata foram substituídos, ao longo da última década, por uma variedade de tubos plásticos de material não irritante. Estes apresentam grande volume, *cuffs* de baixa pressão semelhantes aos tubos endotraqueais, permitindo a ventilação mecânica com lesão mínima para a mucosa traqueal. Entretanto, como ocorre em tubos endotraqueais, os *cuffs* de pressão devem ser monitorados e mantidos abaixo de 20mmHg.

A traqueostomia apresenta vários benefícios sobre a intubação translaríngea, incluindo exigência de menos sedação, a capacidade de mobilizar pacientes sem o receio de se perder uma via aérea e talvez um

desmame da ventilação mecânica mais rápido, além de menores taxas de mortalidade.

Em alguns pacientes, válvulas de sentido único (Passy-Muir) oferecem a capacidade de falar e podem ser de grande conforto psicológico aos pacientes e às suas famílias.

Danos à traquea por tubos de traqueostomia podem ocorrer no topo do tubo, no estoma ou no nível do *cuff* inflável. A erosão pode ocorrer dentro do esôfago, particularmente se for necessário o uso prolongado de uma sonda nasogástrica, ou em um grande vaso, geralmente com resultados fatais.

Morbidade da intubação endotraqueal e da traqueostomia

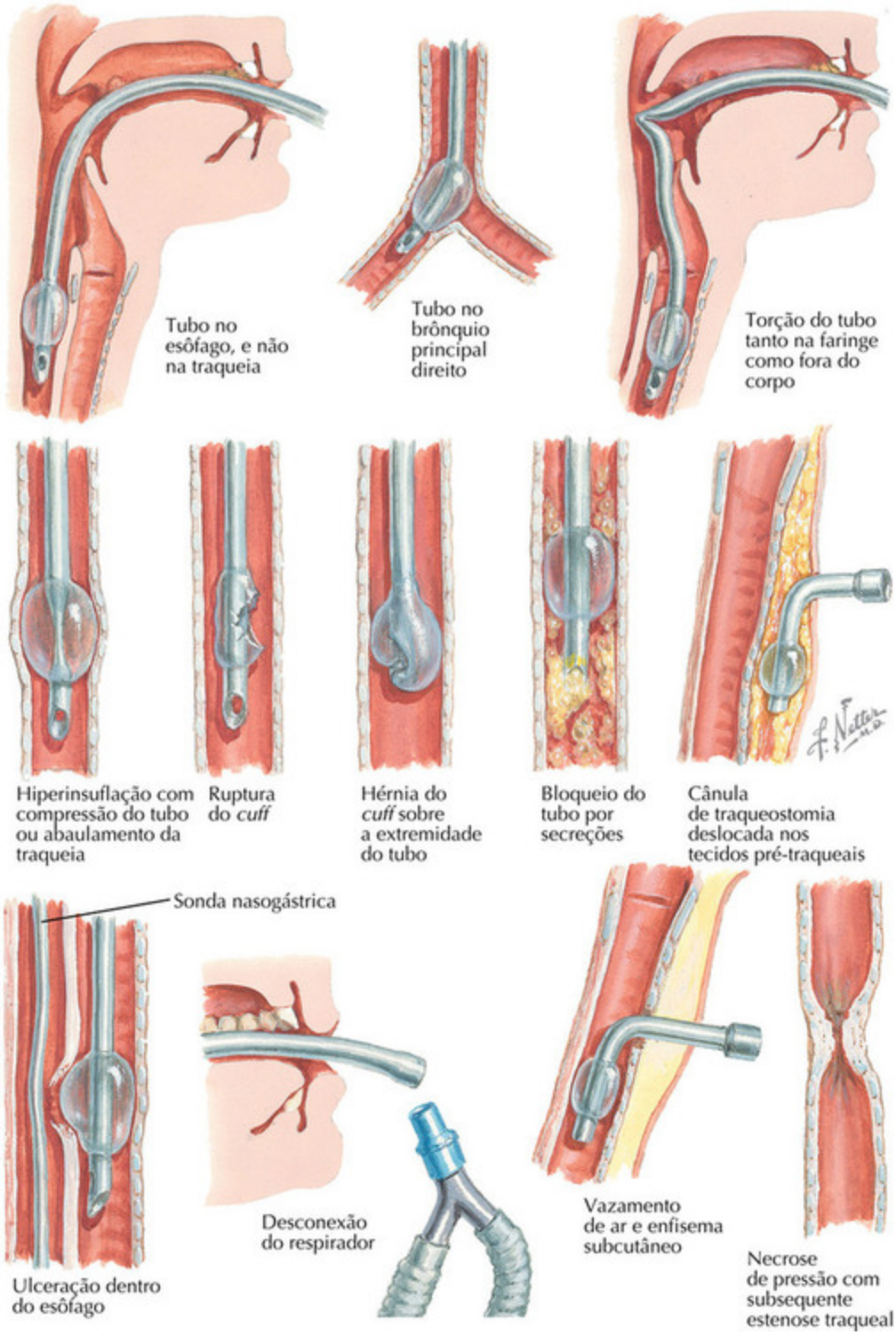


FIGURA 5-22

Os tubos nasotraqueais podem ser mais facilmente inseridos, menos facilmente desmontáveis e, às vezes, mais tolerados que o tubo orotraqueal.

No entanto, podem causar necrose nasal e sinusite maxilar. A “inserção às cegas” pode resultar em trauma às pregas vocais, que pode ser minimizado pela visualização, como ocorre com a intubação oral. Tubos *nasotraqueais* apresentam um lúmen pequeno, o que torna a aspiração e o desmame da ventilação mecânica difíceis. Tubos *orotraqueais* são maiores e permitem a aspiração ou a broncoscopia com mais facilidade que os tubos nasotraqueais. No entanto, são menos confortáveis, desmontam com mais facilidade e podem ser dobrados ou danificados pelos dentes do paciente.

Complicações da intubação são causadas pelos efeitos farmacológicos e fisiológicos de medicamentos, bem como pela manipulação das vias aéreas superiores e por lesões mecânicas decorrentes do uso de laringoscópio, tubo endotraqueal ou estilete. As complicações mecânicas podem incluir um trauma orofaríngeo, nasal ou dental. Podem ocorrer também laringoespasmo, edema de laringe, aspiração do conteúdo gástrico e intubação do esôfago ou do brônquio principal direito. Além disso, a lesão traqueal, incluindo a ruptura pelo estilete, também pode ser observada e é tipicamente encontrada na junção da membrana posterior com a traqueia cartilaginosa.

Durante a ventilação mecânica, vários problemas podem ocorrer. A *obstrução* do tubo pode ser secundária às dobras, ao tampão mucoso, aos coágulos de sangue, derrapagem ou devido ao *cuff* superinflado sobre a extremidade do tubo. *Vazamento* do *cuff* causado por ruptura também pode ocorrer, resultando em diminuição da ventilação minuto e aspiração de secreções.

Uma complicação grave, tanto da traqueostomia como da intubação, é o desenvolvimento de uma *fístula traqueoesofágica*. Deve-se suspeitar de fístula quando houver vazamento de ar, aspiração de saliva ou de secreções, e observar quaisquer sinais de desconforto respiratório. O diagnóstico pode ser confirmado pela broncoscopia. A presença de sonda nasogástrica pode predispor à formação de fístula causada pela necrose por pressão entre a traqueia e o esôfago.

Embora ocorra em menos de 1% dos pacientes com tubos de traqueostomia, há incidência de fístula traqueoinominada, a qual, quando não tratada, está associada a 100% de mortalidade. A artéria braquiocefálica normalmente atravessa a traqueia nonível do nono anel traqueal, embora também possa fazê-lo entre o nono e o décimo terceiro anéis.

Muitas vezes, os pacientes apresentam sangramento periestomal ou hemoptise, que pode ser leve, moderado ou grave. Se houver suspeita, é necessário realizar uma consulta cirúrgica de emergência.

Problemas agudos ou crônicos podem ocorrer após a *extubação*. Uma complicação imediata é o laringoespasmo, que pode exigir reintubação ou traqueostomia. Problemas menores, como dor de garganta e rouquidão temporária, são frequentes. Entre os problemas crônicos, incluem-se insuficiência glótica, pólipos ou ulcerações, bem como desenvolvimento de uma estenose traqueal ou subglótica, ou ainda traqueomalacia. Esses problemas podem ser diagnosticados por laringoscopia indireta ou broncoscopia. Os locais mais comuns de estenose e malacia são as áreas ocupadas pelo *cuff* ou pela ponta do tubo endotraqueal, ou do tubo da traqueostomia, bem como o estoma de traqueostomia superior.

Sangramento e enfisema subcutâneo são mais ou menos exclusivos de traqueostomia. O sangramento no local da incisão pode ser evidente ou ocorrer internamente com aspiração de sangue. Se a cânula de traqueostomia for deslocada, a reinserção às vezes é difícil, especialmente com uma nova traqueostomia. Se a cânula de traqueostomia deslocada não puder ser reintroduzida rápida e facilmente, a intubação endotraqueal ou a ventilação por meio de máscara podem ser necessárias até que um cirurgião experiente esteja disponível. Se uma cânula de traqueostomia for inadvertidamente retirada antes da formação de um estoma (7 a 10 dias após a colocação), a substituição *não* deve ser tentada a menos que a via aérea seja fixada inicialmente com um tubo endotraqueal.

Aspiração endotraqueal

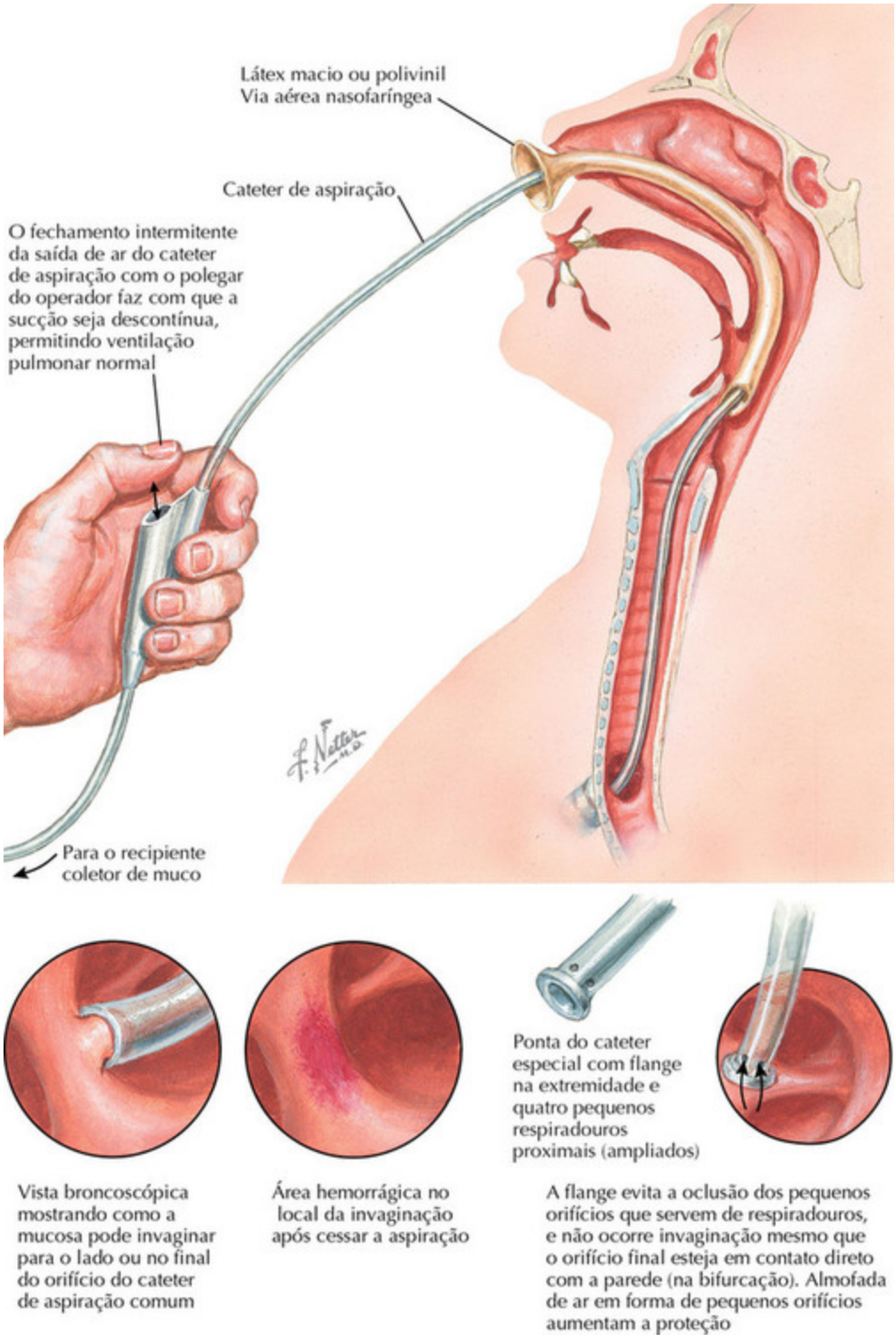


FIGURA 5-23

A aspiração nasotraqueal auxilia na remoção das secreções broncopulmonares retidas em paciente incapazes de expectorar de forma

espontânea. No entanto, a fisioterapia respiratória, incluindo drenagem postural, percussão, tosse assistida e aparelhos com pressão expiratória positiva vibratória, pode ser bastante eficaz e é mais aceitável em pacientes conscientes e orientados. A nasotraqueal é indicada, principalmente, a pacientes pouco cooperativos ou prostrados, que requerem uma toalete traqueobrônquica.

Para a aspiração nasotraqueal, um látex macio ou polivinil 32-Fr, ou via aérea nasofaríngea 34-Fr lubrificada com lidocaína gel, é inserido no nariz e avançado de modo que sua extremidade distal fique acima das pregas vocais. Nesse momento, um cateter de aspiração 14-Fr mantido com uma mão enluvada estéril é passado pela via aérea pelas pregas vocais, o paciente geralmente tosse. Dessa maneira, a introdução do cateter de aspiração evita o trauma da mucosa nasal e da laringe, minimizando a deposição de secreções das vias aéreas superiores para dentro do pulmão. Considerando que aproximadamente 90% das tentativas para se alcançar a árvore traqueobrônquica por esse método são bem-sucedidas, a taxa de sucesso para a passagem nasal cega varia de 10% a 70%, dependendo do operador.

Depois de passar pelas pregas vocais, o cateter é avançado até alcançar o brônquio principal. Como o brônquio principal direito apresenta uma orientação mais vertical do que o brônquio principal esquerdo, o cateter mais frequentemente entra nas vias aéreas localizadas à direita. O cateter, então, é recuado enquanto o operador intermitentemente faz a aspiração (definida entre 100 e 160mmHg) por um período de 15 a 25 segundos. Em seguida, o cateter é removido e descartado após uma simples passagem. A aspiração nasotraqueal geralmente é eficaz na remoção de secreções traqueais. Também estimula a tosse e, portanto, facilita a limpeza das secreções dos grandes brônquios. Aspiração nasotraqueal de secreções do lado esquerdo geralmente é ineficaz, devendo-se realizar remoção por broncoscopia.

Pacientes que demandam ventilação mecânica muitas vezes necessitam de aspiração “*in line*”, pois a presença do tubo endotraqueal mantém a glote patente, limitando a geração de pressão intratorácica suficiente para retirar as secreções de forma adequada. Ao minimizar os desligamentos do ventilador, a aspiração *in line* evita o desrecrutamento, reduzindo o risco de eventual infecção nosocomial. A hipoxemia pode ser minimizada pela

limitação da duração da aspiração de 3 a 5 segundos e pela administração de 100% de oxigênio por cerca de 1 minuto antes do procedimento. A aspiração através de uma cânula de traqueostomia é realizada de forma semelhante, através do método *in line*, se o paciente demandar ventilação mecânica, e da técnica "estéril", se o paciente estiver recebendo suplementação de oxigênio através de um "*colar trach*" umidificado. Evidentemente, como as vias aéreas não são um ambiente estéril, o procedimento também não é completamente estéril, mas é dever do operador tentar minimizar a infecção nosocomial através do uso de luvas estéreis, descartando os tubos de aspiração após cada procedimento.

Deve-se entender que todos os cateteres de aspiração traumatizam a mucosa brônquica de duas maneiras: (1) causando uma invaginação na extremidade da mucosa ou nos orifícios laterais, com consequente necrose isquêmica imediata da área; (2) pelo contato físico direto, que resulta em atraso na descamação do epitélio ciliar, que ocorre muitas horas depois. As erosões provocadas por aspiração permitem a colonização e a penetração da mucosa por patógenos, bem como a cessação do mecanismo de acolhimento do transporte mucociliar. Evitar a aspiração contínua e a utilização de um vácuo mais fraco tende a minimizar o dano, mas, infelizmente, a eficiência da aspiração da secreção também é diminuída.

Ventilação mecânica

Indicações e objetivos da terapia

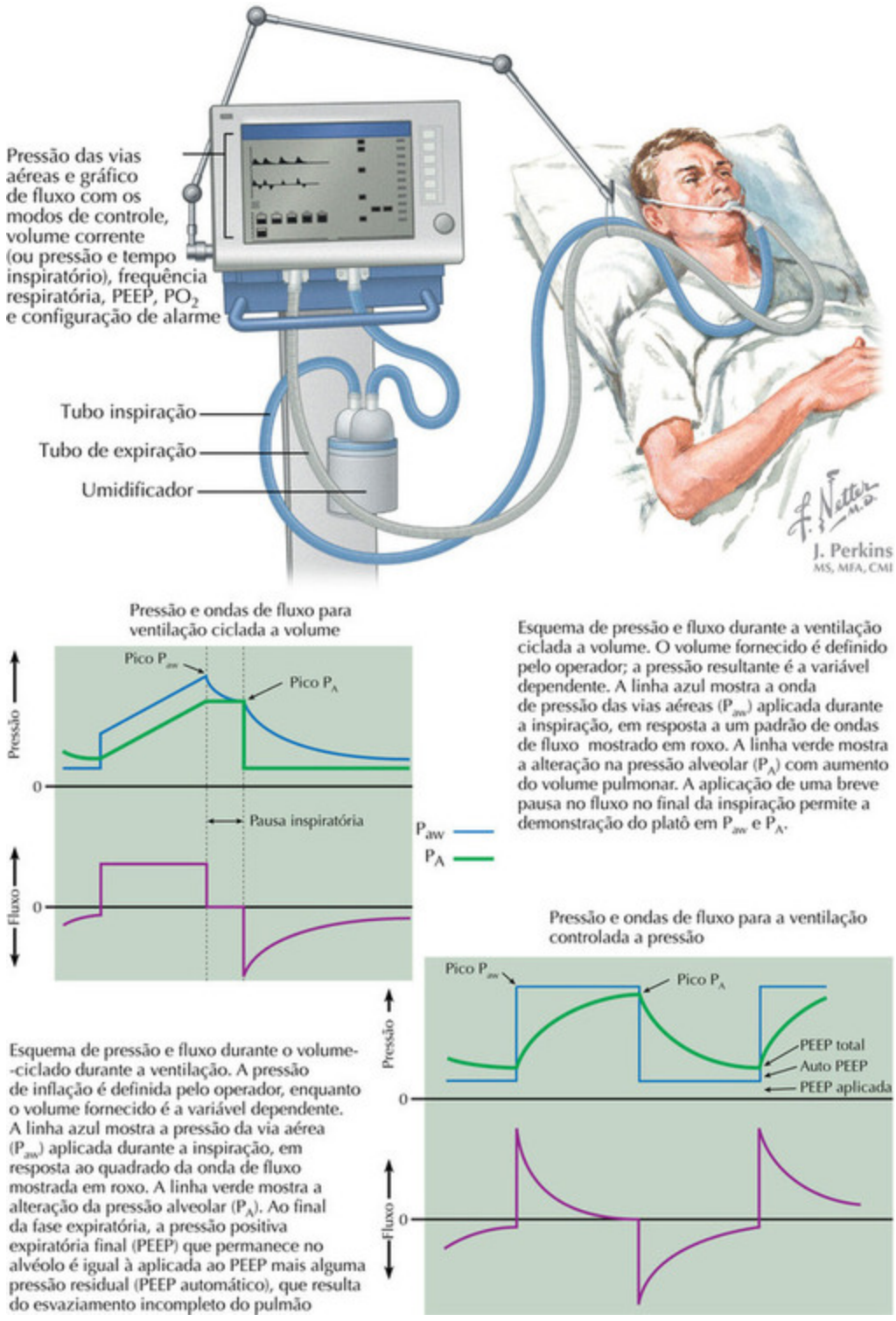


FIGURA 5-24

O emprego da ventilação mecânica é indicado quando o paciente não pode manter uma troca gasosa adequada, devido a deficiência

neuromuscular, insuficiência cardiovascular, doença pulmonar difusa ou *drive* respiratório desordenado. Os objetivos da ventilação mecânica consistem em melhorar a oxigenação arterial, reduzir o consumo de energia e facilitar a eliminação de dióxido de carbono (CO_2), de modo a preservar o equilíbrio ácido-base adequado. A ventilação mecânica é mantida continuamente até que a condição responsável pela insuficiência respiratória melhore e o paciente possa, com sucesso, retomar a respiração espontânea apropriada.

Princípios da ventilação mecânica por pressão positiva

A fim de fornecer gás para dentro dos pulmões, deve-se aplicar uma diferença de pressão (P_{tot}) sobre o sistema respiratório, a fim de superar tanto o recuo elástico dos pulmões como da parede torácica (P_{el}), bem como a resistência das vias aéreas anatômica e artificial (tubo de ventilação e tubo endotraqueal) (P_{res}). Essa relação pode ser explicada pela *equação de movimento* para o sistema respiratório:

$$P_{tot} = P_{el} + P_{res}$$

ou **Eq 1**

$$\text{Pressão} = \frac{\text{Volume}}{\text{Complacência}} \times \text{Fluxo} \times \text{Resistência}$$

Um ventilador pode ser ajustado para controlar o fluxo aplicado e **Eq 2**
o volume fornecido durante a inspiração (lado direito da Eq 2), e a pressão aplicada pelo ventilador é determinada pelo recuo elástico e pelas propriedades de resistência do sistema respiratório. Como o fluxo e o

volume estão intimamente relacionados, convencionalmente chamamos isso de *volume-controle da ventilação*, embora a maioria dos ventiladores regule o fluxo. Alternativamente, o ventilador pode ser definido para aplicar uma pressão nas vias aéreas com base clínica por certo intervalo de tempo (lado esquerdo da Eq 2). O fluxo e o volume são, então, as variáveis dependentes determinadas pela complacência e pela resistência do sistema respiratório, e esse modo de ventilação é chamadao de *ventilação-regulador de pressão*. A pressão positiva contínua expiratória final (PEEP) de 5cmH_2O é rotineiramente utilizada para se minimizar a atelectasia, mas as pressões mais elevadas são usadas para se recrutarem alvéolos colapsados em pacientes com síndrome de desconforto respiratório agudo (SDRA).

Modos de Ventilação

Os ventiladores mecânicos devem sentir o esforço respiratório do paciente e, em seguida, interagir com esses esforços com uma resposta selecionada pelo médico. Os modos de ventilação se referem a esses diferentes padrões de respostas clínicas definidas para o esforço do paciente. Em todos os modos de suporte ventilatório (*ventilação assistida/controlada*), a respiração completa por ventilação é fornecida tanto por um tempo definido após o último suspiro quanto em resposta ao esforço respiratório do paciente detectado pelas alterações na pressão das vias aéreas ou de fluxo.

Alternativamente, o médico pode definir um número mínimo de respirações do aparelho, disparadas pelo ventilador ou pelo paciente, o que lhe permite apresentar respirações sem suporte adicional sobre essa taxa de backup com ou sem o suporte do aparelho, um modo chamado de *ventilação mandatória intermitente sincronizada* (SIMV). Outra opção ainda é a pressão de suporte ventilatório (PSV), durante a qual o paciente dispara cada respiração, mas o ventilador fornece apenas um fluxo adicional suficiente para manter a pressão aérea positiva clinicamente definida. Tanto a SIMV como a PSV podem ser aplicadas para reduzir gradualmente o suporte ventilatório. Com frequência, utiliza-se PVS durante os testes de respiração espontânea, a fim de avaliar se a ventilação mecânica pode ser descontinuada.

Complicações

Após um paciente ter sido colocado em ventilação mecânica, o médico deve tentar minimizar as complicações associadas. Os tubos endotraqueais e de traqueostomia ignoram as barreiras anatômicas do pulmão, colocando os pacientes em risco de pneumonia associada à ventilação mecânica (PVM), uma complicação grave e muitas vezes fatal. Ao se elevar a cabeceira da cama de 30 a 45 graus, a aspiração e a incidência de PVM dão reduzidas. A ventilação não invasiva com uso de uma máscara nasal de encaixe apertado ou de uma máscara facial pode permitir que pacientes com exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica evitem a intubação, havendo diminuição na incidência de PVM. Para os pacientes com SARA, o uso de baixos volumes pulmonares inspirados (6mL/kg peso corporal ideal) melhora o resultado pela redução de lesão adicional ao pulmão, pneumotórax e comprometimento hemodinâmico por pressão excessiva das vias aéreas. Como a taxa de complicações por ventilação mecânica aumenta com o tempo, é importante avaliar os pacientes para a liberação de ventilação mecânica em base diária.

Ressecção e anastomose traqueal

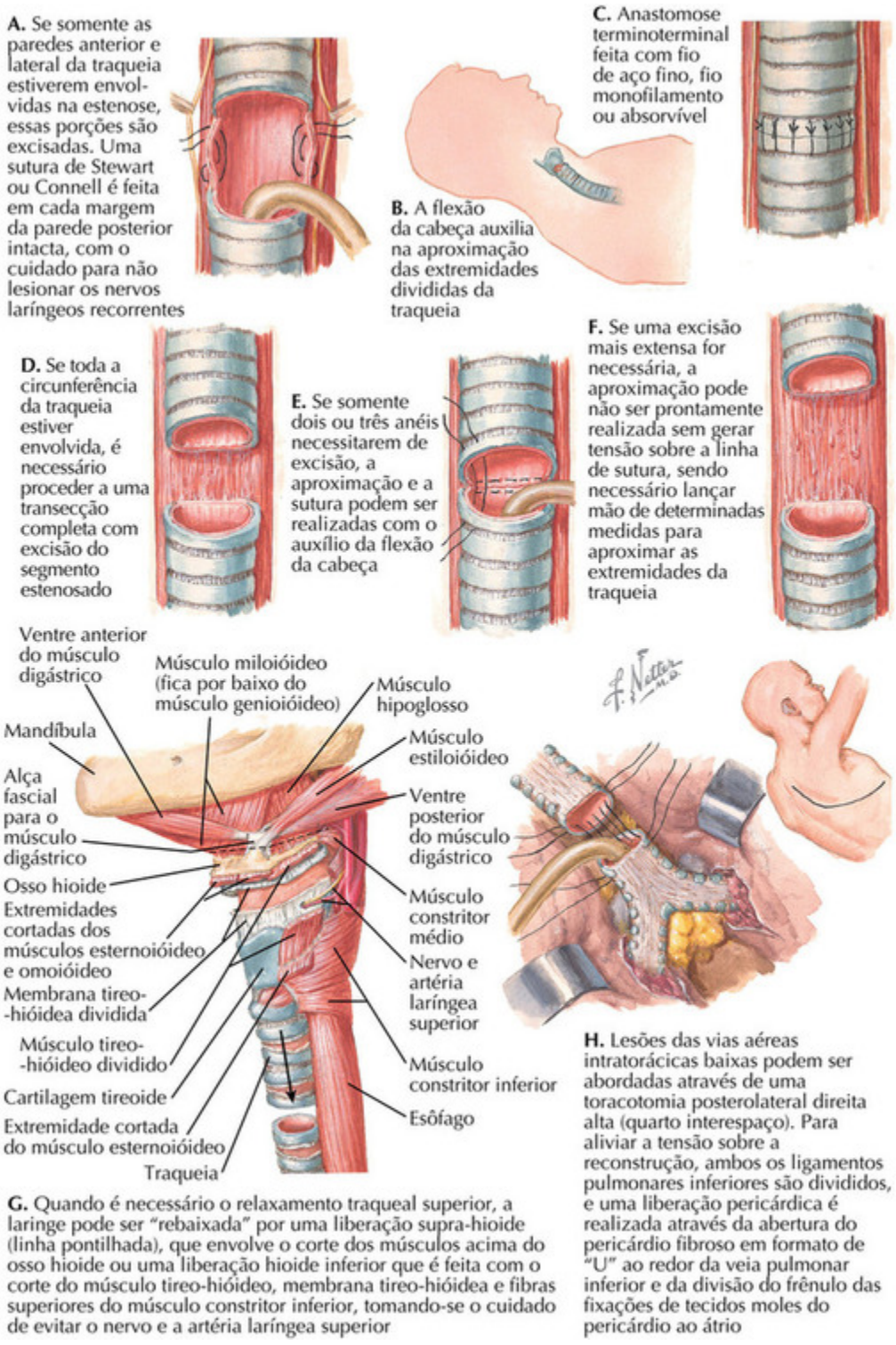


FIGURA 5-25

A estenose traqueal pode ser idiopática, mas, em geral, resulta de uma intubação prévia ou traqueostomia. Áreas comuns de estenose previamente

se localizavam no meio da traqueia, relacionadas com tubos endotraqueais contendo balões de alta pressão e baixo volume; entretanto, os tubos endotraqueais contemporâneos possuem balões de baixa pressão. Atualmente, as lesões estenóticas são encontradas na traqueia proximal ou subglótica, no sítio do estoma prévio. Ressecções da traqueia média a distal são mais viáveis na terapia dos tumores benignos ou malignos das vias aéreas. Na maioria dos casos de estenoses da traqueia produzindo sintomas, a terapia conservadora que aplica dilatações repetidas está contraindicada ou se mostra ineficaz. Em consequência, é necessário realizar correção cirúrgica. O procedimento de escolha é a ressecção do segmento estenótico da traqueia com reconstrução primária via anastomose terminoterminal (Ilustração).

A ressecção e a reconstrução primária são mais facilmente realizadas quando a lesão se situa na porção cervical da traqueia, e não dentro do mediastino. No primeiro caso, a abordagem é feita através de uma incisão cervical transversa; no último caso, pode ser necessário realizar uma esternotomia mediana total ou parcial (superior) ou uma toracotomia posterolateral direita no quarto espaço intercostal. As lesões traqueais intercostais baixas são mais facilmente abordadas através de uma toracotomia posterolateral, embora alguns cirurgiões prefiram uma abordagem transpericárdica avaliando a traqueia e a carina principal entre a aorta ascendente e a veia cava superior através de uma esternotomia. O estudo pré-operatório de localização e extensão da lesão por broncoscopia com fibra óptica e tomografia computadorizada é essencial. A situação deve ser avaliada ainda melhor no momento da cirurgia. Em geral, o segmento estenótico pode ser identificado pela constrição em “vidro de relógio” da parede traqueal externa. Porém, o lúmen deve ser examinado através de uma incisão transversa na extremidade inferior da constrição, a fim de determinar se a estenose é circunferencial ou se está confinada às paredes cartilaginosas anterior e lateral da traqueia. Somente a região acometida da traqueia deve ser dissecada circunferencialmente para preservar o suprimento sanguíneo da via aérea remanescente. Para as doenças benignas, a dissecação deve ser feita diretamente sobre a cartilagem da via aérea, a fim de prevenir lesões sobre os nervos laríngeos recorrentes, que passam na vizinhança do sulco traqueoesofágico. Ao término da anastomose, o cirurgião avalia a tensão da reconstrução. A posição intraoperatória do

paciente é ajustada, pelo anestesista, da extensão total para a flexão cervical parcial, com travesseiros ou campos dobrados para apoiar a cabeça. É possível obter maior comprimento por meio de manobras de liberação. Para as ressecções proximais extensas da traqueia, uma liberação supra- ou infra-hioide pode facilitar a aproximação das extremidades traqueais divididas. Para aliviar a tensão sobre a reconstrução intratorácica, essas manobras cervicais fornecem um mínimo de comprimento adicional. A liberação de um ou de ambos os ligamentos pulmonares inferiores, bem como a incisão das fixações pericárdicas do lado direito para o átrio e a veia pulmonar inferior, é uma abordagem mais eficaz.

Remoção de tumores do mediastino

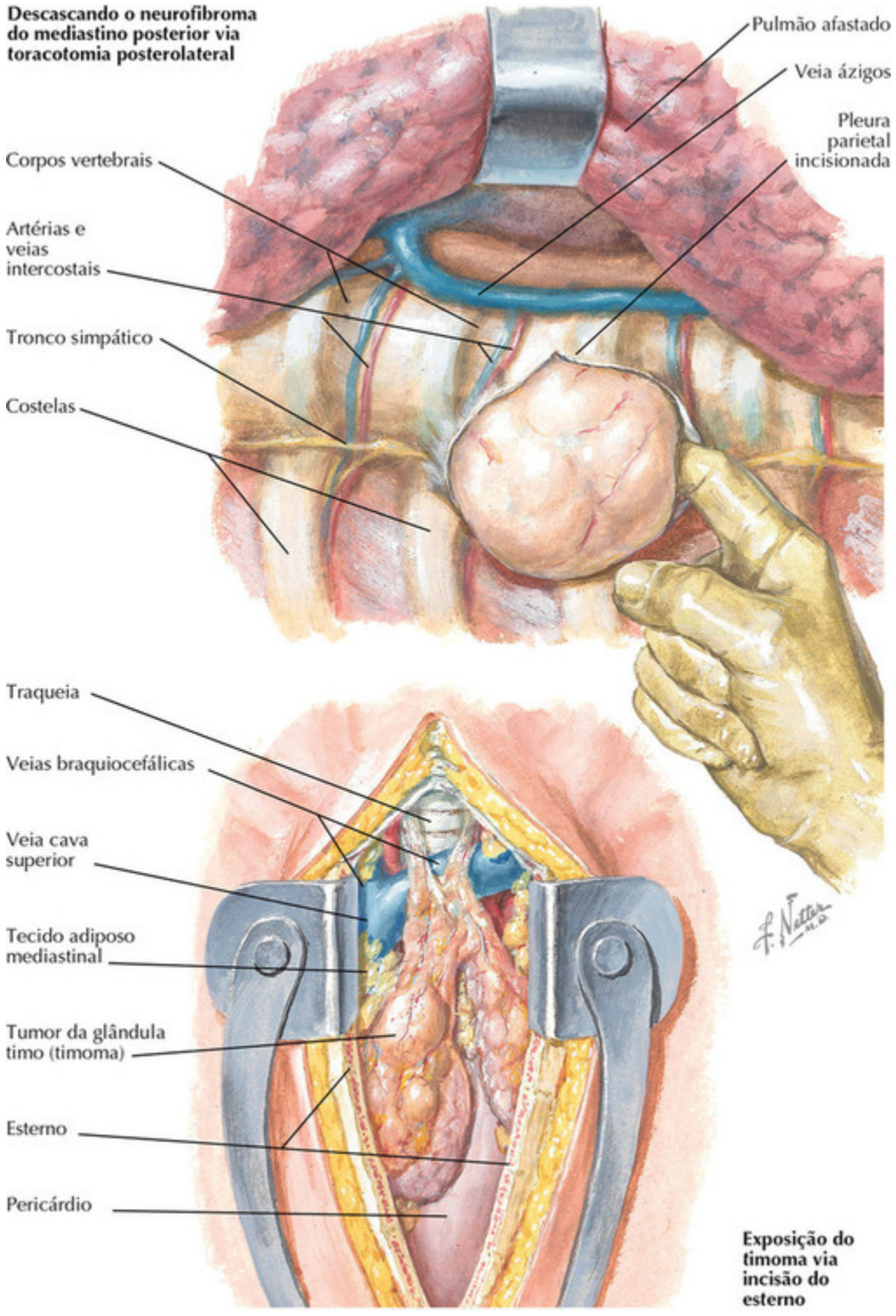


FIGURA 5-26

Os tumores do mediastino são um grupo desafiador tanto em termos diagnósticos como em relação ao tratamento. Há uma gama de entidades

patológicas envolvidas e, para muitas, a excisão cirúrgica é o tratamento de escolha. O reconhecimento e a identificação das anormalidades mediastinais quase sempre se baseiam nas radiografias de tórax. Embora, vez ou outra, a aparência radiológica seja característica ou (raramente) patognomônica, na maioria das vezes é a localização dentro do mediastino o sinal mais influente para a interpretação correta do diagnóstico.

A avaliação radiológica do mediastino depende das imagens de tomografia computadorizada (TC) do tórax. Se o tórax, em uma vista lateral, estiver dividido em três compartimentos aproximadamente iguais no plano anteroposterior, os tumores mais comuns são: (1) mediastino anterior/superior – timoma, tumores de células embrionárias (teratoma maduro, teratocarcinoma, tumor do saco embrionário), linfoma e extensão tireoide intratorácica (incluindo a tireoide subesternal); (2) mediastino médio/visceral – cistos do broncopulmonares congênitos do intestino anterior e tumores de envolvimento linfoide (linfomas de Hodgkin e não Hodgkin e câncer metastático); e (3) mediastino posterior – tumores de origem neurogênica (neurofibroma) e lesões esofágicas. Tumores vasculares (aneurismas, anomalias, angiomas) podem ocorrer em qualquer local do mediastino.

A probabilidade de malignidade se baseia na localização, na idade do paciente e na presença de sintomas. Dois terços dos tumores mediastinais são benignos, mas aqueles do compartimento anterior apresentam maior probabilidade de apresentar malignidade. O pico de incidência da malignidade primária localizada no mediastino é entre a segunda e a quarta décadas de vida. Em 85% dos casos, pacientes sintomáticos (sintomas localizados ou generalizados) têm um processo maligno.

A maioria dos tumores viscerais médios e do compartimento posterior do mediastino pode ser abordada cirurgicamente através da incisão posterolateral padrão com o hemitórax penetrado no nível apropriado no lado de projeção máxima da lesão.

A ilustração demonstra a remoção de um neurofibroma, o tumor mediastinal mais comum, que, caracteristicamente, abraça o ângulo costovertebral posterior. A maioria desses tumores é prontamente descascada, e seu suprimento sanguíneo, facilmente identificado. A presença de um componente intraespinal (tumor em “haltere”) deve ser afastada no pré-operatório, por meio de imagens de ressonância magnética

da coluna demonstrando o forame intervertebral. No caso de estar presente, é necessário haver um procedimento em conjunto com o neurocirurgião, a fim de controlar o componente intraespinal, evitando primeiro o potencial de compressão ou lesão da medula espinal anterior.

Embora a lesão do mediastino anterior possa ter uma abordagem lateral, a maioria dos cirurgiões prefere uma esternotomia mediana, conforme demonstrado. Essa é a incisão preferida para os tumores do timo, em especial na presença de miastenia *gravis*, em que a extirpação completa de todos os componentes de origem tímica é a opção desejada. Quando o tumor é grande ou densamente aderido, essa abordagem pode apresentar dificuldade, porque o tumor se situa entre o cirurgião e as estruturas vitais que devem ser afastadas. Por outro lado, hoje uma incisão de divisão esternal parcial estendida para uma toracotomia anterior (hemigarra) ou incisão de esternotoracotomia transversa bilateral (garra total) é comumente utilizada (para o transplante pulmonar bilateral), revela-se razoavelmente rápida e permite o acesso a ambas as cavidades pleurais.

Ressecção sublobar e biópsia cirúrgica do pulmão

Ressecção segmentar

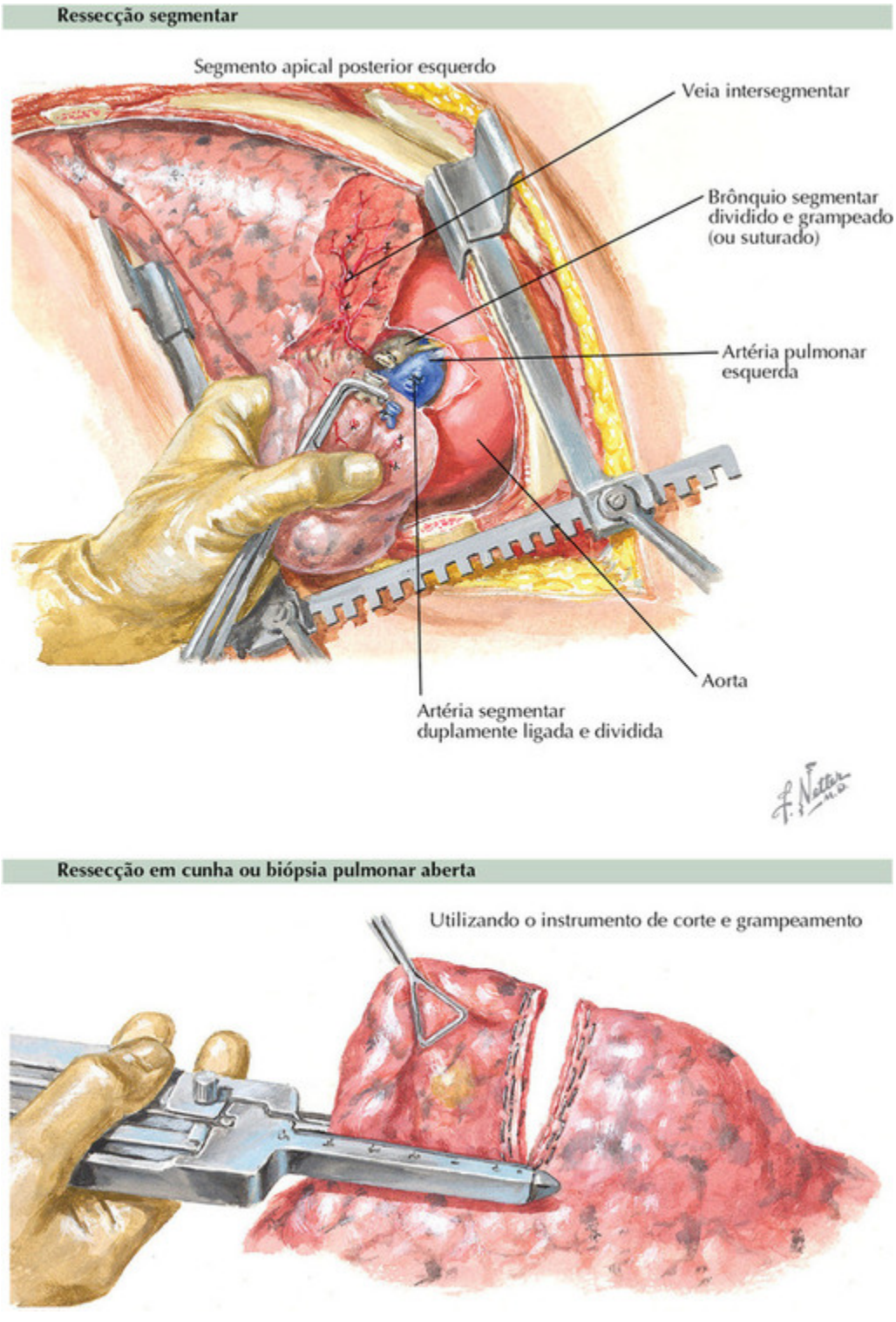


FIGURA 5-27

A ressecção de tecido pulmonar anatomicamente menor que um lobo é realizada no caso de lesões localizadas, como em tumores benignos,

granulomas, focos tuberculosos, bronquiectasias, cânceres metastáticos e outros, e também para se obterem espécimes de tecido necessários ao diagnóstico de processos patológicos pulmonares difusos. Evidências recentes sugerem que a segmentectomia anatômica pode gerar uma sobrevivência equivalente à lobectomia no caso de cânceres pulmonares primários pequenos (< ou = 2cm) na ausência de envolvimento de linfonodos regionais.

A segmentectomia requer conhecimento detalhado da anatomia das estruturas hilares secundárias e terciárias. Os planos de clivagem intersegmentar são definidos com mais exatidão na cirurgia quando, por oclusão brônquica seletiva, porções adjacentes do tecido pulmonar são mantidas, uma inflada e outra atelectásica. A ressecção de apenas um ou mais segmentos têm a vantagem de remover somente as estruturas acometidas, deixando o tecido pulmonar saudável e funcionante, que, ordinariamente, seria removido se a excisão envolvesse todo o lobo. Quando a ressecção é feita por causa de um câncer, preserva-se o princípio oncológico da inclusão dos vasos linfáticos e linfonodos regionais de drenagem.

Em geral, a ressecção segmentar é realizada através de incisão de toracotomia posterolateral padrão, embora a segmentectomia por cirurgia toracoscopia assistida por vídeo (CTAV) atualmente seja aceitável. Dependendo das circunstâncias individuais, o brônquio segmentar é identificado e abordado primeiro por palpação ou a artéria segmentar primeiro por dissecação. Sempre que possível, é preferível localizar e dividir o suprimento arterial para o segmento primeiro, pois isso minimiza a chance de haver sangramentos de porte no curso do procedimento. A artéria pulmonar principal, ou a continuação da artéria pulmonar, é identificada em sua localização adequada e, então, a bainha perivascular é penetrada. A artéria (ou artérias) segmentar é localizada, cuidadosamente dissecada e dividida após a ligadura proximal e distal apropriada.

O brônquio segmentar fica intimamente adjacente, podendo ser palpado e liberado. Para assegurar a identificação correta do brônquio apropriado após sua dissecação, faz-se a oclusão atraumática temporária dessa estrutura enquanto o restante do lobo é insuflado pelo anestesista. Após a divisão e o fechamento com o uso de grampos ou de sutura, uma pinça é deixada na porção distal do brônquio seccionado, para ser subsequentemente utilizada

para tração. Quando se observam a veia ou as veias de drenagem, elas são divididas entre ligaduras. Entretanto, as veias são frequentemente identificadas somente como ramos no plano intersegmentar.

A separação do plano intersegmentar é feita com um equipamento grampeador, que controla, simultaneamente, as veias e o parênquima, ou por dissecação anatômica com os dedos, movendo na direção da superfície pleural e exercendo tração sobre a pinça presa ao brônquio distal dividido. Ramos venosos da superfície segmentar são capturados por pequenas pinças hemostáticas antes de serem cortados e, em seguida, ligados com fios de sutura finos. Essas veias podem servir como um guia útil para o plano intersegmentar à medida que a dissecação prossegue.

Ressecção em cunha

As ressecções em cunha são úteis quando se lida com pequenas lesões periféricas ou para o diagnóstico de um processo patológico difuso. Geralmente, com esse procedimento mais simples, seguro e rápido, é possível remover uma quantidade menor de tecido em relação à ressecção segmentar.

A ressecção em cunha foi facilitada pela disponibilidade de instrumentos de grampeamento-corte, que aplicam duas ou três fileiras de grampos em cada lado e dividem o tecido pulmonar entre essas fileiras. Raramente o sangramento é um problema, pois necessita apenas de uma ou duas ligaduras com sutura – e os escapes de ar são desprezíveis. Esses grampeadores mecânicos foram modificados para a realização de procedimentos minimamente invasivos, de modo que a maioria das ressecções em cunha pode ser realizada por (CTAV), eliminando-se a morbidade da toracotomia.

Lobectomia

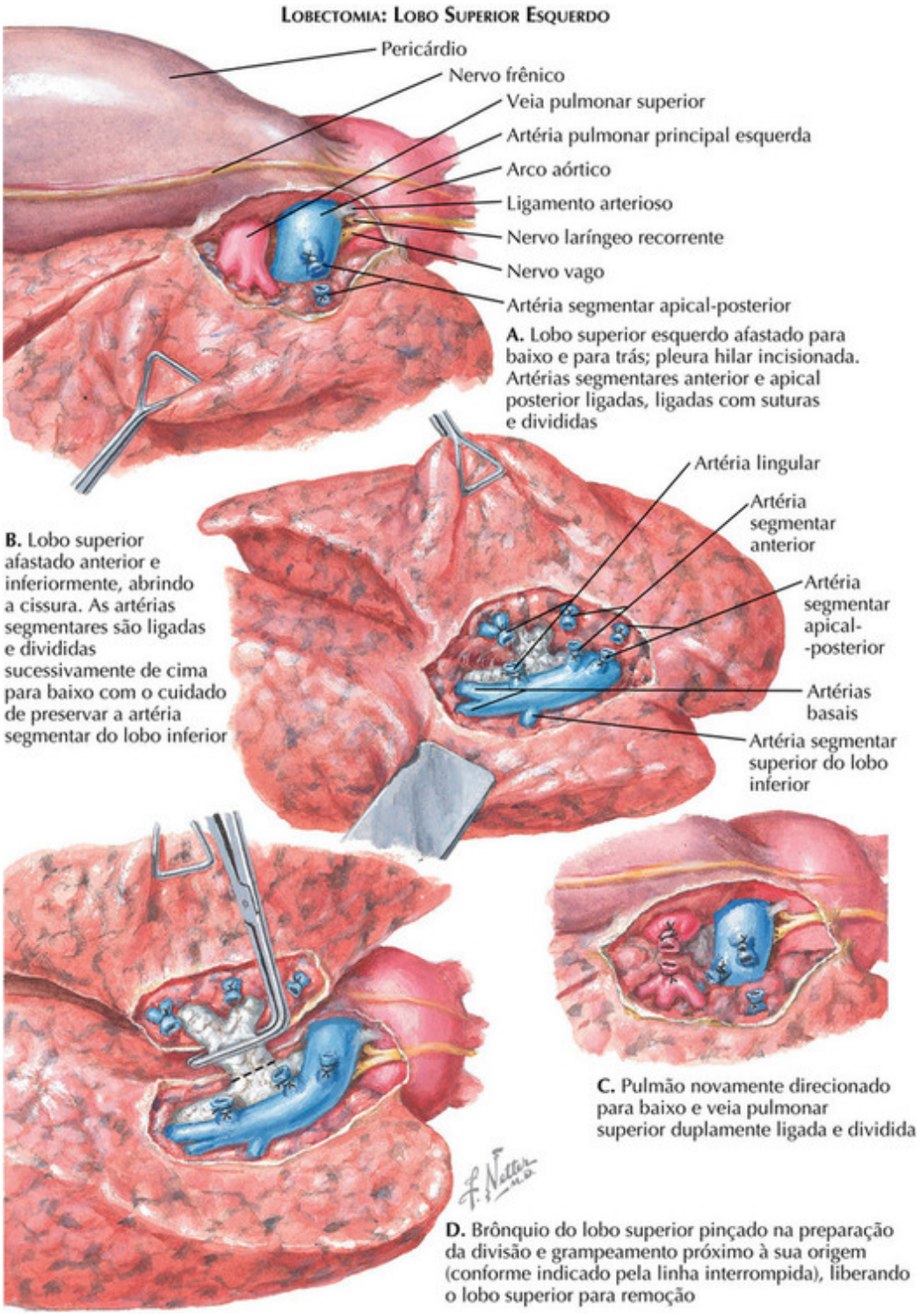


FIGURA 5-28

A lobectomia é um procedimento mais difícil de ser relizado do que a pneumectomia, especialmente na presença de alterações inflamatórias

crônicas ou onde o tumor (ou linfonodos envolvidos) envolve o hilo lobar. O cirurgião deve não apenas identificar e controlar as estruturas lobares críticas, como também proteger e preservar as estruturas remanescentes. As fissuras incompletas podem aumentar o problema, e o cirurgião deve ter um conhecimento preciso da anatomia hilar e das anomalias comuns.

A abordagem padrão é através de uma toracotomia posterolateral com preservação de músculo. A lobectomia assistida por vídeo está ganhando popularidade, tornando-se rotina em muitos centros. As etapas-chave para a realização da lobectomia envolvem mobilização do lobo, dissecação da fissura e divisão do vaso e do brônquio.

A dissecação do lobo pode ser complicada por uma fissura incompleta. Os ramos da veia pulmonar passam por entre os segmentos broncopulmonares e os lobos, mas os ramos da artéria pulmonar geralmente seguem a árvore brônquica. Uma fissura incompleta pode ser congênita ou resultar de uma inflamação ou um processo patológico que se estende através da fissura. A separação dos lobos geralmente requer dissecação anatômica e não anatômica, e pode demandar o uso de equipamento de grampeamento mecânico. Ramos venosos interlobares devem ser isolados e divididos quando encontrados.

A chave para a cirurgia pulmonar anatômica é a compreensão detalhada da anatomia broncopulmonar, com uma dissecação cuidadosa diretamente no ramo das artérias pulmonares. A seguir, a bainha perivascular em torno da artéria pulmonar é penetrada e, com o lobo direcionado para baixo e para trás, cada ramo arterial é dissecado com uma pinça em ângulo reto, conforme for encontrado. Depois, a artéria segmentar é ligada próximo a seu ponto de origem. Após a ligadura proximal, geralmente é possível proceder à dissecação distalmente, ao longo do ramo, de modo que a colocação de uma sutura distal permitirá que se deixe um coto proximal longo quando o ramo da artéria for dividido. Em geral, o primeiro ramo encontrado é a artéria apical posterior. As artérias do ramo segmentar, via de regra, possuem um tronco comum, que pode ser ligado proximalmente enquanto o controle distal é obtido para cada vaso segmentar.

A artéria principal é acompanhada pela fissura oblíqua, expondo suas faces anterior e posterior. Os ramos mais inferiores para o lobo superior suprem a língula e se direcionam anteriormente. Em oposição direta, na face posterior da artéria pulmonar principal esquerda, origina-se a artéria

para o segmento superior do lobo inferior. Essa artéria deve ser cuidadosamente preservada.

Em seguida, o pulmão é afastado posteriormente para a dissecação da veia pulmonar superior, que drena o lobo superior, incluindo a língula no lado esquerdo. Essa veia é ligada proximal e distalmente e, depois, dividida. Alternativamente, é possível utilizar um grampeador vascular, desde que haja comprimento suficiente da veia dissecada.

Após a dissecação das fissuras e dos vasos, o pulmão é mantido preso somente pelo brônquio, que é limpo com o direcionamento dos linfonodos e do tecido conjuntivo na direção do espécime. Coloca-se, então, uma pinça brônquica atraumática ou um grampeador não cortante através do brônquio, e o cirurgião pede para o anestesista insuflar o pulmão. A identificação correta do brônquio pinçado é assegurada quando o lobo inferior insufla e o superior permanece colabado. A despeito da confiança do cirurgião em sua dissecação e da percepção da anatomia, essa manobra simples, que demanda apenas alguns minutos, pode evitar muitos problemas no futuro. O equipamento de grampeamento é, então, acionado através do brônquio próximo à sua origem, e o brônquio é amputado na face distal da bigorna após o uso do grampeador. Em seguida, o coto é testado em busca de escape de ar.

A ressecção do lobo superior esquerdo pode ser mais difícil do que um procedimento similar no lado direito. A artéria pulmonar principal é exposta em sua emergência por baixo do arco da aorta, tomando cuidado para evitar o nervo recorrente esquerdo em sua passagem por baixo do arco aórtico. Em contraste com o lado direito, a artéria passa por trás do brônquio. Os ramos arteriais da artéria pulmonar principal esquerda podem chegar a cinco ou mais e, portanto, há uma variação considerável na localização. Na hipótese de se antecipar um problema (p. ex., lesão hilar volumosa), a artéria pulmonar principal esquerda deve ser liberada e uma fita umbilical passada ao redor dela. Assim, se houver uma ruptura arterial ou uma hemorragia, é simples colocar uma pinça (*clamp*) vascular ou torniquete em torno do vaso para retomar o controle.

Quando se realiza uma lobectomia do lobo superior para tratar um câncer, o mediastino deve ser aberto e todos os linfonodos removidos até a carina (ou abaixo) se houver suspeita de metástase linfática.

Pneumonectomia

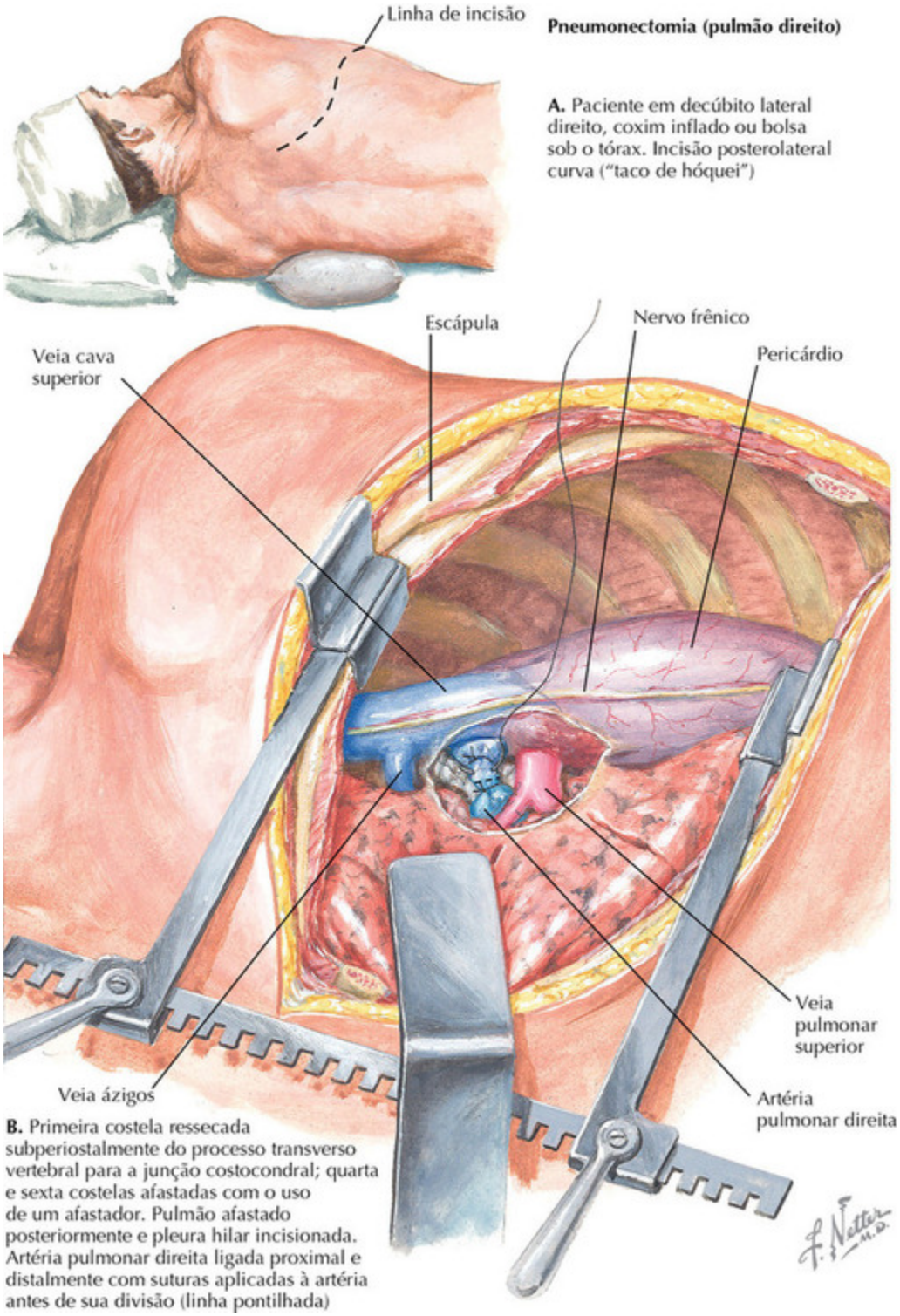


FIGURA 5-29

A pneumectomia foi realizada com sucesso em 1933, por Evarts Graham. O procedimento foi realizado para o tratamento de um carcinoma

broncogênico em um colega seu, também médico, o Dr. James Gilmore, que acabou vivendo mais do que seu cirurgião. O evento é um marco na história da cirurgia. A técnica da pneumectomia foi aprimorada e padronizada nos anos que se seguiram, e os resultados são muito gratificantes quando a cirurgia é realizada de modo cuidadoso em casos bem selecionados. As indicações atuais são cirurgias para a cura do câncer de pulmão (em geral, de localização central) ou um pulmão destruído como resultado de infecção ou trauma. A pneumectomia paliativa não é aconselhável a menos que seja direcionada para o alívio da sepse ou para o controle de hemorragia recorrente. Antes de decidir pela ressecção de todo um pulmão, o cirurgião deve ter um diagnóstico histológico e uma completa avaliação da reserva cardiopulmonar do paciente; pouco se ganha se o paciente pneumectomizado sobreviver com uma incapacidade respiratória severa.

Atualmente, a pneumectomia praticada é rotineiramente realizada através de uma incisão de toracotomia posterolateral padrão. A abordagem anterior já foi abandonada há muito tempo, devido ao acesso inadequado às complexas estruturas hilares; a abordagem posterior, com o paciente voltado para baixo ou em decúbito ventral (utilizada no passado porque oferecia melhor controle das secreções no lado operado), não é mais necessária, pois houve melhora na ventilação pulmonar seletiva.

A toracotomia posterolateral é realizada com o paciente firmemente preso em uma posição de decúbito lateral. Uma bolsa inflável ou um coxim sob o tórax melhora significativamente o acesso e a exposição, com a remoção antes do fechamento da incisão. Faz-se uma incisão curva, começando a meio caminho entre o bordo vertebral da escápula e a coluna, liberando o ângulo da escápula em um ou dois dedos e continuando para frente em direção transversa, acompanhando o ângulo das costelas até uma posição submamária. A incisão padrão envolve a divisão de todo o latíssimo do dorso, mas o músculo serrátil anterior pode ser separado de seu bordo posterior e desinserido do arco costal anterior, preservando sua função. Se houver necessidade de uma exposição maior, especialmente na direção cefálica, a incisão na pele é levada para cima, e as fibras inferiores do trapézio e dos músculos romboides são divididas. Com a exposição do espaço subescapular, as costelas são contadas a partir da primeira costela para baixo. A entrada através do quinto espaço intercostal ao longo do bordo superior da sexta costela é a abordagem-padrão para a pneumectomia

e também para qualquer lobectomia. Essa abordagem gera um bom acesso para se obter controle proximal de qualquer vaso hilar. A exposição supra-hilar ideal pode demandar uma incisão no quarto interespaço; uma lesão infra-hilar pode ser abordada através do sexto espaço, embora o acesso à artéria pulmonar proximal possa estar comprometido. A ressecção de um segmento da costela ou, raramente, de toda a costela, em geral a quinta, fornece exposição favorável em pacientes mais idosos (que apresentam paredes torácicas menos elásticas) e permite um fechamento com vedação hermética da parede torácica. Após a divisão de qualquer adesão pleural presente, a inserção de um afastador de costela gera a exposição ilustrada.

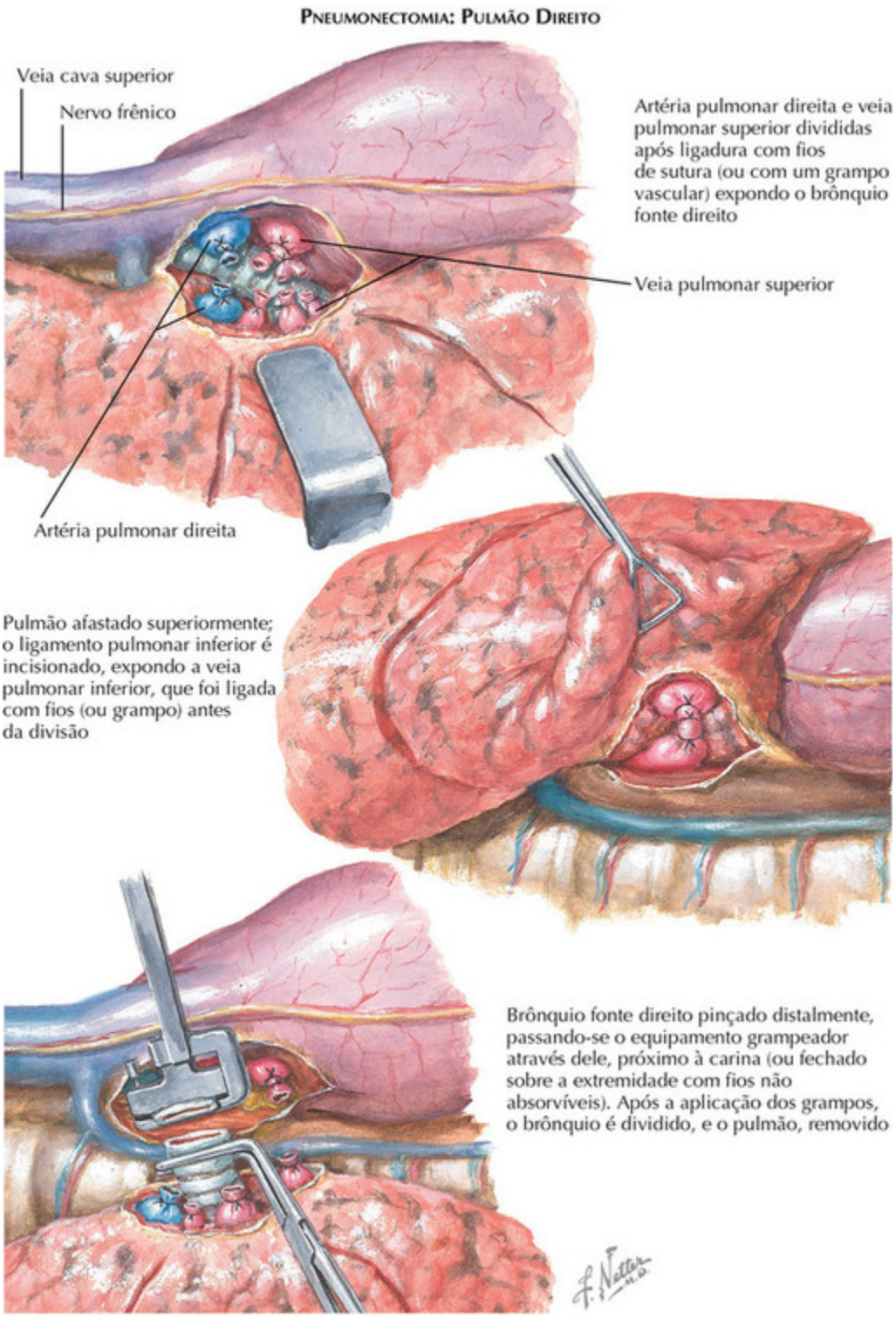


FIGURA 5-30

O hilo é cuidadosamente estudado por exame físico e palpação, a fim de se avaliar a extensão do tumor para o mediastino – um sinal de doença

avançada que não é ressecável. O pericárdio não deve ser aberto para completar esta avaliação, exceto em casos raros. O mediastino superior é explorado de modo semelhante, através de uma incisão pela pleura parietal dorsal à veia cava superior. Linfonodos suspeitos podem ser removidos e submetidos a corte e exame por congelamento e, apesar de os linfonodos dessa área poderem ser removidos com o pulmão, a presença de uma extensa disseminação pelos linfáticos mediastinais traz um prognóstico ruim e pode influenciar a decisão do cirurgião em prosseguir ou não com a pneumonectomia.

Depois de determinar se a lesão é ressecável para cura, a dissecação hilar é iniciada. Em geral, primeiro a artéria é dividida, seguida pela veia, depois o brônquio, embora possa haver exceções. Primeiro o pulmão é afastado posterior e inferiormente, e a artéria pulmonar principal direita é exposta por trás e abaixo da veia cava superior. A divisão da tributária mais superior da veia pulmonar superior direita pode facilitar a exposição. A bainha perivascular é penetrada e a artéria é liberada com dissecação anatômica e não anatômica utilizando-se uma pinça em ângulo reto ou uma pinça Semb. Em seguida, a artéria é dividida entre as ligaduras ou com um grampeador vascular, deixando um coto proximal longo.

De forma similar, a veia pulmonar superior é liberada e dividida, expondo a face anterior do brônquio fonte direito. A divisão de uma ou de todas as estruturas hilares críticas pode ser realizada com suturas ou com equipamentos de grampeamento mecânico.

Em seguida, o pulmão é afastado superior e anteriormente, a fim de expor a veia pulmonar inferior ao longo da margem superior do ligamento pulmonar inferior. Esse vaso também é exposto dentro de sua bainha vascular por uma extensão adequada, e dividido, deixando um longo coto proximal, porque o deslizamento da sutura poderia causar um sangramento catastrófico.

O brônquio principal direito é limpo e pinçado depois de os linfonodos e o tecido areolar serem afastados distalmente na direção do espécime. O brônquio é exposto até o nível da carina e, então, um grampeador é colocado através dele, imediatamente abaixo de sua origem. Após o disparo do grampeador, o brônquio é amputado distalmente à linha de fechamento do grampo, e o pulmão é removido do tórax. A seguir, o coto brônquico é testado em solução salina em busca de escapes de ar depois que o

anestesista aplica pressão positiva nas vias aéreas (20-25cm H_2O) via tubo endotraqueal. O coto deve ser reforçado com tecido vascularizado como pericárdio, músculo intercostal ou pleura parietal. Após a cirurgia, o hemitórax pode ser drenado por um período breve (em geral, 24 horas) e depois o espaço é liberado para ser preenchido por líquido. O monitoramento do nível de líquido por radiografias de tórax é importante quando há preocupação com eventuais fístulas broncopleurais, pois o nível pode diminuir nos casos em que uma fístula se desenvolve.

Cirurgia toracoscópica assistida por vídeo

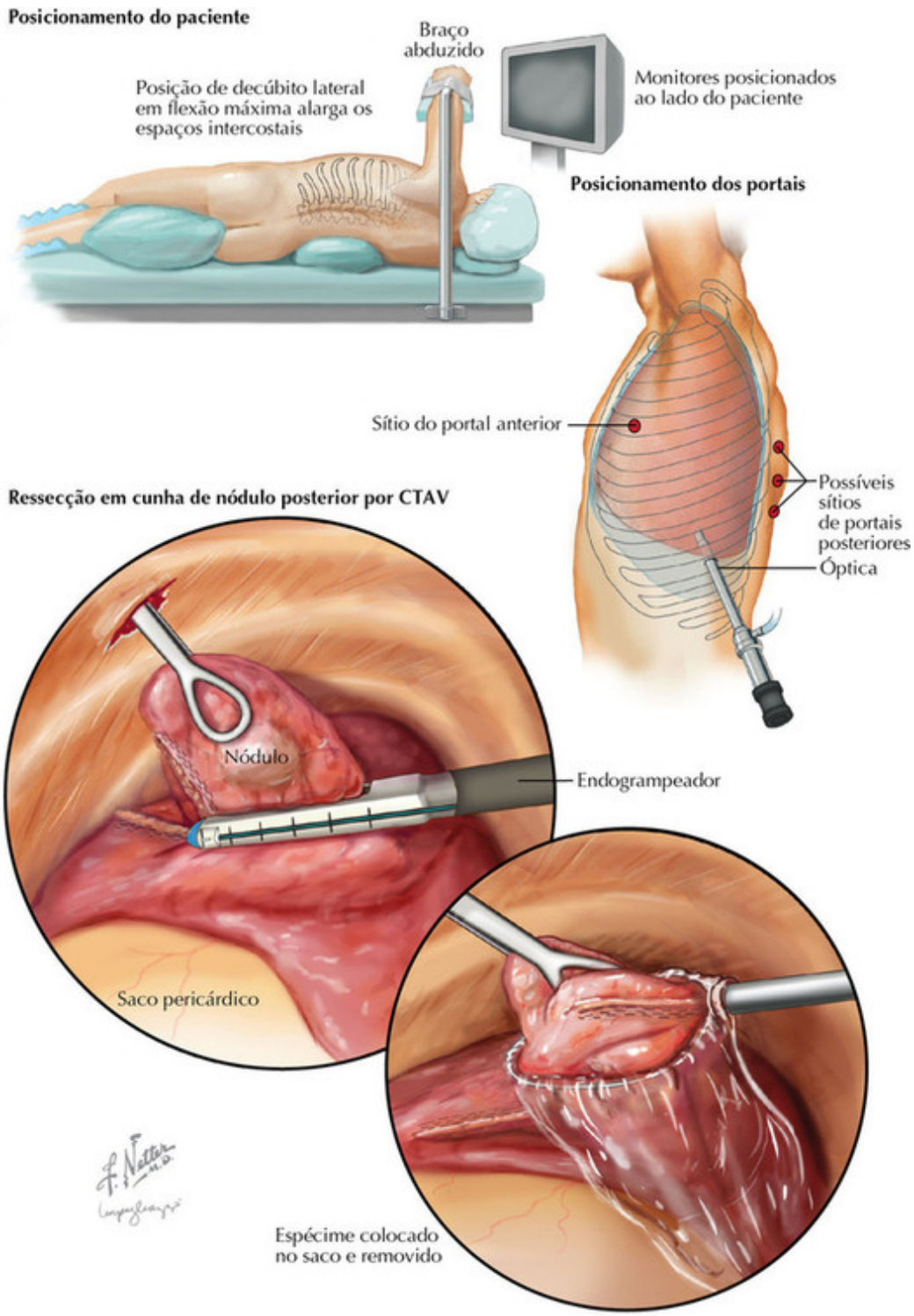


FIGURA 5-31

A cirurgia toracoscópica assistida por vídeo (CTAV) se tornou uma ferramenta comum para os cirurgiões torácicos. A CTAV é útil para

avaliação e tratamento de pacientes com doença pleural, neoplasias ou doenças benignas e malignas do parênquima pulmonar, massas mediastinais ou adenopatia e patologias esofágicas, bem como para a ressecção de tumores neurogênicos do mediastino posterior, ou condições que respondem a uma simpatectomia. Uma cirurgia CTAV é definida pelo uso de um ou mais portais, bem como pela demonstração em vídeo do hemitórax envolvido em monitores da sala de cirurgia, não envolvendo o afastamento de costelas. A maioria dos instrumentos padrão de cirurgia torácica foi modificada para a cirurgia toracoscópica.

A preparação para uma cirurgia toracoscópica é similar àquela efetuada para a toracotomia, em virtude da possibilidade de conversão para uma abordagem cirúrgica aberta, caso seja necessário. Os motivos para a conversão incluem hemorragia, adesões extensas, incapacidade de localizar a lesão, uma ressecção mais extensa do que o planejado e incapacidade de dar seguimento, com segurança, ao procedimento. A profilaxia contra tromboses venosas profundas com uso de equipamentos de compressão sequencial e heparina subcutânea é o procedimento padrão. O paciente é colocado em decúbito lateral, com flexão máxima. Utiliza-se, então, um tubo endotraqueal de duplo lúmen, ou um bloqueador do brônquio fonte, para fornecer ventilação a um único pulmão e permitir que o pulmão dentro do hemitórax operado fique totalmente atelectásico; a insuflação não é rotineiramente utilizada.

Os portais de cirurgia torácica (toracoportais) são mais curtos e mais rombos do que os portais laparoscópicos, além de não serem herméticos. O uso de um anestésico local de longa atuação (p. ex., bupivacaína) nos sítios dos portais resulta em menor dor pós-operatória. Um videoscópio angulado em 30 graus com rotação de 5 ou 10mm é o padrão, com os monitores posicionados ao lado da mesa de cirurgia, no nível da cabeça ou da pelve do paciente, dependendo da localização da lesão-alvo dentro do hemitórax. Um videoscópio angulado permite a visualização superior do espaço pleural, dos vasos pulmonares centrais e dos brônquios, sem interferir em outras instrumentações endoscópicas. Toracoscópios flexíveis permitem ainda melhor visualização e estão tornando-se mais comuns.

É essencial que os toracoportais sejam triangulados em relação à lesão operatória a ser tratada. Os portais devem estar voltados para a lesão em um

arco de aproximadamente 180 graus, afastados, a fim de impedir eventual congestionamento de instrumentos.

A abordagem toracoscópica para a ressecção de um lobo pulmonar é similar à abordagem aberta. As estruturas hilares são dissecadas individualmente e os vasos e brônquios são isolados e controlados. Essas estruturas podem ser divididas com o uso de grampeadores endomecânicos com alturas variáveis do grampo, que vão de 2mm a 4,5mm, dependendo da espessura do tecido (vaso pulmonar, parênquima pulmonar ou brônquio).

A pleurodese mecânica pode ser realizada por via videoscópica para o tratamento de pneumotóraces recorrentes ou persistentes pelo uso de um objeto áspero (tela de Marlex, gaze áspera, ponta do eletrocautério). O material áspero montado em uma pinça permite a abrasão mecânica de toda a superfície da pleura parietal, a fim de criar amplas áreas de aderência pleural. É preciso tomar cuidado no ápice, pois os vasos subclávios e o gânglio estrelado têm localização superficial. A pleura sobre o pericárdio e o diafragma é evitada no processo.

A localização de uma lesão parenquimatosa por toracoscopia pode ser mais difícil do que através de uma incisão aberta. Métodos para melhorar a localização foram descritos. Em geral, as lesões subpleurais são mais visíveis no pulmão totalmente atelectásico. Uma pinça pulmonar, ou pinça toracoscópica em anel, pode ser suavemente passada através do pulmão para “palpar” a lesão. A localização pré-operatória com agulha guiada por tomografia computadorizada também é útil. A incisão também pode ser dilatada para palpação digital direta. Os espaços intercostais anteriores são mais amplos do que os espaços posteriores, de modo que a palpação geralmente é mais fácil na incisão anterior.

Ao término da cirurgia, um dreno torácico padrão (ou drenos torácicos) é colocado endoscopicamente, em geral utilizando-se o portal mais inferoanterior, e posicionado apicalmente para ar e posteriormente para a drenagem pendente.

Drenos de aspiração fechados menores e mais suaves (p. ex., drenos de Blake ou Jackson-Pratt) também podem ser utilizados. O pulmão pode ser reexpandido e checado para escapes de ar sob visualização toracoscópica. Na ausência de evidências de escape de ar ou sangramento excessivo, se a radiografia torácica pós-operatória estiver dentro da expectativa, a aspiração é suspensa e os tubos são liberados para drenar por gravidade em uma

unidade de drenagem fechada em selo d’água. Se o procedimento continua sem intercorrências, os tubos são removidos no primeiro dia de pós-operatório.

Cirurgia de redução do volume pulmonar

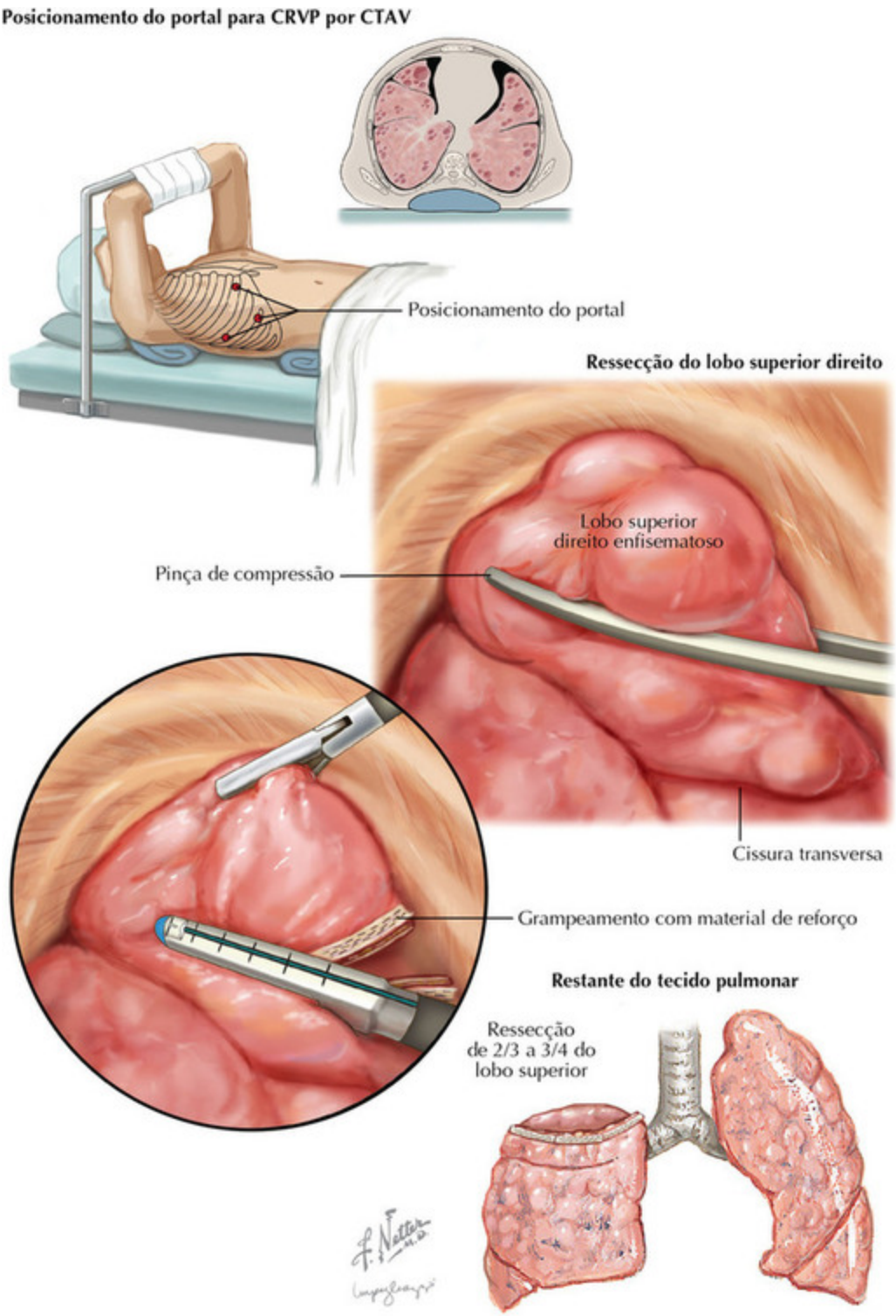


FIGURA 5-32

O objetivo da cirurgia de redução do volume pulmonar (CRVP) é o tratamento paliativo para alívio seguro da dispneia em pacientes com

enfisema. A CRVP bem-sucedida demanda atenção aos mínimos detalhes na seleção do paciente, preparação pré-operatória, técnica anestésica e cirúrgica intraoperatória, além dos cuidados pós-operatórios multidisciplinares. Experiência e comunicação efetiva entre os profissionais de pneumologia, cirurgia torácica, anestesia torácica, serviços de manejo da dor, medicina de cuidados críticos, terapia respiratória e reabilitação são componentes vitais para qualquer programa de CRVP. Em centros avançados, abordagens bilaterais geram quase duas vezes mais o benefício fisiológico da CRVP unilateral sem afetar adversamente a morbidade cirúrgica e a mortalidade. A prática atual favorece a ressecção bilateral com o uso de grampos sobre a plicatura ou ablação a laser para obter uma redução do volume pulmonar.

A CRVP bilateral é realizada através de uma esternotomia mediana ou por meio da cirurgia toracoscópica assistida por vídeo bilateral (CTAV). Em ambas as abordagens, a CRVP envolve a ressecção de aproximadamente dois terços do lobo superior hiperinsuflado com o uso de uma série de linhas de grampeamentos interseccionadas. Quando realizada através de uma esternotomia, a ressecção progride a partir de uma orientação anteromedial e é completada posterior e lateralmente próximo à ponta do segmento superior do lobo inferior. Durante a CRVP CTAV, a ressecção começa lateralmente e termina medialmente, em contato com o mediastino. Um material de reforço derivado de pericárdio bovino ou politetrafluoretileno expandido comumente é utilizado para reforçar as linhas de grampos e reduzir a incidência de escape prolongado de ar após o procedimento.

A National Emphysema, Treatment Trial (NETT) foi uma pesquisa multicêntrica, randomizada e controlada que comparou a CRVP com terapia médica máxima em pacientes que tinham enfisema severo. A NETT incluiu pacientes com várias morfologias de enfisemas e definiu melhor quem se beneficia e quem não se beneficia da CRVP. Pacientes com um volume expiratório forçado extremamente baixo no primeiro segundo (FEV_1) e com um padrão difuso de enfisema ou um DL_{CO} (capacidade de difusão do monóxido de carbono) menos de 20% do previsto apresentaram mortalidade excessiva após a CRVP, assim como os pacientes com enfisema não localizado no lobo superior e capacidade preservada para o exercício. De

modo inverso, pacientes que não se enquadram nesses grupos de alto risco que são submetidos à CRVP apresentam um risco de mortalidade que não é diferente do risco da continuação da terapia clínica, apresentando, contudo, melhora na capacidade de se exercitar e, na maioria dos casos, melhora constante na qualidade de vida relacionada com a saúde. Além disso, os pacientes com enfisema predominante no lobo superior e baixa capacidade basal para a prática de exercícios têm uma vantagem relacionada com a sobrevivência após a CRVP quando comparados a pacientes que continuam com a terapia clínica isolada. Essa é a única intervenção para o enfisema desde o advento do oxigênio suplementar portátil, que trouxe benefícios para a sobrevivência.

O exame dos resultados da NETT em relação à abordagem para CRVP demonstra um tempo cirúrgico para a esternotomia mediada 20 minutos menor do que o tempo para CTAV, mas sem diferenças relacionadas com o escape de ar, dias em respirador ou mortalidade cirúrgica. Os pacientes submetidos à CRVP CTAV permanecem menos tempo em unidades de tratamento intensivo e ficam, em média, menos 1 a 2 dias internados no hospital. Noventa dias após a cirurgia, mais pacientes CTAV estavam em casa sem depender de cuidados adicionais de enfermagem. Os resultados funcionais da CRVP em termos de capacidade para o exercício, VEF_1, distância percorrida a pé após 6 minutos e qualidade de vida relacionada especificamente com a respiração não foram diferentes entre o grupo da CTAV e o grupo da esternotomia mediana. O gasto total tanto para a hospitalização como para os seis primeiros meses de cuidados após a CRVP favoreceu a abordagem CTAV. Na média, os pacientes CRVP gastaram US$ 10 mil a menos em relação aos pacientes submetidos a CRVP por esternotomia mediana. Com base nessas experiências, parece que a CRVP é segura, reprodutiva e efetiva, seja por esternotomia mediana ou CTAV. O índice de complicação é baixo e similar para ambas as abordagens cirúrgicas. Além disso, os resultados funcionais e a duração de acompanhamento, entre 3 e 5 anos, também são semelhantes entre as duas abordagens. Entretanto, parece que, apenas com base nos dados randomizados disponíveis, a CTAV possibilita uma recuperação mais rápida, com um custo mais baixo do que a esternotomia mediana para a CRVP bilateral.

Transplante de pulmão

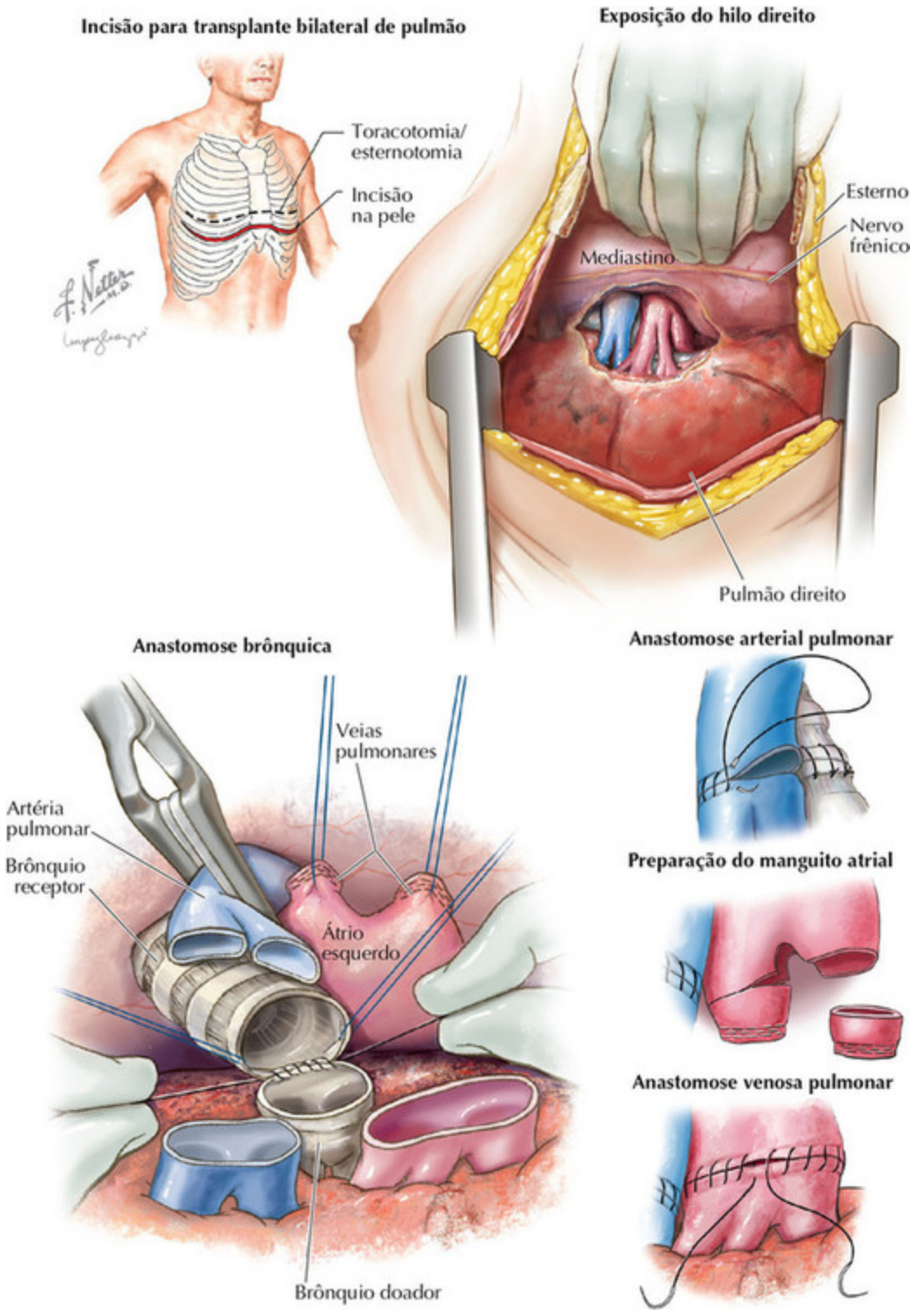


FIGURA 5-33

O transplante de pulmão foi tentado pela primeira vez na década de 1960, mas se obteve pouco êxito até o início da década de 1980, quando drogas

imunossupressoras mais efetivas (ciclosporina) foram disponibilizadas e melhores técnicas cirúrgicas foram introduzidas. O número anual dos procedimentos de transplante pulmonar aumentou de menos de 100 por ano na década de 1980 para mais de 2.700 transplantes registrados em 150 centros de transplante em todo o mundo em 2007. Atualmente, o transplante de pulmão é uma terapia aceita para todas as formas de doença pulmonar avançada.

As indicações mais comuns para a realização de transplante são as doenças e condições que produzem incapacidade extrema, que não respondem à terapia médica e que são responsáveis por uma expectativa limitada de vida. À exceção de um pequeno número de casos de sarcoidose e linfangioleiomiomatose, a doença pulmonar original não recorre após o transplante pulmonar. O enfisema é responsável pela metade de todos os transplantes pulmonares realizados a cada ano, e a fibrose pulmonar e a fibrose cística (FC) respondem, anualmente, cada uma, por 15% dos casos. A seleção e as listagens de candidatos são determinadas por conjuntos distintos de diretrizes específicas para essas doenças. Da mesma forma, vários critérios padronizados para a seleção dos doadores (idade, adequação de tamanho, história de uso de tabaco etc.) devem ser atingidos na determinação do doador.

Atualmente, realizam-se quatro tipos de procedimentos de transplante de pulmão. O transplante pulmonar unilateral é realizado através de uma incisão de toracotomia posterolateral e requer três anastomoses: do brônquio fonte, da artéria e das veias pulmonares ou átrio esquerdo. O pulmão contralateral não é removido, de modo que o transplante pulmonar unilateral não é realizado em pacientes com pulmões infectados bilateralmente (pacientes com FC ou bronquiectasia). O *bypass* cardiopulmonar é necessário se houver hipertensão pulmonar associada. Mais da metade dos transplantes pulmonares unilaterais é realizada para o tratamento do enfisema, e 30% são realizados para doenças pulmonares fibróticas, incluindo a sarcoidose.

Inicialmente, o transplante pulmonar bilateral foi realizado como um procedimento em bloco com uma anastomose traqueal distal, mas atualmente é realizado de modo sequencial, equivalente, sob o aspecto funcional, a dois transplantes pulmonares unilaterais realizados em um único tempo cirúrgico, mais comumente através de uma incisão de

esternotomia transversa (“garra”). Esse procedimento requer seis anastomoses: ambos os brônquios fontes, ambas as artérias pulmonares e os dois grupos de veias pulmonares. Trata-se do procedimento eleito para pacientes com pulmões infectados bilateralmente (FC ou bronquiectasia) e também é realizado em certos pacientes com enfisema, hipertensão pulmonar primária e outras doenças, especialmente na presença de hipertensão pulmonar secundária. Nesses casos, há maior probabilidade de o *bypass* cardiopulmonar ser necessário. Na última década, tendeu-se a favorecer os transplantes bilaterais para quase todas as indicações. Essa tendência foi direcionada por uma sobrevivência tardia estatisticamente superior. Os dados de 2007 demonstravam que a meia-vida esperada de um receptor de transplante unilateral era de 4,6 anos; um receptor de transplante bilateral de pulmão pode esperar uma meia-vida de 6,6 anos.

Inicialmente, o transplante coração-pulmão era o tipo mais comum de procedimento de transplante pulmonar, mas hoje é realizado de modo infrequente (em 2007, havia aproximadamente 75 casos nos Estados Unidos). É um procedimento em bloco com anastomoses em átrio direito e nas traqueias distais. É realizado em pacientes com doença pulmonar avançada e doença cardíaca irreparável coexistente geralmente associadas a hipertensão pulmonar fixa, como nos pacientes que têm síndrome de Eisenmenger.

O procedimento de transplante pulmonar mais recente é o transplante lobar de doador vivo. Esse procedimento envolve a remoção de um lobo inferior de dois doadores vivos, com o implante de um em cada hemitórax do receptor de modo semelhante ao do transplante pulmonar unitário sequencial bilateral.

As eventuais complicações do transplante pulmonar incluem isquemia das vias aéreas, deiscência e estenose. Podem ocorrer três tipos de rejeição do enxerto: disfunção primária do enxerto causada por lesão pulmonar aguda secundária à isquemia ou à reperfusão; rejeição celular aguda, que se manifesta por infiltração perivascular e intersticial linfocítica; e rejeição crônica, observada histologicamente como uma bronquiolite obliterativa. A infecção também é uma complicação comum, causada não somente pela imunossupressão necessária, mas também pela perda do reflexo da tosse como resultado da denervação dos pulmões transplantados.

Observam-se patógenos bacterianos, virais e fúngicos, com citomegalovírus (CMV), herpesvírus humano, espécie *Aspergillus* e espécie *Candida*. A fim de reduzir a incidência de infecção, usa-se profilaxia contra *Pneumocystis jiroveci*, CMV e organismos fúngicos.

A imunossupressão é a chave para a sobrevivência prolongada de pacientes transplantados, mas carrega os riscos de uma infecção elevada, especialmente com organismos oportunistas; maior risco de malignidade, incluindo distúrbios linfoproliferativos pós-transplante; e toxicidade por drogas, especialmente a nefrotoxicidade. Regimes de indução comuns utilizam OKT3 ou globulina antitimócito para reduzir precisamente os linfócitos circulantes. Em geral, a terapia de manutenção envolve um agente antiprolifertivo (inibidor da calcineurina), como ciclosporina A ou tacrolimus (FK506); um antimetabólito, como o micofenolato mofetil ou azatioprine; e um corticosteroide.

OceanofPDF.com

Leituras sugeridas

Seção 1: Anatomia e Embriologia

Abman, S. H. Recent advances in the pathobiology and treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Neonatology*. 2007; 91:283–290.

Adriaensen, D., Brouns, I., Pintelon, I., et al. Evidence for a role of neuroepithelial bodies as complex airway sensors: comparison with smooth muscle-associated airway receptors. *J Appl Physiol*. 2006; 101:960–970.

Adriaensen, D., Scheuermann, D. W. Neuroendocrine cells and nerves of the lung. *Anat Rec*. 1993; 236:70–85. [discussion 85-76].

Akbari, O., Stock, P., Dekruyff, R. H., Umetsu, D. T. Mucosal tolerance and immunity: Regulating the development of allergic disease and asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2003; 130:108–118.

Andreeva, A. V., Kutuzov, M. A., Voyno-Yasenetskaya, T. A. Regulation of surfactant secretion in alveolar type II cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2007; 293:L259–L271.

Arey, L. B. *Developmental Anatomy*, 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1965.

Avery, M. E., Fletcher, B. D. *The Lung and Its Disorders in the Newborn Infant*, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1974.

Burri, P. H. Lung development and pulmonary angiogenesis. In: Gaultier C., Bourbon J., Post M., eds. *Lung Disease*. New York: Oxford University Press; 1999:122–151.

Cowan, M. J., Gladwin, M. T., Shelhamer, J. H. Disorders of ciliary motility. *Am J Med Sci*. 2001; 321:3–10.

Crelin, E. S. *Anatomy of the Newborn; An Atlas*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1969.

Crelin, E. S. *Functional Anatomy of the Newborn*. New Haven, CT: Yale University Press; 1973.

Crystal, R. G., Randell, S. H., Engelhardt, J. F., et al. Airway epithelial cells: current concepts and challenges. *Proc Am Thorac Soc*. 2008; 5:772–777.

Foot, N. J., Orgeig, S., Daniels, C. B. The evolution of a physiological system: The pulmonary surfactant system in diving mammals. *Respir Physiol Neurobiol*. 2006; 154:118–138.

Godfrey, S. Growth and development of the respiratory system. Functional development. In: Davis A., Dobbing J., eds. *Scientific Foundations of Paediatrics*. Philadelphia: WB Saunders, 1974.

Guyton, A. C. *Textbook of Medical Physiology*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1971.

Hamilton, W. J., Boyd, J. D., Mossman, H. W. *Human Embryology*, 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1964.

Herzog, E. L., Brody, A. R., Colby, T. V., et al. Knowns and unknowns of the alveolus. *Proc Am Thorac Soc*. 2008; 5:778–782.

Holt, P. G., Strickland, D. H., Wikstrom, M. E., Jahnsen, F. L. Regulation of immunological homeostasis in the respiratory tract. *Nat Rev Immunol*. 2008; 8:142–152.

Hyman, L. H. *Comparative Vertebrate Anatomy*, 2nd ed. Chicago: University of Chicago Press; 1946.

Jeffery, P. K., Li, D. Airway mucosa: Secretory cells, mucus and mucin genes. *Eur Respir J*. 1997; 10:1655–1662.

Lambrecht, B. N., Hammad, H. Biology of lung dendritic cells at the origin of asthma. *Immunity*. 2009; 31:412–424.

Maeda, Y., Cave, V., Whitsett, J. A. Transcriptional control of lung morphogenesis. *Physiol Rev*. 2007; 87:219–244.

Mountain, C. F., Dresler, C. M. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest*. 1997; 111:1718–1723.

Patten, B. M. *Human Embryology*, 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 1968.

Reid, L., Meyrick, B., Antony, V. B., et al. The mysterious pulmonary brush cell: A cell in search of a function. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172:136–139.

Schnitzer, J. E. Caveolae: From basic trafficking mechanisms to targeting transcytosis for tissue-specific drug and gene delivery in vivo. *Adv Drug Deliv Rev*. 2001; 49:265–280.

Stan, R. V. Structure of caveolae. *Biochim Biophys Acta*. 2005; 1746:334–348.

Stenmark, K. R., Abman, S. H. Lung vascular development: Implications for the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Annu Rev Physiol*. 2005; 67:623–661.

Standring S., ed. Gray's Anatomy, 40th ed., Philadelphia: Elsevier, 2008.

Weinbaum, S., Tarbell, J. M., Damiano, E. R. The structure and function of the endothelial glycocalyx layer. *Annu Rev Biomed Engl*. 2007; 9:121–167.

Whitsett, J. A. Genetic disorders of surfactant homeostasis. *Paediatr Respir Rev Suppl*. 2007; 1:S240–S242.

Seção 2: Fisiologia

Barnes, P. J. Histamine and serotonin. *Pulm Pharmacol Ther*. 2001; 14:329–339.

Black, L. F., Hyatt, R. E. Maximal respiratory pressures: Normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis*. 1969; 99:696–702.

Bowler, R. P., Barnes, P. J., Crapo, J. D. The role of oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *J COPD*. 2004; 2:255–277.

Carey, R. M., Siragy, H. M. Newly recognized components of the renin-angiotensin system: Potential roles in cardiovascular and renal regulation. *Endocr Rev*. 2003; 24:261–271.

Ciencewicki, J., Trivedi, S., Kleeberger, S. R. Oxidants and the pathogenesis of lung diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122:456–468.

Cooper, C. B. The connection between chronic obstructive pulmonary disease symptoms and hyperflation and its impact on exercise and function. *Am J Med*. 2006; 119(suppl):S21–S31.

DuBois, A. B., Botelho, S. Y., Bedell, G. N., et al. A rapid plethysmographic method for measuring thoracic gas volume: A comparison with nitrogen was about method for measuring functional residual capacity in normal subjects. *J Clin Invest*. 1956; 35:322–326.

DuBois, A. B., Botelho, S. Y., Comroe, J. H., Jr. A new method for measuring airway resistance in man using a body plethysmograph: Values in normal subjects in patients with respiratory disease. *J Clin Invest*. 1956; 35:327–355.

Filley, G. F., MacIntosh, D. J., Wright, G. W. Carbon monoxide uptake and pulmonary diffusing capacity in normal subjects at rest and during exercise. *J Clin Invest*. 1954; 33:530–539.

Finch, C. A., Lenfant, C. Oxygen transport in man. *N Engl J Med*. 1972; 286:407–415.

Fyhrquist, F., Saijonmaa, O. Renin-angiotensin system revisited. *J Intern Med*. 2008; 264:224–236.

Gibson, G. J., Pride, N. B. Lung distensibility The static pressurevolume curve of the lungs and its use in clinical assessment. *Br J Dis Chest*. 1976; 70:143–184.

Gillis, C. N., Pitt, B. R. The fate of circulating amines within the pulmonary circulation. *Annu Rev Physiol*. 1982; 44:269–281.

Hyatt, R. E., Black, L. F. The flow-volume curve: A current perspective. *Am Rev Respir Dis*. 1973; 107:191–199.

Hyatt, R. E., Flath, R. E. Relationship of airflow to pressure during maximal respiratory effort in man. *J Appl Physiol*. 1966; 21:477–482.

Khoo, M. C. Determinants of ventilatory instability and variability. *Respir Physiol*. 2000; 122(2–3):167–182.

Longobardo, G., Evangelisti, C. J., Cherniack, N. S. Effects of neural drives on breathing in the awake state in humans. *Respir Physiol*. 2002; 129(3):317–333.

MacIntyre, N., Crapo, R. O., Viegi, G., et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2005; 26:720–735.

Macklem, P. T., Mead, J. Resistance of central and peripheral airways measured by a retrograde catheter. *J Appl Physiol*. 1967; 22:395–401.

Marshall, R. P. The pulmonary renin-angiotensin system. *Curr Pharm Des*. 2003; 9:715–722.

Mead, J., Turner, J. M., Macklem, P. T., et al. Significance of the relationship between lung recoil and maximum expiratory flow. *J Appl Physiol*. 1967; 22:95–108.

Milic-Emili, J., Henderson, J. A., Dolovich, M. B., et al. Regional distribution of inspired gas in the lung. *J Appl Physiol*. 1966; 21:749–759.

Milic-Emili, J., Mead, J., Turner, J. M., et al. Improved technique for estimating pleural pressure from esophageal balloons. *J Appl Physiol*. 1964; 19:207–211.

Miller, M. R., Hankinson, J., Brusasco, V., et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir*. 2005; J26:319–338.

Nopmaneejumruslers, C., Kaneko, Y., Hajek, V., et al. Cheyne-Stokes respiration in stroke: Relationship to hypocapnia and occult cardiac dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171(9):1048–1052.

Oglivie, C. M., Forster, R. E., Blakemore, W. S., et al. A standardized breath holding technique for the clinical measurement of the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. *J Clin Invest*. 1957; 36:1–17.

Pride, N. B., Permutt, S., Riley, R. L., et al. Determinants of maximum expiratory flow from the lungs. *J Appl Physiol*. 1967; 23:646–662.

Pride, N. B. The assessment of airfl ow obstruction. Role of measurements of airways resistance and of tests of forced expiration. *Br J Dis Chest*. 1971; 65:135–169.

Rahman, I., Adcock, I. M. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD. *Eur Respir J*. 2006; 28:219–242.

Rahn, H., Fenn, W. O. Graphical analysis of the respiratory gas exchange: The O2-CO2 diagram. *Am Physiol Soc*. 1955.

Riley, R. L. Cournand A: “Ideal” alveolar air and the analysis of ventilation-perfusion relationships in the lung. *J Appl Physiol*. 1949; 1:825–847.

Rodman, J. R., Haverkamp, H. C., Gordon, S. M., Dempsey, J. A. Cardiovascular and respiratory system responses and limitations to exercise. In: Weisman I.M., Zeballos R.G., eds. *Progress in Respiratory Research: Clinical Exercise Testing*. Basel: Karger; 2002:1–17.

Roughton, F. J., Forster, R. E. Relative importance of diffusion and chemical reaction rate in determining rate of exchange of gases in the human lung with special reference to true diffusing capacity of pulmonary membrane and volume of blood in the lung capillaries. *J Appl Physiol*. 1957; 11:290–302.

Sippel, R. S., Chen, H. Carcinoid tumors. *Surg Oncol Clin North Am*. 2006; 15:463–478.

Smith, T. G., Robbins, P. A., Ratcliffe, P. J. The human side of hypoxiainducible factor. *Br J Haematol*. 2008; 141:325–334.

Song, G., Poon, C. S. Functional and structural models of pontine modulation of mechanoreceptor and chemoreceptor reflexes. *Respir Physiol Neurobiol*. 2004; 143(2–3):281–292.

Stubbs, S. E., Hyatt, R. E. Effect of increased lung recoil pressure on maximal expiratory fl ow in normal subjects. *J Appl Physiol*. 1972; 32:325–331.

Treppo, S., Mijailovich, S. M., Venegas, J. G. Contributions of pulmonary perfusion and ventilation to heterogeneity in V(A)/Q measured by PET. *J Appl Physiol*. 1997; 82:1163–1176.

Turner, J. M., Mead, J., Wohl, M. E. Elasticity of human lungs in relation to age. *J Appl Physiol*. 1968; 25:664–671.

Ward, M. P., Milledge, J. S., West, J. B. *High Altitude Medicine and Physiology*, 2nd ed. London: Chapman and Hall; 1995.

West, J. B., Dollery, C. T., Naimark, A. Distribution of blood flow in isolated lung: relation to vascular and alveolar pressures. *J Appl Physiol*. 1964; 19:713–724.

Woolcock, A. J., Vincent, N. J., Macklem, P. T. Frequency dependence of compliance as a test for obstruction in the small airways. *J Clin Invest*. 1969; 48:1097–1106.

Seção 3: Procedimentos Diagnósticos

American Thoracic Society. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing—1999. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161:309–329.

American Thoracic Society/American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care*. 2003; 167:211–277.

ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide, 2005. Am J Respir Crit Care Med 171(8):912-930, 2005.

Bhalla, M., McLoud, T. C. Pulmonary infections in the normal host. In: *Thoracic Radiology: The Requisites*. St. Louis: Mosby; 1998:122–130.

DeCamp, M. M., Jr., Sodha, N. R. *Applied Anatomy of the Chest Wall and Mediastinum, Mastery of Surgery*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins; 2007. [pp 556-570].

Dweik, R. A., Amann, A., Exhaled breath analysis: The new frontier in medical testing. *J Breath Res*. 2008;(3):300–301.

Eberhardt, R., Anantham, D., Ernst, A., et al. Multimodality bronchoscopic diagnosis of peripheral lung lesions: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176:36–41.

Fishman AP, Macklem PT, Mead J, Geiger SR, eds: The respiratory system. In *Handbook of Physiology*, vol III, Bethesda, MD, 1986, American Physiological Society.

Grob, N. M., Dweik, R. A. Exhaled nitric oxide in asthma From diagnosis, to monitoring, to screening: Are we there yet? *Chest*. 2008; 133(4):837–839.

Hammoud, Z. T., Anderson, R. C., Meyers, B. F., et al. The current role of mediastinoscopy in the evaluation of thoracic disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999; 118:894–899.

Neoplasms of the lungs, airways, and pleura. In: Hansell D.M., Armstrong P., Lynch D.A., McAdams H.P., eds. *Imaging of Diseases of the Chest*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005:864–872.

Horvath, I., Hunt, J., Barnes, P. J., et al. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. *Eur Respir J*. 2005; 26(3):523–548.

Kazerooni, E. A. High-resolution CT of the lungs. *AJR Am J Roentgenol*. 2001; 177:501–519.

Kharitonov, S. A., Yates, D., Robbins, R. A., et al. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet*. 1994; 343(8890):133–135.

Klein, J. S., Braff, S. Imaging evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Clin Chest Med*. 2008; 29(1):15–38.

Lynch, D. A. Imaging of small airways disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med*. 2008; 29(1):165–180.

MacIntyre, N., Crapo, R. O., Viegi, G., et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2005; 26:720–735.

Marom, E. M., Goodman, P. C., McAdams, H. P. Diffuse abnormalities of the trachea and main bronchi. *AJR Am J Roentgenol*. 2001; 176:713–717.

Marom, E. M., Goodman, P. C., McAdams, H. P. Focal abnormalities of the trachea and main bronchi. *AJR Am J Roentgenol*. 2001; 176:707–711.

Miller, M. R., Hankinson, J., Brusasco, V., et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005; 26:319–338.

Muller, N. L. Imaging of the pleura. *Radiology*. 1993; 186:297–309.

Pellegrino, R., Viegi, G., Brusasco, V., et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005; 26:948–968.

Pistolesi, M., Miniati, M., Milne, E. N.C., et al. The chest roentgenogram in pulmonary edema. *Clin Chest Med*. 1985; 6:315–344.

Proto, A. V., Speckman, J. M. The left lateral radiograph of the chest 1. *Med Radiogr Photogr*. 1979; 55:30–74.

Proto, A. V., Speckman, J. M. The left lateral radiograph of the chest 2. *Med Radiogr Photogr*. 1980; 56:38–64.

Ravin, C. E., Chotas, H. G. Chest radiography. *Radiology*. 1997; 204:593–600.

Recommendations for standardized procedures for the on-line and off-line measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children—1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. Am J Respir Crit Care Med 160(6):2104-2117, 1999.

Ruppel, G. *Manual of Pulmonary Function Testing*, 9th ed. St. Louis: Mosby; 2009.

Schoepf, U. J., Costello, P. CT angiography for diagnosis of pulmonary embolism: State of the art. *Radiology*. 2004; 230:329–337.

Siracuse, J. J., DeCamp, M. M., Jr. Surgical mediastinal lymph node sampling for staging of non-small cell lung cancer. *Op Techniques in Thorac and Cardiovasc Surg*. 2009; 14(2):112–123.

Wanger, J., Clausen, J. L., Coates, A., et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. 2005; 26:511–522.

West, J. B. *Respiratory Physiology: The Essentials*, 8th ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 2008.

Yasufuku, K., Nakajima, T., Chiyo, M., et al. Endobronchial ultrasonography: Current status and future directions. *J Thorac Oncol*. 2007; 2:970–979.

Seção 4: Doenças e Patologia

Acevedo, F., Baudrand, R., Letelier, L. M., Gaete, P. Actinomycosis: A great pretender. Case reports of unusual presentations and a review of the literature [review]. *Int J Infect Dis*. 2008; 12(4):358–362.

Agarwal, R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest*. 2009; 135(3):805–826.

Albert R.K., Spiro S.G., Jett J.R., eds. Clinical Respiratory Medicine. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2008.

Alberts, W. M. Diagnosis and management of lung Cancer: ACCP guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007; 132(Suppl 3):1S–422S.

Allen, G. B., Parsons, P. E. Acute lung injury: Significance, treatment and outcomes. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2005; 18(2):209–215.

Allen, G. B., Parsons, P. E. Acute respiratory failure due to Acute respiratory distress syndrome and pulmonary edema. In Irwin R.S., Rippe J.M., eds.: *Intensive Care Medicine*, 6th ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

American Academy of Sleep, Medicine. *International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual*, 2nd ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005.

American Academy of Sleep, Medicine. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events*. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.

American Thoracic, Society. An official ATS/IDSA statement: Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175:367–416.

American Thoracic Society. Diagnosis and initial management of nonmalignant diseases related to asbestos. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170(6):691–715.

American Thoracic Society Guidelines. Targeted Tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161:S221–5247.

American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention, and Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167:603–662.

Antao, V. C., Pinheiro, G. A., Wassell, J. T. Asbestosis mortality in the USA: Facts and predictions. *Occup Environ Med*. 2009; 66(5):335–338.

Anthonisen, N. R., Connett, J. E., Kiley, J. P., et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV 1. The Lung Health Study. *JAMA*. 1994; 272:1497–1505.

Badesch, D. B., Abman, S. H., Simonneau, G., et al. Medical therapy guidelines for pulmonary arterial hypertension. Updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2007; 131:1917–1928.

Ballenger J.J., Snow J.B., eds. Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery, 15th ed., Baltimore: Williams & Wilkins, 1996.

Banks, D. E., Shi, R., McLarty, J., et al. American College of Chest Physicians consensus statement on the respiratory health effects of asbestos. Results of a Delphi study. *Chest*. 2009; 135(6):1619–1627.

Barnes, P. J. Chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med*. 2000; 343(4):269–280.

Barnes, P. J. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest*. 2008; 118:3546–3556.

Barroso, E., Hernandez, L., Gil, J., et al. Idiopathic organizing pneumonia: A relapsing disease 19 years of experience in a hospital setting. *Respiration*. 2007; 74:624–631.

Bartlett, J. G. Anaerobic bacterial infections of the lung and pleural space. *Clin Infect Dis*. 1993; 16(suppl):S248.

Bateman, E. D., Hurd, S. S., Barnes, P. J., et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J*. 2008; 31:143–178.

Baughman, R. P., Drent, M. Sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2008; 3:357–574.

Beccaria, M., Luisetti, M., Rodi, G., et al. Long-term durable benefit after whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J*. 2004; 23:526–531.

Beck, J. M., Rosen, M. J., Peavy, H. H. Pulmonary complications of HIV infection. Report of the Fourth NHLBI Workshop. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164:2120–2126.

Bernstein, S. M., Newell, J. D., Adamczyk, D., et al. How common are renal angiomyolipomas in patients with pulmonary lymphangioleiomyomatosis? *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 152:2138–2143.

Bjoraker, J. A., Ryu, J. H., Edwin, M. K., et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157:199–203.

Brown, K. K. Rheumatoid lung disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2007; 4(5):443–448.

Bulger, E. M., Edwards, T., Klotz, P., et al. Epidural analgesia improves outcome: After multiple rib fractures. *Surgery*. 2004; 136:426–430.

Buller, H. R., Agnelli, G., Hull, R. D., et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004; 126(Suppl 3):401S–428S.

Caminati, A., Harari, S. Smoking-related interstitial pneumonias and pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2006; 3:299–306.

Camus, P., Colby, T. The lung in inflammatory bowel disease. *Eur Respir J*. 2000; 15(1):5–10.

Camus, P., Piard, F., Ashcroft, T., et al. The lung in inflammatory bowel disease. *Medicine (Baltimore)*. 1993; 72(3):151–183.

Canuet, M., Kessler, R., Jeung, M. Y., et al. Correlation between highresolution computed tomography findings and lung function in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Respiration*. 2007; 74:640–646.

Capron, F., Ameille, J., Leclerc, P., et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis and Bourneville's tuberous sclerosis with pulmonary involvement: The same disease? *Cancer*. 1983; 52:851–855.

Carrington, C. B., Gaensler, E. A., Coutu, R. E., et al. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Engl J Med*. 1978; 298:801–809.

Castranova, V., Vallyathan, V. Silicosis and coal workers' pneumoconiosis. *Environ Health Perspect*. 2000; 108(Suppl 4):675–684.

Celli, B. R., MacNee, W. ATS/ERS Task Force: Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004; 23:932–946.

Cha, S. I., Fessler, M. B., Cool, C. D., et al. Lymphoid interstitial pneumonia: Clinical features, associations and prognosis. *Eur Respir J*. 2006; 28:364–369.

Chakinala, M. M., Trulock, E. P. Pneumonia in the solid organ transplant patient. *Clin Chest Med*. 2005; 26:113–121.

Chapman, S. W., Dismukes, W. E., Proia, L. A., et al. Infectious Diseases Society of America: Clinical practice guidelines for the management of blastomycosis: 2008 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008; 46(12):1801–1812.

Chastre, J., Fagon, J. Y. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165:867–903.

Chien, J. W., Martin, P. J., Gooley, T. A., et al. Airfl ow obstruction after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168(2):208–214.

Clark, J. G., Hansen, J. A., Hertz, M. I., et al. NHLBI workshop summary. Idiopathic pneumonia syndrome after bone marrow transplantation. *Am Rev Respir Dis*. 1993; 147(6 Pt 1):1601–1606.

Cohen, A. J., King, T. E., Jr., Downey, G. P. Rapidly progressive bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 149:1670–1675.

Cohen, A. T., Tapson, V. F., Bergmann, J. F., et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet*. 2008; 371:387–3894.

Cohen, M. M., Pollock-BarZiv, S., Johnson, S. R. Emerging clinical picture of lymphangioleiomyomatosis. *Thorax*. 2005; 60(10):875–879.

Collard, H. R., King, T. E., Jr., Bartelson, B. B., et al. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168:538–542.

Cook, D. J., Walter, S. D., Cook, R. J., et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients: Results from a multicenter prospective study on 996 patients. *Ann Intern Med*. 1998; 129:433–440.

Cordier, J. F. Cryptogenic organizing pneumonia. *Clin Chest Med*. 2004; 25(4):727–738. [vi-vii].

Craig, P. J., Wells, A. U., Doffman, S., et al. Desquamative interstitial pneumonia, respiratory bronchiolitis and their relationship to smoking. *Histopathology*. 2004; 45:275–282.

Crausman, R. S., Jennings, C. A., Mortenson, R. L., et al. Lymphangioleiomyomatosis: The pathophysiology of diminished exercise capacity. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 153(4 Pt1):1368–1376.

Crausman, R. S., Jennings, C. A., Tuder, R., et al. Pulmonary histiocytosis X: Pulmonary function and exercise pathophysiology. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 153:426–435.

Crausman, R. S., King, T. E., Jr. Primary pulmonary histiocytosis X. *UpToDate*. 2009.

Crausman, R. S., Lynch, D. A., Mortenson, R. L., et al. Quantitative computed tomography (QCT) predicts the severity of physiological dysfunction in patients with lymphangioleiomyomatosis (LAM). *Chest*. 1996; 109:131–137.

Daniil, Z. D., Gilchrist, F. C., Nicholson, A. G., et al. A histologic pattern of nonspecific interstitial pneumonia is associated with a better prognosis than usual interstitial pneumonia in patients with

cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160:899–905.

Daviskas, E., Anderson, S. D., Ebert, S., Young, I. H. Effect of increasing doses of mannitol on mucus clearance in patient with bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2008; 31:765–772.

De Roux, A., Marcos, M. A., Garcia, E., et al. Viral community-acquired pneumonia in nonimmunocompromised adults. *Chest*. 2004; 125:1343–1351.

Donnell, A. E. Bronchiectasis. *Chest*. 2008; 143:815–823.

Drumm, M. L., Konstan, M. W., Schluchter, M. D., et al. Gene Modifier Study Group. Genetic modifiers of lung disease in cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2005; 353(14):1443–1453.

Eder, W., Ege, M. J., von Mutius, E. The asthma epidemic. *N Engl J Med*. 2006; 355:2226–2235.

Eliasson, A. H., Phillips, Y. Y., Tenholder, M. F. Treatment of lymphangioleiomyomatosis: A meta-analysis. *Chest*. 1989; 196:1352–1355.

Expert Panel Report 3 (EPR-3). Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120(Suppl):S94–S138.

Fagan, K. A., Badesch, D. B. Pulmonary hypertension associated with connective tissue disease. In: Peacock A.J., Rubin L.J., eds. *Pulmonary Circulation*. London: Arnold Publishers; 2004:181–190.

Fang, W., Washington, L., Kumar, N. Imaging manifestations of blastomycosis: A pulmonary infection with potential dissemination [review]. *Radiographics*. 2007; 27(3):641–655.

Farr, B. M., Kaiser, D. L., Harrison, B. W., Connolly, C. K. Prediction of microbial aetiology at admission to hospital for pneumonia from presenting clinical features. *Thorax*. 1989; 44:1031–1035.

Farrell, P. M., Rosenstein, B. J., White, T. B., et al. Cystic Fibrosis Foundation: Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr*. 2008; 153(Suppl 2):S4–S14.

Fathi, M., Lundberg, I. E., Tornling, G. Pulmonary complications of polymyositis and dermatomyositis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007; 28(4):451–458.

Fedullo, P. F., Auger, W. R., Kerr, K. M., Rubin, L. J. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Eng J Med*. 2001; 345:1465–1472.

Feikin, D. R., Schuchat, A., Kolczak, M., et al. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance 1995-1997. *Am J Public Health*. 2000; 90:223–229.

Fishman A.P., Elias J.A., Fishman J.A. et al, eds. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, 4th ed., New York: McGraw-Hill, 2008.

Flagel, B. T., Luchette, F. A., Reed, R. L., et al. Half-a-dozen ribs: The breakpoint for mortality. *Surgery*. 2005; 138:717–725.

Flaherty, K. R., Mumford, J. A., Murray, A., et al. Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168:543–548.

Fletcher, C., Peto, R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J*. 1977; 1(6077):1645–1648.

Flume, P. A., O'Sullivan, B. P., Robinson, K. A., et al. Cystic Fibrosis Foundation: Pulmonary Therapies Committee: Cystic fibrosis pulmonary guidelines: Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176(10):957–969.

Fontenot, A. P., Amicosante, M. Metal-induced diffuse lung disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 2008; 29(6):662–669.

Froudarakis, M. E. Diagnostic work-up of pleural effusions. *Respiration*. 2008; 75:4–13.

Fujimura, N. Pathology and pathophysiology of pneumoconiosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2000; 6(2):140–144.

Garcia, V. F., Gotschall, C. S., Eichelberger, M. R., et al. Rib fractures in children: A marker of severe trauma. *J Trauma*. 1990; 30:695–700.

Geerts, W. H., Pineo, G. F., Heit, J. A., et al. Prevention of venous thromboembolism: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004; 126(Suppl 3):338S–400S.

Gibson, R. L., Burns, J. L., Ramsey, B. W. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168:918–951.

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2008 update*. Washington, DC: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2008.

Goldstraw, P., Crowley, J., Chansky, K., et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol*. 2007; 2:706–714.

Gomez-Caro, A., Ausin, P., Moradiellos, F. J., et al. Role of conservative medical management of tracheobronchial injuries. *J Trauma*. 2006; 61:1426–1435.

Gordon, T., Fine, J. M. Metal fume fever. *Occup Med*. 1993; 8(3):504–517.

Griffith, D. E., Akasamit, T., Brown-Elliott, B. A., et al. An official ATS/IDSA statement: Diagnosis, treatment and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175:367–416.

Grinblat, J., Mechlis, S., Lewitus, Z. Organizing pneumonia-like process. An unusual observation in steroid responsive cases with features of chronic interstitial pneumonia. *Chest*. 1981; 80:259–263.

Grosse, S. D., Boyle, C. A., Botkin, J. R., et al. CDC: Newborn screening for cystic fibrosis: evaluation of benefits and risks and recommendations for state newborn screening programs. *MMWR Recomm Rep*. 2004; 53(RR-13):1–36.

Hammoud, Z. T., Rose, A. S., Hage, C. A., et al. Surgical management of pulmonary and mediastinal sequelae of histoplasmosis: a challenging spectrum. *Ann Thorac Surg*. 2009; 88(2):399–403.

Hanak, V., Golbin, J. M., Ryu, J. H. Causes and presenting features in 85 consecutive patients with hypersensitivity pneumonitis. *Mayo Clin Proc*. 2007; 82(7):812–816.

Heyland, D. K., Cook, D. J., Griffith, L., et al. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. The Canadian Critical trials group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159:1249–1256.

Hills, M. W., Delprado, A., Deane, S., et al. Sternal fractures: Associated injuries and management. *J Trauma*. 1993; 35:55–60.

Hogg, J. C., Chu, F., Utokaparch, S., et al. The nature of small airways obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004; 350:2645–2653.

Holbert, J. M., Costello, P., Li, W., et al. CT features of pulmonary alveolar proteinosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2001; 176:1287–1294.

Holgate, S. T., Polosa, R. Treatment strategies for allergy and asthma. *Nat Rev Immunol*. 2008; 8:218–230.

Humbert, M., Sitbon, O., Simonneau, G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2004; 351:1425–1436.

Hunninghake, G., Zimmerman, M. B., Schwartz, D. A., et al. Utility of lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164:193–196.

Iannuzzi, M. C., Rybicki, B. A., Teirstein, A. S. Sarcoidosis. *N Engl J Med*. 2007; 357:2153–2165.

Inoue, Y., Trapnell, B. C., Tazawa, R., et al. for the Japanese Center of the Rare Lung Diseases: Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177:752–762.

Irwin, R. S., Madison, J. M. The diagnosis and treatment of cough. *N Engl J Med*. 2000; 343:1715–1721.

Irwin, R. S., Madison, J. M. Symptom research on chronic cough: a historical perspective. *Ann Intern Med*. 2001; 134(Part 2):809–814.

Irwin, R. S., Baumann, M. H., Bolser, D. C., et al. Diagnosis and management of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006; 129(Suppl1):1–292.

Izumi, T., Kitaichi, M., Nishimura, K., Nagai, S. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Clinical features and differential diagnosis. *Chest*. 1992; 102:715–719.

Jemal, A., Thun, M. J., Ries, L. A.G., et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2005, featuring trends in lung cancer, tobacco use and tobacco control. *J Nat Cancer Inst*. 2008; 100:1672–1694.

Johkoh, T., Muller, N. L., Pickford, H. A., et al. Lymphocytic interstitial pneumonia: Thin-section CT findings in 22 patients. *Radiology*. 1999; 212:567–572.

Kakkar, R., Berry, R. Positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea. *Chest*. 2007; 132(3):1057–1072.

Karbowniczek, M., Astrinidis, A., Balsara, B. R., et al. Recurrent lymphangiomyomatosis after transplantation: Genetic analyses reveal a metastatic mechanism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167(7):976–982.

Katzenstein, A. L.A., Fiorelli, R. F. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol*. 1994; 18:136–147.

Katzenstein, A. L.A., Myers, J. L. Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157:1301–1315.

Katzenstein, A. L.A., Myers, J. L., Mazur, M. T. Acute interstitial pneumonia. A clinicopathologic, ultrastructural, and cell kinetic study. *Am J Surg Pathol*. 1986; 10:256–267.

Katzenstein, A. L.A., Myers, J. L., Prophet, D. W., et al. Bronchiolitis obliterans and usual interstitial pneumonia. *Am J Surg Pathol*. 1986; 10:373–381.

Kearon, C., Kahn, S. R., Agnelli, G., et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest*. 2008; 133(suppl 6):454S–545S.

Khemiri, M., Ouederni, M., Khaldi, F., Barsaoui, S. Screening for celiac disease in idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Gastroenterologie Clinique et Biologique*. 2008; 32:745–748.

Kim, D. S., Collard, H. R., King, T. E. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc*. 2006; 3:285–292.

Kim, M. M., Blair, J. E., Carey, E. J., et al. Coccidioidal pneumonia, Phoenix, Arizona, USA, 2000–2004. *Emerg Infect Dis*. 2009; 15(3):397–401.

King, T. E., Jr., Safrin, S., Starko, K. M., et al. Analyses of Efficacy end points in a controlled trial of interferon-γ1b for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2005; 127:171–177.

King, T. E., Jr., Mortenson, R. L. Cryptogenic organizing pneumonia. The North American experience. *Chest*. 1992; 102(Suppl):8S–13S.

Kiper, N., Gocmen, A., Ozcelik, U., et al. Long-term clinical course of patients with idiopathic pulmonary hemosiderosis (1979-1994): Prolonged survival with low-dose corticosteroid therapy. *Pediatr Pulmonol*. 1999; 27:180–184.

Kitaichi, M., Nishimura, K., Itoh, H., Izumi, T. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: A report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 151(2 Pt 1):527–533.

Kollef, M. H., Schuster, D. P. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1995; 332:27–37.

Kotloff, R. M., Ahya, V. N., Crawford, S. W. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170(1):22–48.

Krowka, M. J., Dickson, E. R., Cortese, D. A. Hepatopulmonary syndrome. Clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest*. 1993; 104(2):515–521.

Kulich, M., Rosenfeld, M., Goss, C. H., Wilmott, R. Improved survival among young patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2003; 142(6):631–636.

Kulwiec, E. L., Lynch, D. A., Aguayo, S., et al. Imaging of pulmonary histiocytosis X. *RadioGraphic*. 1992; 12:515–526.

Lacronique, J., Roth, C., Battesti, J.-P., Basset, F., Chretien, J. Chest radiological features of pulmonary histiocytosis X: A report based on 50 adult cases. *Thorax*. 1982; 37:104–109.

Landercasper, J., Cogbill, T. H., Lindesmith, L. A., et al. Long-term disability after flail chest injury. *J Trauma*. 1984; 24:410–414.

Le Clainche, L., Le Bourgeois, M., Fauroux, B., et al. Long-term outcome of idiopathic pulmonary hemosiderosis in children. *Medicine (Baltimore)*. 2000; 79:318–326.

Lederman, E. R., Crum, N. F. A case series and focused review of nocardiosis: Clinical and microbiologic aspects [review]. *Medicine (Baltimore)*. 2004; 83(5):300–313.

Lee, K. N., Levin, D. L., Webb, W. R., et al. Pulmonary alveolar proteinosis: High-resolution CT, chest radiographic, and functional correlations. *Chest*. 1997; 111:989–995.

Li, A. M., Sonnappa, S., Lex, C., et al. Non-CF bronchiectasis: does knowing the aetiology lead to changes in management? *Eur Respir J*. 2005; 26:8–14.

Liebow, A. A., Carrington, D. B. The interstitial pneumonias. In: Simon M., Potchen E.J., LeMay M., eds. *Frontiers of Pulmonary Radiology*. New York: Grune & Stratton; 1969:102–141.

Linna, A., Oksa, P., Palmroos, P., et al. Respiratory health of cobalt production workers. *Am J Ind Med*. 2003; 44(2):124–132.

Lohr, R. H., Boland, B. J., Douglas, W. W., et al. Organizing pneumonia. Features and prognosis of cryptogenic, secondary, and focal variants. *Arch Intern Med*. 1997; 157:1323–1329.

Mabeza, G. F., Macfarlane, J. Pulmonary actinomycosis [review]. *Eur Respir J*. 2003; 21(3):545–551.

Mahadeva, R., Walsh, G., Flower, C., Shneerson, J. Clinical and radiological characteristics of lung disease in inflammatory bowel disease. *Eur Respir J*. 2000; 15(1):41–48.

Mandell, L. A., Wunderink, R. G., Anzueto, 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*. 2007; 44(Suppl):S27–S72.

Markopoulou, K. D., Cool, C. D., Elliot, T. L., et al. Obliterative bronchiolitis: Varying presentations and clinicopathological correlation. *Eur Respir J*. 2002; 19(1):20–30.

Marston, B. J., Plouffe, J. F., File, T. M., Jr., et al. Incidence of communityacquired pneumonia requiring hospitalization. Results of a population-based active surveillance Study in Ohio. The Community-Based Pneumonia Incidence Study Group. *Arch Intern Med*. 1997; 157:1709–1718.

Martínez, R., Reyes, S., Menéndez, R. Pulmonary nocardiosis: Risk factors, clinical features, diagnosis and prognosis [review]. *Curr Opin Pulm Med*. 2008; 14(3):219–227.

Matthay, M. A., Zimmerman, G. A. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: Four decades of inquiry into pathogenesis and rational management. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2005; 33:319–327.

McGoon, M., Gutterman, D., Steen, V., et al. Screening, early detection and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004; 126(Suppl):14S–34S.

McKone, E. F., Emerson, S. S., Edwards, K. L., Aitken, M. L. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2003; 361(9370):1671–1676.

McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, Mathier MA, McGoon MD, Park MH, Rosenson RS, Rubin LJ, Tapson VF, Varga J; American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents; American Heart Association; American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; Pulmonary Hypertension Association. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association.

Metaly, J. P., Schulz, R., Li, Y.-H., et al. Influence of age on symptoms at presentation in patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med*. 1997; 157:1453–1459.

Miller, P. R., Croce, M. A., Bee, T. K., et al. ARDS after pulmonary contusion: Accurate measurement of contusion volume identifies highrisk patients. *J Trauma*. 2001; 51:223–228.

Miller, M. R., Hankinson, J., Brusasco, V., et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005; 26(2):319–338.

Miserocchi, G. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. *Eur Respir J*. 1997; 10:219–225.

Mohr, L. C. Hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Pulm Med*. 2004; 10(5):401–411.

Montana, E., Etzel, R. A., Allan, T., et al. Environmental risk factors associated with pediatric idiopathic pulmonary hemorrhage and hemosiderosis in a Cleveland community. *Pediatrics*. 1997; 99:E5.

Monto, A. S., Gravenstein, S., Elliott, M., et al. Clinical signs and symptoms predicting infl uenza infection. *Arch Intern Med*. 2000; 160:3243–3247.

Moore, F. A., Moore, E. E., Haenel, J. B., et al. Post-traumatic pulmonary pseudocyst in the adult: Pathophysiology, recognition, and selective management. *J Trauma*. 1989; 9:1380–1385.

Mossman, B. T., Churg, A. Mechanisms in the pathogenesis of asbestosis and silicosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157(5 Pt 1):1666–1680.

Myers, J. L., Veal, C. F., Shin, M. S., Katzenstein, A. L.A. Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease: A clinicopathologicstudy of six cases. *Am Rev Respir Dis*. 1987; 135:880–884.

Nagai, S., Kitaichi, M., Itoh, H., et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: Comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and BOOP. *Eur Respir J*. 1998; 12:1010–1019.

National Heart Lung and Blood Institute, United States: Disease Statistics. Morbidity and Mortality: 2007 Chartbook on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases.

Niederman, M. S., Brito, V. Pneumonia in the older patient. *Clin Chest Med*. 2007; 28:751–771.

Niederman, M. S., Craven, D. E., Bonten, M. J., et al. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilatorassociated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171:388–416.

O'Riordan, S. M., Robinson, P. D., Donaghue, K. C., Moran, A. ISPAD Clinical Practice Consensus: Management of cystic fibrosis related diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2008; 9(4 Pt 1):338–344.

Ossoff R.H., Shapshay S.M., Woodson G.E., Netterville H.L., eds. The Larynx. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.

Parish, J. M., Blair, J. E. Coccidioidomycosis [review]. *Mayo Clin Proc*. 2008; 83(3):343–438. [quiz 348-349].

Park, J. S., Brown, K. K., Tuder, R. M., et al. Respiratory bronchiolitis associated interstitial lung disease: Radiologic features with clinical and pathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr*. 2002; 26:13–20.

Parsons, P. E. Acute respiratory distress syndrome. In: Hanley M., Welsh C., eds. *Current Diagnosis and Treatment in Pulmonary Disease*. New York: McGraw-Hill, 2004.

Pasteur, M. C., Helliwell, S. M., Houghton, S. J., et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162:1277–1284.

PIOPED Investigators. Value of ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA*. 1990; 263:2753–2759.

Plouffe, J. F., File, T. M., Jr., Breiman, R. F., et al. Reevaluation of the definition of Legionnaires' disease: Use of the urinary antigen assay. Community Based Pneumonia Incidence Study Group. *Clin Infect Dis*. 1995; 20:1286–1291.

Portnoy, J., Veraldi, K. L., Schwarz, M. I., et al. Respiratory bronchiolitisinterstitial lung Disease: long-term outcome. *Chest*. 2007; 131:664–671.

Pulmonary rehabilitation. Official statement of the American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159:1666–1682.

Ramzy, A. L., Rodriguez, A., Turney, S. Z., et al. Management of major tracheobronchial ruptures in patients with multiple system trauma. *J Trauma*. 1988; 28:1353–1357.

Rees, D., Murray, J. Silica, silicosis and tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007; 11(5):474–484.

Restrepo, A., Benard, G., de Castro, C. C., et al. Pulmonary paracoccidioidomycosis [review]. *Semin Respir Crit Care Med*. 2008; 29(2):182–197.

Rich, S., Rabinovitch, M. Diagnosis and treatment of secondary (non category I) pulmonary hypertension. *Circulation*. 2008; 118:2190–2199.

Richardson, J. D., Adams, L., Flint, L. M., et al. Selective management of flail chest and pulmonary contusion. *Ann Surg*. 1982; 196:481–487.

Rodriguez-Roisin, R., Krowka, M. J. Hepatopulmonary syndrome: A liver-induced lung vascular disorder. *N Engl J Med*. 2008; 358(22):2378–2387.

Rossman, M. D., Kreier, M. E. Lessons learned from ACCESS (A Case Control Etiology Study of Sarcoidosis). *Proc Am Thoracic Soc*. 2007; 4:453–456.

Ryu, J. H., Moss, J., Beck, G. J., et al. The NHLBI Lymphangioleiomyomatosis Registry: Characteristics of 230 patients at enrollment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173(1):105–111.

Saeed, M. M., Woo, M. S., MacLaughlin, E. F., et al. Prognosis in pediatric idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Chest*. 1999; 116:721–725.

Sahn, S. A. The value of pleural fluid analysis. *Am J Med Sci*. 2008; 335:7–15.

Samuel, G., Maier, L. A. Immunology of chronic beryllium disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008; 8(2):126–134.

Schins, R. P., Borm, P. J. Mechanisms and mediators in coal dust induced toxicity: A review. *Ann Occup Hyg*. 1999; 43(1):7–33.

Segal, B. H. Aspergillosis [review]. *N Engl J Med*. 2009; 360(18):1870–1884.

Seifert, S. A., Von, E. S., Jacobitz, K., et al. Organic dust toxic syndrome: A review. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2003; 41(2):185–193.

Selman, M., King, T. E., Jr., Pardo, A. Idiopathic pulmonary fibrosis: Prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med*. 2001; 134:136–151.

Seymour, J. F., Presneill, J. J. Pulmonary alveolar proteinosis: Progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166:215–235.

Shellhammer, J., Gill, V. J., Quinn, T. C., et al. The laboratory evaluation of opportunistic pulmonary infections. *Ann Intern Med*. 1996; 124:585–599.

Shirley, R. M., Baddley, J. W. Cryptococcal lung disease [review]. *Curr Opin Pulm Med*. 2009; 15(3):254–260.

Shoemark, A., Ozerovitch, L., Wilson, R. Aetiology in adult patients with bronchiectasis. *Respir Med*. 2007; 101:1163–1170.

Silva, C. I., Churg, A., Muller, N. L. Hypersensitivity pneumonitis: Spectrum of high-resolution CT and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2007; 188(2):334–344.

Soler, P., Chollet, S., Jacque, C., et al. Immunocytochemical characterization of pulmonary histiocytosis X cells in lung biopsies. *Am J Pathol*. 1985; 118:439–451.

Souza, A. S., Jr., Gasparetto, E. L., Davaus, T., et al. High-resolution CT findings of 77 patients with untreated pulmonary paracoccidioidomycosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2006; 187(5):1248–1252.

Stein, P. D., Fowler, S. E., Goodman, L. R., et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2006; 354:2317–2327.

Stein, P. D., Woodard, P. K., Weg, J. G., et al. Diagnostic pathways in acute pulmonary embolism: Recommendations of the PIOPED II investigators. *Radiology*. 2007; 242:15–21.

Stout, J. E., Yu, V. L. Legionellosis. *N Engl J Med*. 1997; 337:682–687.

Strollo, D. C., Rosado-de-Christenson, M. L., Jett, J. R. Primary mediastinal tumors. Part 1: Tumors of the anterior mediastinum. *Chest*. 1997; 112(2):511–522.

Strollo, D. C., Rosado-de-Christenson, M. L., Jett, J. R. Primary mediastinal tumors. Part 2: Tumors of the middle and posterior mediastinum. *Chest*. 1997; 112(2):511–522.

Sun, L. C., Tseng, Y. R., Huang, S. C., et al. Extracorporeal membrane oxygenation to rescue profound pulmonary hemorrhage due to idiopathic pulmonary hemosiderosis in a child. *Pediatr Pulmonol*. 2006; 41:900–903.

Suratt, B. T., Parsons, P. E. Mechanisms of acute lung injury. *Clin Chest Med*. 2006; 27:579–589.

Swigris, J. J., Berry, G. J., Raffin, T. A., Kuschner, W. G. Lymphoid interstitial pneumonia: A narrative review. *Chest*. 2002; 122:2150–2164.

Swigris, J. J., Fischer, A., Gillis, J., et al. Pulmonary and thrombotic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Chest*. 2008; 33(1):271–280.

Takemura, T., Akashi, T., Ohtani, Y., et al. Pathology of hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Pulm Med*. 2008; 14(5):440–454.

Tapson, V. F., Decousus, H., Pini, M., et al. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: Findings for the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism. *Chest*. 2007; 132:936–945.

Taylor, J. R., Ryu, J., Colby, T. V., Raffin, T. A. Lymphangioleiomyomatosis. Clinical course in 32 patients. *N Engl J Med*. 1990; 323(18):1254–1260.

Tazi, A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Respir J*. 2006; 27:1272–1285.

Thomson, J. R., Machado, R. D., Pauciulo, M. W., et al. Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding BMPR-II, a receptor member of the TGFbeta family. *J Med Genet*. 2000; 37:741.

Torbicki, A., Perrier, A., Konstantinides, S., et al. for The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC): Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2008; 29(18):2276–2315.

Trapnell, B. C., Whitsett, J. A., Nakata, K. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med*. 2003; 349:2527–2539.

Travis, W. D., Borok, Z., Roum, J. H., et al. Pulmonary Langerhans cell granulomatosis (histiocytosis X). A clinicopathologic study of 48 cases. *Am J Surg Pathol*. 1993; 17:971–986.

Travis W.D., Brambilla E., Muller-Hermelink H.K., Harris C.C., eds. Pathology and genetics of tumors of the lung, pleura, thymus and heart: World Health Organization classification of tumors. Lyon, France: IARC Press, 2004.

Travis, W. D., Hunninghake, G., King, T. E., Jr., et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: Report of an American Thoracic Society project. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177:1338–1347.

Travis, W. D., King, T. E., Jr., Bateman, E. D., et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165:277–304.

Travis, W. D., Matsui, K., Moss, J., Ferrans, V. J. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: prognostic significance of cellular and fibrosing patterns: Survival comparison with usual interstitial pneumonia and desquamative interstitial pneumonia. *Am J Surg Pathol*. 2000; 24:19–33.

Update. Pulmonary hemorrhage/hemosiderosis among infants—Cleveland, Ohio 1993-1996. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep*. 2000; 49:180–184.

Urban, T., Lazor, R., Lacronique, J., et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis. A study of 69 patients. Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires

(GERM“O”P). *Medicine*. 1999; 78(5):321–337.

U.S. Department of Health and Human Services. Office of the Surgeon General. *Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update*. Available at http://www.surgeongeneral.gov/tobacco.

Vallyathan, V., Brower, P. S., Green, F. H., et al. Radiographic and pathologic correlation of coal workers’ pneumoconiosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 154(3 Pt 1):741–748.

Vassallo, R., Ryu, J. H., Schroeder, D. R., et al. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans’-cell histiocytosis in adults. *N Engl J Med*. 2002; 346:484–490.

von Mutius, E. Gene-environment interactions in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 123:3–11.

Vourlekis, J. S., Brown, K. K., Cool, C. D., et al. Acute interstitial pneumonitis: case series and review of the literature. *Medicine*. 2000; 79:369–378.

Ware, L. B., Matthay, M. A. Acute pulmonary edema. *N Engl J Med*. 2005; 353:2788–2796.

Ware, L. B., Matthay, M. A. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000; 342:1334–1342.

Waters, L., Nelson, M. Cryptococcal disease and HIV infection [review]. *Expert Opin Pharmacother*. 2005; 6(15):2633–2644.

Watkins, T. R., Chien, J. W., Crawford, S. W. Graft versus hostassociated pulmonary disease and other idiopathic pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplant. *Semin Respir Crit Care Med*. 2005; 26(5):482–489.

Wechsler, M. E. Pulmonary eosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2007; 27(3):477–492.

Wells, A. U., Steen, V., Valentini, G. Pulmonary complications: One of the most challenging complications of systemic sclerosis [review]. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48(Suppl 3):iii40–iii44.

Wheat, L. J., Freifeld, A. G., Kleiman, M. B., et al. Infectious Diseases Society of America: Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2007; 45(7):807–825.

Whitney, C. G., Farley, M. M., Hadler, J., et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of proteinpolysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med*. 2003; 348:1737–1764.

Wilson, L. D., Detterbeck, F. C., Yahalom, J. Superior vena cava syndrome with malignant causes. *N Engl J Med*. 2007; 356:1862–1869.

Wolff, A. J., O’Donnell, A. E. Pulmonary manifestations of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Chest*. 2001; 120:1888–1893.

Young, T., Skatrud, J., Peppard, P. E. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA*. 2004; 291(16):2013–2016.

Yousem, S. A., Colby, T. V., Gaensler, E. A. Respiratory bronchiolitisassociated interstitial lung disease and its relationship to desquamative interstitial pneumonia. *Mayo Clin Proc*. 1989; 64:1373–1380.

Zhu, K.-E., Hu, J.-Y., Zhang, T., et al. Incidence, risks, and outcome of idiopathic pneumonia syndrome early after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Haematol*. 2008; 81(6):461–466.

Seção 5: Terapias e Procedimentos Terapêuticos

Avila, P. C. Does anti-IgE therapy help in asthma? Efficacy and controversies. *Annu Rev Med*. 2007; 58:185–203.

15th ed. Ballenger, J.J., Snow, J.B., eds. Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery. Williams & Wilkins, Baltimore, 1996.

Barnes, P. J. How corticosteroids control inflammation. *Br J Pharmacol*. 2006; 148:245–254.

Barnes, P. J. Scientific rationale for using a single inhaler for asthma control. *Eur Respir Dis*. 2007; 29:587–595.

Barnes, P. J. Theophylline: New perspectives on an old drug. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167:813–818.

Barnes P.J., Drazen J.M., Rennard S.I., Thomson N.C., eds. Asthma and COPD. Elsevier: Amsterdam, 2009:1–878.

Capra, V., Ambrosio, M., Riccioni, G., Rovati, G. E. Cysteinylleukotriene receptor antagonists: Present situation and future opportunities. *Curr Med Chem*. 2006; 13:3213–3226.

Casaburi, R., ZuWallach, R. Pulmonary rehabilitation for management of chronic obstructive pulmonary disease. *New Engl J Med*. 2009; 360:1329–1335.

Christie, J. D., Edwards, L. B., Aurora, P., et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twentysecond Official Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report—2009. *J Heart Lung Transplant*. 2009; 28:989–1049.

Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, et al. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2005:CD001744.

DeCamp, M. M., Jr., Fell, S. C. Pneumonectomy and its modifications. In: Lociciero J., ed. *General Thoracic Surgery*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:457–470.

DeCamp, M. M., Jr., Jaklitsch, M. T., Mentzer, S. J., et al. The safety and versatility of video-thoracoscopy: a prospective analysis of 895 consecutive cases. *J Am Coll Surg*. 1995; 181:113–120.

Ely, E., Meade, M., Haponik, E., et al. Mechanical ventilator weaning protocols driven by nonphysician health-care professionals. Evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2001; 120(suppl):454S–463S.

Fell, S. C., DeCamp, M. M., Jr. Technical aspects of lobectomy. In: Lociciero J., ed. *General Thoracic Surgery*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:421–444.

Fishman A.P., Elias J.A., Fishman J.A., et al, eds. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, 4th ed., New York: McGraw-Hill, 2008.

Ginsberg, R. J., Rubenstein, L. V. for the Lung Cancer Study Group: Randomized trial of lobectomy vs. limited resection for T1N0 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1995; 60:615–623.

Gaissert, H. A., Grillo, H. C., Shadnehr, B. M., et al. Laryngotracheoplastic resection for primary tumors of the proximal airway. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005; 129:1006–1009.

Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO Workshop Report 2006. Available at http://www.ginasthma.com.

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. *GOLD* 2006; Available at http://www. goldcopd. com

Grillo, H. C., Donahue, D. M., Mathisen, D. J., et al. Postintubation tracheal stenosis: Treatment and results. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995; 109:486–493.

Harpole, D. H., Liptay, M. J., DeCamp, M. M., Jr., et al. Prospective analysis of pneumonectomy: Risk factors for major morbidity and cardiac dysrhythmias. *Ann Thorac Surg*. 1997; 64:193–198.

Heimlich, H. J., Patrick, E. A. The Heimlich maneuver. Best technique for saving any choking victim's life. *Postgrad Med*. 1990; 87:38–48.

Kips, J. C., Pauwels, R. A. Long-acting inhaled β2-agonist therapy in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164:923–932.

Maddaus, M. A., Toth, J. L., Gullane, P. J., Pearson, F. G. Subglottic tracheal resection and synchronous laryngeal reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992; 104:1443–1450.

Malhotra, A. Low-tidal-volume ventilation in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2007; 357:1113–1120.

McKenna, R. J., Jr., Houck, W., Fuller, C. B. Video-assisted thoracic surgery lobectomy: Experience with 1100 cases. *Ann Thorac Surg*. 2006; 81:421–426.

Mundy, C., Kirkpatrick, P. Tiotropium bromide. *Nat Rev Drug Discov*. 2004; 3:643–644.

Naunheim, K. S., Mack, M. J., Hazelrigg, S. R., et al. Safety and efficacy of video-assisted surgical technique for the treatment of spontaneous pneumothorax. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995; 109:1198–1203. [discussion 1203-1204].

Nelson, H. S., Dorinsky, P. M. Safety of long-acting beta-agonists. *Ann Intern Med*. 2006; 145:706–710.

Nici, L., Donner, C., Wouters, E., et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173:1390–1413.

Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: A clinical trial. *Ann Intern Med*. 1980; 93:391–398.

O'Byrne, P. M., Parameswaran, K. Pharmacological management of mild or moderate persistent asthma. *Lancet*. 2006; 368:794–803.

Okada, M., Nishio, W., Sakamoto, T., et al. Effect of tumor size on prognosis in patients with non-small cell lung cancer: The role of segmentectomy as a type of lesser resection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005; 129:87–93.

Onaitis, M. W., Petersen, R. P., Balderson, S. S., et al. Thoracoscopic lobectomy is a safe and versatile procedure: Experience with 500 consecutive patients. *Ann Surg*. 2006; 244:420–425.

Orens, J. B., Estenne, M., Arcasoy, S., et al. International Guidelines for the Selection of Lung Transplant Candidates: 2006 Update—A consensus Report from the Pulmonary Scientific council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2006; 25:745–755.

Orens, J. B., Garrity, E. R. General overview of lung transplantation and review of organ allocation. *Proc Am Thorac Soc*. 2009; 6:13–19.

Pavord, I. D., Chung, K. F. Management of chronic cough. *Lancet*. 2008; 371:1375–1384.

Poylin, V., DeCamp, M. M., Jr. Role of lung biopsy in interstitial lung disease. In: Patterson G.A., Cooper J.D., Deslauriers J., et al, eds. *Pearson's Thoracic and Esophageal Surgery*. 3rd ed. Philadelphia, Churchill, Livingstone: Elsevier; 2008:597–602.

Rennard, S. I. Treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2004; 364:791–802.

Ries, A. L., Bauldoff, G. S., Carlin, B. W., et al. Pulmonary rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2007; 131(Suppl):4S–42S.

Schuchert, M. J., Pettiford, B. L., Pennathur, A., et al. Anatomic segmentectomy for stage I non-small-cell lung cancer: Comparison of video-assisted thoracic surgery versus open approach. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009; 138(6):1318–1325.

Somfay, A., Porszasz, J., Lee, S. M., et al. Dose-response effect of oxygen on hyperinflation and exercise endurance in nonhypoxaemic COPD patients. *Eur Respir J*. 2001; 18:77–84.

Tobin, M. J. Advances in mechanical ventilation. *N Engl J Med*. 2001; 344:1986–1996.

OceanofPDF.com

Índice

A

Abcesso
  cerebral, na nocardiose, 195
  da parede torácica, na actinomicose, 194
  pulmonar, 174, 182, 188-189
  renal, na nocardiose, 195
Abcesso cerebral, na nocardiose, 195
Abdome
  actinomicose do, 194
  lesão de, 253
Abertura da aorta, 12
Abertura da veia cava, inferior, 12
Abertura esofageana, 12
Abertura laringotraqueal, 36
Acetazolamida, para estimulação ventilatória, 287
  N-acetilcisteína, 70
Acidemia, 69
Ácido acetilsalicílico (Aspirina®), sensibilidade à, 126
Acidose, 61, 69
Acidose metabólica, 69
Acidose respiratória, 69
Ácino, 24

Aconselhamento nutricional, na doença pulmonar obstrutiva crônica, 288
Acrômio, 4, 6, 9
Actinomicose, 194
Adenocarcinoma, pulmonar, 161
Adenoma, brônquico, 168
Agentes antivirais, para pneumonia viral, 187
Agentes humorais, efeitos vasculares pulmonares dos, 61
Agentes químicos, efeitos vasculares pulmonares de, 61
Agonistas adrenérgicos β2, inalados, 278-279, 281
  curta ação, 279
  efeitos colaterais e segurança do, 279
  longa ação, 279
  modo de ação do, 278
  para asma, 134, 135, 136
  para doença pulmonar obstrutiva crônica, 149
  tolerância a, 279
AIDS *See* HIV/AIDS
Albuterol, 279
Alça cervical, 41
Alça de volume-fluxo inspiratório, máxima, 82
Alça de volume-fluxo inspiratório máximo, 82
Alcalemia, 69
Alcalose, 69
Alcalose metabólica, 69
Alcalose respiratória, 69
Alças de volume-fluxo *See* Curvas de fluxo-volume
Aldosterona, 72
Alergenos
  ambientais, asma e, 125
  sensibilização para, 132-133
Alérgenos ambientais, asma e, 125
Altitude
  edema pulmonar e, 238
  respostas e adaptação a, 77

Alvéolo(s), 24, 25
aferentes nociceptivos dos, 74
carcinoma de, 161
cistos de, 117
composição dos gases nos, 65
desenvolvimento dos, 40-42
doença dos
avaliação radiográfica dos, 94
difusa, 95, 96
localizada, 95, 96, 97
estrutura dos, 20-31
hemorragia difusa dos
na vasculite, 271
no lúpus eritematoso sistêmico, 269
lesão de, 256, 259
macrófagos nos, 30, 34
relações ventilação-perfusão nos, 65-67
surfactante nos, 30, 42-43 *See also* Surfactante
Amantadina, para pneumonia viral, 187
Aminofilina, 280
Amoxicilina, para actinomicose, 194
Amplificação de ácido nucleico, na tuberculose, 207
Análise da respiração exalada, 101
Análise da respiração, exalada, 101
Anastomose
no transplante pulmonar, 310
pré-capilar, 28
traqueal, 302
Anastomose pré-capilar, 28
Anemia, hipocrômica, na hemossiderose pulmonar idiopática, 260
Anestésicos locais, para tosse, 286, 287
Anfotericina B
para aspergilose invasiva, 202
para blastomicose, 199

para coccidioidomicose, 198
para criptococose, 201
para histoplasmose, 197
Angiografia
pulmonar, 87, 90, 229
tomografia computadorizada, na embolia pulmonar, 227, 228-229
Angiografia por tomografia computadorizada, na embolia pulmonar, 227, 228-229
Angiografia pulmonar, 87, 90, 229
Angiomiolipoma, renal, na linfangioleiomiomatose, 263
Angiotensina, 72
Ângulo esternal, 4
Ânions superóxidos, 70
Antagonistas do receptor de endotelina, para hipertensão arterial pulmonar, 236
Antagonistas do receptor de leucotrienos, para asma, 135, 136, 284-285, 286
Antibióticos
para abcesso pulmonar, 189
para bronquiectasia, 154
para efusão pneumônica, 242
para exacerbações de DPOC, 150
para infecção micobacteriana não tuberculosa, 212
para pneumonia por *Klebsiella*, 182
resistência à, 190, 191
Anticoagulação
após embolia pulmonar, 229-230
na hipertensão arterial pulmonar, 235
Anticolinérgicos
efeitos colaterais dos, 281
modo de ação dos, 281, 284
para doença pulmonar obstrutiva crônica, 149
para exacerbações da asma, 136
uso clínico dos, 281
Anticorpos antifosfolipídeos, no lúpus eritematoso sistêmico, 269
Antígenos aviários, pneumonite de hipersensibilidade devido a, 223
Antileucotrienos, para asma, 135, 136, 284-285, 286

Antioxidantes, 70
Antitussígenos, 286-287
Aorta, 3, 19, 35, 40, 41, 85
  arco da, 13, 15, 18, 21, 22, 35, 159, 305
  descendente, 15, 21, 244
  torácica, 11, 12, 21, 40, 244
Aortografia, 87, 91
Aparelho mucociliar, na resposta imune, 34
Aparelhos dentários, para apneia obstrutiva do sono, 276
Aparelho ventilatório *See* Sistema respiratório
Apneia central do sono, 276
Apneia do sono
  central, 276
  obstrutiva, 152, 276
Apneia obstrutiva do sono, 152, 276
Apneia, sono
  central, 276
  obstrutiva, 152, 276
Arco faríngeo, 39
Arco mandibular, 35, 36
Ar, no espaço pleural *See* Pneumotórax
Artéria basilar, 305
Artéria braquiocefálica (inominada), 18, 159, 244
Artéria brônquica, 15, 19, 20, 21, 25, 28
  shunts (desvios) e, 67
  variações na, 19
Artéria carótida, 8, 18, 22, 35
Artéria epigástrica, 6, 7, 8
Artéria e veia axilar, 7
Artéria e veia musculofrênica, 7, 8
Artéria e veia pericardicofrênica, 8, 18, 20, 21
Artéria e veia subclávia, 3, 5, 7, 8, 10, 15, 18, 21, 32, 165
Artéria intercostal, 6, 7, 8, 10, 11, 19, 20, 21, 303
Artéria lingular, 305

Artéria pulmonar, 3, 15, 18, 19, 20, 21, 28, 35, 38, 159, 305, 306, 307, 308
shunts (desvios) e, 67
vasos linfáticos, 33
Artéria segmentar, 308, 309
Artérias *Ver também* artérias pelo nome
da parede torácica anterior, 7
da traqueia, 122
pulmonares, 19, 25, 28
Artéria tireóidea, 8, 122
Artéria torácica, 6, 7, 8, 10, 12, 18, 20, 21
Artéria toracoacromial, 6, 7
Artéria vertebral, 8
Arteriopatia, plexiforme, na hipertensão arterial pulmonar, 233, 234
Arteriopatia plexiforme, na hipertensão arterial pulmonar, 233, 234
Articulação esternoclavicular, 13
Artrite reumatoide, 267
Árvore traqueobrônquica
desenvolvimento da, 38
inervação da, 22
Asbestose, 217-218
Ascite, quilosa, 244
Asfixia
perinatal, 254, 256
traumática, 252
Asma, 124-137
alérgica, 124, 125, 128-129, 132-133, 135
alterações patológicas na, 133-134
anormalidades fisiológicas na, 129-131
anormalidades imunes na, 132-133
apresentação clínica na, 126-127
devido à exposição ao cobalto, 220-221
diagnóstico de, 127-129
diagnóstico diferencial de, 129, 130
exacerbações da, 126-127, 136-137

farmacoterapia para, 134-136, 278-287
formas clínicas de, 124
genética da, 131
indutores e incitadores da, 124-126
induzida por exercício, 125
infecção respiratória viral e, 124-125
inflamação na, 131-132
manejo de logo prazo da, 134, 135
monitoramento da, óxido nítrico exalado na, 101
na doença pulmonar obstrutiva crônica, 138
não alérgica, 124, 125
ocupacional, 125, 220-221
patogênese da, 131-132
poluição e, 125-126
quase fatal, distúrbios da respiração durante a, 79
resistente ao corticosteroide, 282
sensibilidade ao ácido acetilsalicílico (Aspirina®), 126
Asma alérgica, 124, 125, 128-129, 132-133, 135
Asma brônquica, 124-137 *See also* Asma
Aspergiloma, 202
Aspergilose, 202
Aspergilose broncopulmonar alérgica, 202
Aspergilose broncopulmonar, alérgica, 202
Aspiração
abcesso pulmonar e, 188
agulha transtorácica, no adenocarcinoma de pulmão, 161
Aspiração com agulha, transtorácica, no adenocarcinoma de pulmão, 161
Atelectasia
na asma, 128
na síndrome da angústia respiratória, 254
radiografia na, 91-94
sinal da silhueta na, 93-94
Atopia, 132-133
Atovaquona, para pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, 193

Átrio, 35, 36, 39, 40, 85
Atropina, 281
Autoanticorpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCAs), vasculite associada a, 271
Avaliação radiológica
angiografia na, 87, 90
aortografia na, 87, 91
da atelectasia, 91-94
da doença das vias aéreas, 96-97, 99
da doença intersticial *versus* alveolar, 94-95
da doença pulmonar obstrutiva crônica, 147-148, 151
da parede torácica anormalidades, 99, 100
da vasculatura pulmonar, 97-98
de anormalidades diafragmáticas, 99
de anormalidades mediastinais, 99-100
de doença pleural, 98-99
do nódulo pulmonar solitário, 96, 98
esofagografia de contraste na, 91
exames de contraste na, 87, 88, 89
fluoroscopia na, 86
imagem com radionuclídeo na, 90-91
imagem de ressonância magnética na, 91
interpretação da, 91-100
radiografia na, 85-86, 87
tomografia computadorizada na, 86-87
ultrassonografia na, 91
Azóis
para blastomicose, 199
para coccidioidomicose, 198
para paracoccidioidomicose, 200

B

Baço, 13, 14

Bagassose, 223
Bainha do reto, 6
Baqueteamento digital, paraneoplásico, 167
Baqueteamento, paraneoplásico, 167
Barotrauma, 247
Barreira hematoaérea *See* Membrana capilar alveolar
Barreira hematoaérea *See* Membrana capilar alveolar
Barreira hematogasosa
  tipos de, 62
  transporte para, 61-62
Beclometasona, 278, 279, 283
Beriliose, 219
Bexiga biliar, 13, 36
Bicarbonato
  nos distúrbios ácido-básicos, 69
  no transporte do dióxido de carbono, 68-69
Biopsia, pulmonar
  aberta, 308
  na hipertensão arterial pulmonar, 234
Bisfosfonatos, para hipercalcemia da malignidade, 166
Blastomicose, 199
Bloqueadores do canal de cálcio, para hipertensão arterial pulmonar, 235-236
Bócio, intratorácico, 171
Bolsa de Rathke, 36, 39
Bolsa de Seessel, 35

Bolsa faríngea, 35, 36, 37, 39
Botão do braço, 40
Brometo de ipratrópio, 281
Brometo de tiotrópio, 281
Broncodilatadores
  para asma, 134, 135, 136
  para doença obstrutiva das vias aéreas, 278-281
  para doença pulmonar obstrutiva crônica, 149, 150, 152
Broncografia, contraste, 87, 88, 89
Broncolitos, 103
Broncopneumonia, 174
Broncoscopia
  flexível, 102
  na pneumonia viral, 186
  no abcesso pulmonar, 189
  no carcinoma de células escamosas do pulmão, 160
  nos tumores carcinoides, 168
  rígida, 105
  visões típicas, 103
Broncoscopia com contraste, 87, 88, 89
Broncoscópio
  EBUS, 106
  flexível, 102
  rígido, 105
Bronquiectasia, 153-154

causas de, 153
diagnóstico de, 153-154
evolução clínica da, 154
manejo da, 154
na artrite reumatoide, 267
na fibrose cística, 156
tomografia computadorizada na, 96
Bronquiolite
constrição, 274
doença pulmonar intersticial associada a, 258
na artrite reumatoide, 267
obliterativa, 274
Bronquíolos, 24
epitélio dos, 26
estrutura dos, 25, 26
respiratórios, 24, 28, 42
terminais, 24, 28, 42
vasos linfáticos nos, 33
Brônquios
adenoma dos, 168
cartilagem dos, 36-37, 55
defeitos nos, enfisema lobar congênita devido a, 119
desenvolvimento dos, 36, 37, 38
epitélio do, 26
estrutura dos, 23, 25, 26

exames de contraste de, 87, 88, 89
glândulas submucosas dos, 25, 27
intermediário, 15, 18, 23
intrassegmentar, 24
lingular, 23
lobar, 15, 16-17, 18, 23, 159
obstrução dos, no enfisema lobar congênita, 119
periférico, nomenclatura para, 104
preenchido com pus, na fibrose cística, 156
principal, 3, 15, 16, 17, 19, 20, 21, 23, 36, 38, 159
relações dos, 18
ruptura dos, 251
segmentar, 24, 36, 37, 104, 159, 308
tumores carcinoides dos, 168
vasos linfáticos nos, 33
visão broncoscópica dos, 103
Bronquite, crônica *See also* Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)
avaliação radiográfica da, 147
características clínicas da, 139, 140, 141
definição de, 138
patologia da, 141-142, 143
Broto pulmonar, 35
Brotos brônquicos, 35, 40
Budesonida, 278
efeitos colaterais da, 283

para asma, 282
Bulbos olfatórios, 36

C

Caixa torácica, deformidades congênitas da, 111-113
Calcificação
de nódulo pulmonar solitário, 96, 98, 169
mediastinal, 100
Calcitonina, para hipercalcemia da malignidade, 166
Canal pleural, 36, 38, 40
Câncer *See also* Carcinoma Tumores
efusão pleural no, 243
embolia pulmonar no, 232
laríngeo, 121
metastático, para pulmão, 173
pulmonar *See* Câncer pulmonar
taxa de mortes devido a, 158
Câncer pulmonar *Ver também* tipo específico, p. ex., Carcinoma
classificação de, 158
efusão pleural no, 243
estadiamento do, 159
amostra do linfonodo mediastinal no, 107
ultrassonografia endobrônquica para, 106
manifestações paraneoplásicas do, 166-167
não pequenas células, 158

neuroendócrino
grandes células, 162
pequenas células, 163
pequenas células, 158
relacionado ao amianto, 218
síndrome da veia cava devido a, 164
tipos incomuns de, 168
tumor de Pancoast e síndrome devido a, 165
visão geral, 158
Cânula nasal, oxigenioterapia via, 290
Capacidade de difusão do pulmão (DLCO), 83
definição de, 62
para monóxido de carbono, 62-63, 146
para oxigênio e dióxido de carbono, 62
Capacidade de fechamento (CC), 83
Capacidade funcional residual (FRC), 50-51, 82
como medida de forças elásticas, 54
na doença pulmonar obstrutiva crônica, 145, 149
Capacidade inspiratória (CI), 50, 82
na doença pulmonar obstrutiva crônica, 146
Capacidade pulmonar total (TLC), 50, 82
na doença pulmonar obstrutiva crônica, 145, 149
Capacidades, pulmonar, 50-51, 82, 83
Capacidade vital forçada (FVC), 50, 57, 59, 82
na asma, 127, 130

na doença pulmonar obstrutiva crônica, 145, 149
Capacidade vital (VC), 50, 82
manobra expiratória forçada para, 57, 59
Capilares
alveolares *See* Capilares alveolares Membrana capilar alveolar
subpleural, 28
Capilares alveolares, 42, 59
desenvolvimento dos, 41-42
estrutura dos, 29, 30-31
Capilares subpleurais, 28
Carcinogênicos, 158
Carcinoma adenoide cístico, 103, 168
Carcinoma broncogênico, 103, 158
Carcinoma bronquioloalveolar, 161
Carcinoma cístico, adenoide, 103, 168
Carcinoma de células escamosas, do pulmão, 160
Carcinoma de pequenas células, pulmonar, 163, 166, 167
Carcinoma *See also* Câncer pulmonar
adenoide cístico, 103, 168
alveolar, 161
broncogênico, 103, 158
bronquioloalveolar, 161
células escamosas, 160
mucoepidermoide, 168
pequenas células, 163, 166, 167

Carcinoma mucoepidermoide, 168
Cartilagem costal, 3, 4, 12, 13
Cartilagem cricoide, 13, 18, 23, 38
Cartilagem hioide, 38
Cartilagem tireóidea, 13, 18, 23, 38
Cartilagem tiro-hióidea, 302
Catapora (varicela), 183-184, 185, 186, 187
Cateterização, cardíaca, na hipertensão arterial pulmonar, 234
Cateterização cardíaca, na hipertensão arterial pulmonar, 234
Cavéola, 31
Cavidade faríngea, 37
Cavidade glenoide, 4
Cavidade nasal, 3
Cavidade oral, 3, 39
Cavidade pericárdica, 36, 37-38, 39, 40
Cavidade peritoneal, 36, 37
  curva de dissociação da oxiemoglobina e, 68
  pH
  sangue arterial, 69, 84
    durante o exercício, 75
    na asma, 131
Cavidade pleural, 12, 13, 14, 18, 20, 21, 37, 40
  sangramento no, 249
Cavidade sinovial, 5
Cavitação, 250

dos nódulos pulmonares metastáticos, 173
na tuberculose, 204, 206, 207
Célula basal, 26
Célula dendrítica, na resposta imune, 34
Célula intermediária, 26
Célula mioepitelial, 27
Célula neuroendócrina pulmonar, 26
Células alveolares
e camada de superfície ativa, 29-30
resposta a lesões oxidativos das, 70
tipo I (epitelial), 29, 31, 41
tipo II (endotelial), 29, 30-31, 42
Células alveolares epiteliais, 29, 31, 41
Células ciliadas, 26
Células claras, 26
Células em escova, 26
Células globosas, 26
Células mucosas (globosas), 26
Células musculares lisas, alveolar, 37, 42
Células serosas, 26
CélulasT
na asma, 132-133
na pneumonia, 192, 193
na resposta imune, 34
Células T CD4+

na resposta imune, 34
pneumonia e, 192
Células T CD8+, 34
Centros respiratórios, central, 74-75
Centros respiratórios da ponte, 74-75
Centros respiratórios medulares, 74
Chiado, na asma, 126-127
Ciclosporina A, para asma, 286
Cifoescoliose, 112-113
Cílios, 26, 37
Cintigrafia de ventilação-perfusão, 90-91
na embolia pulmonar, 228
Circulação, pulmonar *See* Fluxo sanguíneo pulmonar
Cirurgia de redução de volume pulmonar, 152, 309
Cirurgia torácica, assistida por vídeo, 308
Cirurgia torácica assistida por vídeo, 308
Cisterna do quilo, 244
Cisto broncogênico, 100, 117, 172
Cisto entérico, 172
Cisto neurentérico, 172
Cisto(s)
alveolar, 117
broncogênico, 100, 117, 172
entérico, 172
na histiocitose de células de Langerhans pulmonar, 264

neurentérico, 172
pregas vocais, 121
pulmonar, congênito, 117
Citoplasma, 30, 42
Clavícula, 3, 4, 6, 7, 8, 13, 14, 20, 21
Clindamicina, para abcesso pulmonar, 189
Coccidioidomicose, 198
Colágeno, 53
Colete de oscilação torácica, 294
Colite, ulcerativa, 273
Colite ulcerativa, 273
Coloração de Gram, na pneumonia por *Haemophilus influenzae*, 181
Coluna, escapular, 4
Complacência, pulmonar, 52-53
dinâmica, 57-59, 60, 83
estática, 83
Complexo do *Mycobacterium avium*, 153, 212
Concentradores de oxigênio, 291
Concha, 3
Conchas nasais inferiores, 3
Condroma, 169
Cone condroesternal, 111
Conservadores de oxigênio, 291
Consolidação
na metástase pulmonar, 173

padrões radiográficos da, 92, 95, 97
sinal de silhueta, 93-94
Consumo máximo de oxigênio (VO_2max), 84
Contraceptivos orais, na hipertensão arterial pulmonar, 235
COPD *See* Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)
Coração, 35, 36, 39, 40, 85 *Ver também* entradas com cardíaco
Corpo de Schaumann, 266
Corpo estranho
embolia devido a, 232
nas vias aéreas, manobra de Heimlich para, 295
Corpos carotídeos, 22, 73
ressecção dos, 78
Corpos de Creola, na asma, 128
Corpos lamelares, 29-30
Corpo último branquial, 37
Corpo vertebral, 20, 303
Cor pulmonale
na cifoescoliose, 112, 113
na doença pulmonar obstrutiva crônica, 142, 151-152
na embolia pulmonar, 227
Corticosteroides, 281-283
efeitos colaterais dos, 280, 283
estrutura dos, 278, 279
inalatório
lipossolúvel, 279

para asma, 134, 135, 136
para bronquiectasia, 154
para doença pulmonar obstrutiva crônica, 149, 152
modo de ação dos, 282
para aspergilose broncopulmonar alérgica, 202
para exacerbações da asma, 137
para exacerbações de DPOC, 150
para pneumonia em organização criptogênica, 262
para sarcoidose, 266
resistência à, 282
na asma, 282
síndrome de abstinência associada a, 283
uso clínico de, 282-283
Corticotropina, produção ectópica de, 166
Costela(s), 12, 40, 303
articulações da, 5
características das, 4, 5
deformidades das, 111
falsa, 4
flutuante, 4
fratura da, 99, 120, 245, 246
primeira, 3, 5, 13, 14, 15, 20, 21
segmentos broncopulmonares em relação a, 16-17
segunda, 5
verdadeira, 4

Coxim gorduroso, 21
Cricotireotomia, 296
Cricotireotomia com agulha, 296
Criptococose, 201
Crista ilíaca, 9-10
Cromoglicato, 284
Cromonas, 283-284
Cultura, esputo (escarro), na tuberculose, 207, 210, 211
Curva de dissociação da oxiemoglobina, 65, 68
Curva de volume-fluxo expiratório máxima (MEFV), 57, 59, 82, 83
Curva de volume-fluxo expiratório, máximo, 57, 59, 82, 83
Curvas de fluxo-volume, 56-57, 58, 82
  na asma, 127, 129-131
  na disfunção das pregas vocais, 123
  na doença pulmonar obstrutiva crônica, 145, 149

D

Débito cardíaco, no *shunt* (desvio) da direita para esquerda, 67
Defeito do septo atrial, 71
Defeito do septo ventricular, 67
Deficiência imune, bronquiectasia na, 153
Deformidade das costelas, na cifoescoliose, 112
Demeclociclina, para síndrome do hormônio antidiurético inapropriado, 166
Depressivos, direção ventilatória e, 78
Dermatomiosite-polimiosite, 167, 270

Desafio brônquico com metacolina, 84, 127
Diabetes melito, na fibrose cística, 157
Diafragma, 3, 8, 12, 15, 18, 20, 21, 73, 74
  aberturas do, 12
  ações do, 39
  contração do, 49
    fetal, 39
  desenvolvimento do, 38-40, 41
  domo do, 13, 14
  hérnia do, congênita, 99, 114
  lesão do, 253
  massas de músculos do, inervação do, 41
  origem costal do, 8, 12
  origem do, 12
  parte esternal do, 8, 12
  parte lombar do, 12
  pleura do, 12
  ruptura do, 253
  suprimento nervoso do, 12
  variações anatômicas do, 99
Dificuldade respiratória, neonatal, devido a deformidades congênitas, 111, 114
Difusão, gás, 61-63, 64
Digitális, para hipertensão arterial pulmonar, 235
Dióxido de carbono
  difusão do, 61, 62, 64, 83

durante o exercício, 75
eliminação do, 63-64, 65
equivalente ventilatório para, 84
nos distúrbios ácido-básicos, 69
pressão parcial do, 64, 65, 66, 84, 289
produção do, 84
regulação do, ventilação e, 76-77
transporte de, 68-69
variação anormal para, 289 *See also* Hipercapnia
Direção ventilatória, drogas que afetam, 78-79
Discinesia ciliar, bronquiectasia na, 153
Disco intervertebral, torácico, 12
Displasia broncopulmonar, na síndrome da angústia respiratória, 255
Dispneia
fármacos para, 287
na hipertensão arterial pulmonar, 233
no enfisema, 140
Distúrbios ácido-básicos, 69
Distúrbios do sono, 275
Distúrbios esqueléticos, com dificuldade respiratória neonatal, 111
Diuréticos, para hipertensão arterial pulmonar, 235
Divertículo da tireoide, 35
Doença da membrana hialina *See* Síndrome da angústia respiratória
Doença das vias aéreas *See also* Doença pulmonar
maiores, na doença pulmonar obstrutiva crônica, 141-142, 143

na doença intestinal inflamatória, 273
pequenas
na artrite reumatoide, 267
na doença pulmonar obstrutiva crônica, 142, 143
testes para, 83
tomografia computadorizada na, 96-97, 99
Doença de Crohn, 273
Doença do enxerto *versus* hospedeiro, 274
Doença do metal pesado, 220-221
Doença endócrina, na fibrose cística, 157
Doença gastrointestinal, na fibrose cística, 156-157
Doença intestinal inflamatória, 273
Doença neuromuscular, distúrbios da respiração na, 79
Doença pleural
avaliação radiográfica da, 98-99
no lúpus eritematoso sistêmico, 269
relacionada ao amianto, 218
Doença por inalação, 213-223 *See also* Pneumoconiose
de amianto, 217-218
de berílio, 219
de cádmio, 220, 221
de fuligem de carvão, 216
de minerais e poeira mista, 220-221
de pó de minério de ferro, 221
de sílica, 214

pneumonite de hipersensiblidade como, 222-223
síndromes associadas à, 213
visão geral da, 213
Doença pulmonar do fazendeiro, 222
Doença pulmonar intersticial
avaliação radiográfica da, 94-95
bronquiolite associada, 258
causas de, 95
na artrite reumatoide, 267
na dermatomiosite-polimiosite, 270
na esclerose sistêmica, 268
no lúpus eritematoso sistêmico, 269
por exposição ao cobalto, 220-221
Doença pulmonar intersticial associada à bronquiolite respiratória, 258
Doença pulmonar *See also* Doença das vias aéreas
do fazendeiro, 222
intersticial *See* Doença pulmonar intersticial
na fibrose cística, 156
obstrutiva *See also* Asma Bronquite Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) Fibrose cística Enfisema
farmacoterapia para, 278-287
parenquimal, hiperventilação na, 77
restritiva
causas extrapulmonar de, 273
trabalho respiratório do, 60
Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), 138-152

avaliação radiográfica da, 147-148, 151
biopatologia da, 143-144, 147
bronquiectasia na, 153
características clínicas da, 139-141
cor pulmonale na, 142, 151-152
definição de, 138
distúrbios da respiração na, 79
epidemiologia de, 138, 139
fatores de risco para, 139
fisiopatologia da, 144-146, 149, 150
história natural de, 139-140
patologia da, 141-142, 143
pneumonia por *Haemophilus influenzae* na, 181
pneumotórax na, 151
subtipos de, 138-139
tratamento da, 147-152
cirúrgico, 152
controle de infecção no, 148
drenagem postural no, 294
educação do paciente no, 147, 150
exercício e reabilitação pulmonar no, 148-149, 288
farmacológico, 278, 280, 281, 282, 287
medidas preventivas no, 147-148
oxigenioterapia no, 291
para complicações, 151-152

para doença estável, 149-150

para exacerbações, 150-151

Doença pulmonar obstrutiva *See also* Asma Bronquite Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) Fibrose cística Enfisema

farmacoterapia para, 278-287

Doença pulmonar parenquimal, hiperventilação na, 77

Doença pulmonar restritiva

causas extrapulmonares de, 273

trabalho respiratório, 60

Dor no ombro, na síndrome de Pancoast, 165

Doxapram, para estimulação ventilatória, 287

Drenagem

do espaço pleural, 242, 292-293 *See also* Tubo de toracostomia

postural, 294

Drenagem linfática *Ver também* linfonodos pelo nome

da parede torácica anterior, 8

dos pulmões e da pleura, 25, 32-33

no estadiamento do câncer pulmonar, 107, 159

regional, avaliação cirúrgica, 107

Drenagem postural, 294

Ducto alveolar, 24, 40, 42

Ducto ciliado, 27

Ducto coletor, 27

Ducto torácico, 7, 12, 18, 21, 32, 244

Dura-máter, 3

E

Ecocardiografia
na embolia pulmonar, 229
na hipertensão arterial pulmonar, 234
transtorácica, na esclerose sistêmica, 268
Ecocardiografia com Doppler, na hipertensão arterial pulmonar, 234
Edema
pernas, 225, 226
pulmonar, 237-238
Edema das pernas, 225, 226
Edema pulmonar, 237-238
avaliação do, 238
cardiogênico, 237
não cardiogênico, 237-238
Edema pulmonar de alta altitude, 238
Edema pulmonar neurogênico, 238
Educação do paciente, na doença pulmonar obstrutiva crônica, 147, 150, 288
Efusão paramaligna, 243
Efusão pleural
após exposição ao amianto, 218
avaliação radiográfica da, 86, 98, 99
causas de, 98-99, 239
devido a cardiopatia, 240
devido a pneumonia, 241, 242
devido a pulmão preso, 241

exsudativa, 239, 242
maligno, 243
na artrite reumatoide, 267
na tuberculose, 205, 206
quilosa, na linfangioleiomiomatose, 263
sem doença pulmonar associada a, 273
transudativa, 239, 240
Efusão pneumônica, 241, 242
Elastase neutrofílica, na doença pulmonar obstrutiva crônica, 143, 147
Elastase, neutrófilos, na doença pulmonar obstrutiva crônica, 143, 147
Elastina, 53
Eletrocardiografia
na embolia pulmonar, 227, 230
na hipertensão arterial pulmonar, 233
Embolectomia, para embolia pulmonar, 230
Embolia de medula óssea, 232
Embolia gordurosa, 232
Embolia pulmonar, 61, 224-232 *See also* Trombose venosa, profunda
diagnóstico de, 227-229
efeitos crônicos da, 230-231
fatores de risco para, 224
fisiopatologia da, 224, 225
fontes de
extravascular, 232
vascular, 224, 225

manifestações clínicas de, 226-227, 228-230
prevenção de, 229
tomografia computadorizada na, 87, 97
tratamento da, 229-230
Embolismo
ar, 232, 251
corpo estranho, 232
gordura, 232
líquido amniótico, 232
medula óssea, 232
pulmonar *See* Embolia pulmonar
Embolismo aéreo, 232, 251
Embolismo de líquido amniótico, 232
Empiema, 174, 242
no abcesso pulmonar, 189
Endarterectomia, pulmonar, 231
Endotélio, vascular pulmonar, 29, 30-31, 42, 71
Enfisema *See also* Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)
avaliação radiográfica do, 147-148, 151
biopatologia do, 144, 148
características clínicas do, 139, 140-141
centroacinar, 142-143, 144, 145
cirurgia de redução de volume pulmonar para, 309
definição de, 138
fisiopatologia do, 145-146, 150

fluxo sanguíneo pulmonar no, 97
lobar, congênito, 119
na linfangioleiomiomatose, 263
panacinar, 143, 144, 146
panlobular, 97, 99
paracicatricial, 97, 99
parasseptal, 143
pneumotórax no, 151
subcutâneo, 251, 299
tipos de, 142-143, 144
tomografia computadorizada no, 87, 97, 99
Ensaio de liberação de interferon-y, para tuberculose, 205
Ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA), na pneumonia viral, 186
Envelope pleural mediastinal, 159
Enzima conversora da angiotensina, 72
na sarcoidose, 266
Eosinófilos
na asma, 128, 132
na resposta imune, 34
Epiglote, 3, 36, 39, 123, 181
Epitélio
respiratório, 25, 26
resposta imune no, 34
Epitélio respiratório, 25, 26
Epoprostenol, para hipertensão arterial pulmonar, 236

Equação de Henderson-Hasselbalch, 69
Equilíbrio ácido-básico, 69
Equipamento de proteção respiratória, nos pacientes com DPOC, 148
Escápula, 4, 9, 10, 11, 14, 306
Esclerose
  sistêmica (escleroderma), 268
  tuberosa, 263
Esclerose sistêmica, 268
Esclerose tuberosa, 263
Escoliose, 112-113
Esôfago, 3, 12, 15, 18, 19, 20, 21, 35, 36, 39, 40, 41, 85, 159, 244, 302
  atresia do, 115
  fístula do, 115
Esofagografia com contraste, 91
Esofagografia, contraste, 91
Espaço morto, 64-65, 84
Espaço morto alveolar, 64
Espaço morto anatômico, 64
Espaço morto fisiológico, 64
Espaço pleural, 239
  ar no *See* Pneumotórax
  drenagem do, 242, 292-293 *See also* Tubo de toracostomia
  quilo no, 244
Espécies reativas de oxigênio, 70
Espirais de Curschmann, na asma, 128

Espirometria, 50, 82, 83, 84
na asma, 127, 129-131
na doença pulmonar obstrutiva crônica, 145, 149
Esplenectomia, pneumonia após, 192
Esputo (escarro)
mau cheiro, no abcesso pulmonar, 189
na asma, 128
na tuberculose, 206-208, 210, 211
Estado asmático, 131
Estase venosa, 224
Estenose glótica, 122
Estenose subglótica, 122
Esterno, 3, 4, 6, 8, 11, 12, 40, 303
bífido, 111
depressão do, 111
fratura do, 245
Esterno bífido, 111
Esternotomia, mediana, 303
Esternotomia mediana, 303
Estimulantes, direção ventilatória e, 78
Estimulantes ventilatórios, 287
Estômago, 13, 39
Estomódeo, 35, 36
Estresse, oxidativo, 70
Estresse oxidativo, na doença pulmonar obstrutiva crônica, 143, 147

Etambutol, para tuberculose, 208
Exercício
asma desencadeada pelo, 125
curva de dissociação da oxiemoglobina e, 68
hiperpneia durante, 75-76
na doença pulmonar obstrutiva crônica, 148-149
na hipertensão arterial pulmonar, 234-235
Expiração
forças durante, 52
músculos da, 49, 50
Exposição ao amianto, no mesotelioma pleural maligno, 170
Exposição ao fungo, pneumonite de hipersensiblidade devido à, 222, 223
Exposição ocupacional, 125
ao cobalto, 220-221
a poeira de sílica, 214-215
Extremidade superior, músculos da, 6
Extubação, 299

F

Facetas articulares, 5
Falta de ar, durante a gravidez, 77
Farmacologia, pulmonar, 278-287
Farmacologia pulmonar, 278-287
Fáscia
clavipeitoral, 6

infraespinosa, 9
toracolombar, 9, 10
Fáscia clavipeitoral, 6
Fáscia infraespinosa, 9
Fáscia toracodorsal, 9, 10
Febre da fumaça metálica, 213
Feixe broncoarterial (broncovascular), 28
Fenda faríngea, 35
Fenda hiomandibular, 35
Feocromocitoma, 172
Fertilidade, na fibrose cística, 157
Feto
circulação pulmonar no, 45
contração diafragmática do, 39
Fibras aferentes, 22
Fibras eferentes, 22
Fibras eferentes parassimpáticas, 22
Fibras eferentes simpáticas, 22
Fibroblastos, 42
Fibrose cística, 155-157
bronquiectasia na, 153
diagnóstico de, 155
doença endócrina na, 157
doença gastrointestinal na, 156-157
doença pulmonar na, 156

fertilidade na, 157
genética da, 155
manifestações clínicas da, 155-156
prognóstico na, 157
testes e tratamento da, 157
Fibrose pulmonar, 61
devido ao amianto, 217-218
idiopática, 257
maciça progressiva, 216
na hemossiderose pulmonar idiopática, 260
na sarcoidose, 266
fígado, 13, 14, 36, 39
disfunção do
manifestações pulmonares de, 273-274
na fibrose cística, 157
na pneumonia viral, 186
Filtros da veia cava, inferior, para embolia pulmonar, 230, 231
Fisioterapia torácica, para fibrose cística, 157
Fissuras, do pulmão, 13, 14, 15
Fístula
arteriovenosa pulmonar, 67
traqueoesofágica, 115, 299
traqueoinominada, 299
Fístula arteriovenosa pulmonar, 67
Fístula traqueoesofágica, 115, 299

Fístula traqueoinominada, 299
Flegmasia cerúlea dolorosa, 225-226
Fluconazol, para criptococose, 201
Flumazenil, para estimulação ventilatória, 287
Fluorodesoxiglicose tomografia de emissão de pósitron (FDG-PET), 90-91
Fluoroquinolonas, para tuberculose, 210
Fluoroscopia, 86
Fluticasona, 278, 279, 283
Fluxo de transição, 56, 57
Fluxo expiratório
  máximo, determinantes do, 56-57, 58
  velocidade do, 82
Fluxo expiratório de pico (PEF), 82, 127
Fluxo expiratório máximo, determinantes do, 56-57, 58
Fluxo laminar, 55, 57
Fluxo sanguíneo pulmonar, 25, 27, 28, 45, 59-61, 62, 63
  distribuição do, 60, 62
    postura e, 97
    variações regionais no, 97
  medição do, 60
  perinatal, 45
  redistribuição do, causas de, 97-98
  relação perfusão-ventilação para, 65-67
Fluxo sanguíneo, pulmonar *See* Fluxo sanguíneo pulmonar
Fluxo turbulento, 55, 57

Foice cerebral, 3
Fondaparinux, após embolia pulmonar, 230
Forame cego, 36, 37, 39
Foramina
de Bochdalek, 99
de Morgagni, 99
hérnia pela, 114
Fórceps, 105
Formoterol, 279
Fosfodiesterase, inibição da, pela teofilina, 280
Fossa glenoide, 4
Fossa infraespinosa, 4
Fossa nasal, 36
Fossa piriforme, 123
Fossa subescapular, 4
Fossa supraespinal, 4
Fração de *shunt* (desvio), 84
Fratura
costela, 99, 120, 245, 246
esterno, 245
Função pulmonar
na asma, 129-131
na bronquite crônica, 141
na cifoescoliose, 113
na dermatomiosite-polimiosite, 270

na disfunção das pregas vocais, 123
na doença pulmonar obstrutiva crônica, 141, 145, 149
na fibrose pulmonar idiopática, 257
na hipertensão arterial pulmonar, 234
na histiocitose de células de Langerhans pulmonar, 264
na linfangioleiomiomatose, 263
na sarcoidose, 265
no enfisema, 140-141
testes de, 49, 82-84

G

Gânglio da raiz dorsal, 11
Ganglioneuroblastoma, 172
Ganglioneuroma, 172
Gânglio simpático, 11
cervical, 22
Gás(es)
composição alveolar do, 65
difusão de, 61-63, 64
propriedades do, 63
Gases sanguíneos arteriais, 84
durante oxigenoterapia, 289
na embolia pulmonar, 228
Gás(es) sanguíneo(s) *See also* Dióxido de carbono; entradas com *gás* Oxigênio
arterial, 84

durante oxigenoterapia, 289
na asma, 131
na embolia pulmonar, 228
Glândula hipófise, 3
Glândula paratireoide, desenvolvimento da, 37
Glândulas mucosas, desenvolvimento das, 37
Glândulas submucosas, 25, 27
Glândula suprarrenal, 14
Glândula tireoide, 13, 18, 37
Glutationa, 70
Gordura, dentro do nódulo pulmonar, 96, 98
Gradiente alveolar-arterial de oxigênio, 84
Gradiente arterial-alveolar de oxigênio, 84
Gradiente de albumina, líquido pleural, 240
Gradientes de pressão parcial alveolar-capilar, 62
Gráficos de volume-tempo, 82
Grampeador de corte, 308
Granuloma
laríngeo, 121, 122
na beriliose, 219
na sarcoidose, 265, 266
nasolabial, na coccidioidomicose, 198
na tuberculose, 204
pulmonar, 169
Granulomatose de Wegener, 271

Granulomatose, Wegener, 271
Gravidez
embolia pulmonar na, 232
falta de ar durante, 77
na hipertensão arterial pulmonar, 235
varicela na, 183-184
Grupo respiratório dorsal (DRG), 74
Grupo respiratório ventral (VRG), 74

H

Hamartoma, 96, 98, 169
Hemoglobina, oxigênio e, combinação química entre, 65, 67-68
Hemoptise, na hemossiderose pulmonar idiopática, 260
Hemorragia
alveolar, difusa
na vasculite, 271
no lúpus eritematoso sistêmico, 269
dentro da cavidade pleural, 249
na hemossiderose pulmonar idiopática, 260
na linfangioleiomiomatose, 263
Hemossiderose pulmonar, idiopática, 260
Hemossiderose, pulmonar, idiopática, 260
Hemotórax, 249, 292
Heparina, após embolia pulmonar, 230
Hepatite, na pneumonia viral, 186

Hérnia
diafragmática congênita, 99, 114
hiatal, 172
Hérnia hiatal, 172
Higroma cístico, 171
Higroma, cístico, 171
Hilo, 15
Hipercalcemia, paraneoplásica, 166
Hipercapnia, 289
efeitos vasculares pulmonares da, 61
na cifoescoliose, 112-113
Hiperpneia, durante o exercício, 75-76
Hipertensão arterial pulmonar, 61, 90, 233-236
definição de, 233
diagnóstico de, 233-234, 235
fisiopatologia da, 233, 234
idiopática, 233
no lúpus eritematoso sistêmico, 269
septostomia atrial para, 236
transplante de pulmão para, 236
tratamento da, 234-236
Hipertensão pulmonar, 233-236 *See also* Hipertensão arterial pulmonar
classificação da, 233
na cifoescoliose, 112
na doença pulmonar obstrutiva crônica, 152

na esclerose sistêmica, 268
na sarcoidose, 265
persistente, no neonato, 45
pós-capilar, 97-98
pré-capilar, 97
tromboembólica crônica, 230-231, 234
Hipertensão, pulmonar *See* Hipertensão arterial pulmonar Hipertensão pulmonar
hipertensão pulmonar tromboembólica, crônica, 230-231
Hipertensão venosa pulmonar (pós-capilar), 97-98
Hiperventilação, 77
Hipocapnia, 289
Hipofaringe, 3
Hiponatremia, na síndrome do hormônio antidiurético inapropriado, 166
Hipoventilação, 77-78
alveolar, 65
na asma, 130-131
na cifoescoliose, 112, 113
na dermatomiosite-polimiosite, 270
síndromes associadas à, 276
Hipoventilação alveolar, 65
na asma, 130-131
na cifoescoliose, 112, 113
Hipoxia/hipoxemia, 289
efeitos vasculares pulmonares da, 61
na cifoescoliose, 112, 113

na contusão pulmonar, 246
na hipertensão arterial pulmonar, 234
na síndrome hepatopulmonar, 273-274
relacionada ao sono, 276
respostas e adaptação à, 77
Histiocitose das células de Langerhans, pulmonar, 264
Histona desacetilase, ativação induzida pela teofilina da, 280
Histoplasmose, 196-197
HIV/AIDS
criptococose no, 201
pneumonia no, 192, 193
tuberculose e, 203, 211
Hospedeiro imunocomprometido, criptococose no, 201

I

Iloprost, para hipertensão arterial pulmonar, 236
Imagem com radionuclídeo, 90-91
Imagem de ressonância magnética, 91
Impressão cardíaca, 15
Imunoglobulina E
anticorpo contra, 285
na asma, 133
Imunoglobulina para varicela, 187
Imunoglobulina, varicela, 187
Inalador dose calibrado, 279, 281

Inalador, dose medida, 279, 281
Incisura cardíaca, 13, 15, 40
Incisura escapular, 4
Incisura interaritenoide, 123
Incisura supraesternal, 4
Incontinência urinária, induzida pela tosse, 120
Incontinência urinária, induzida pela tosse, 120
Índice de Reid, 27, 142
Infantes prematuros, deficiência de surfactante em, 42-43
Infarto pulmonar, 226, 229
Infarto, pulmonar, 226, 229
Infecção
  controle de, na doença pulmonar obstrutiva crônica, 111
  pulmonar *See* Infecção pulmonar Pneumonia
  trato respiratório
    bronquiectasia na, 153
    viral, asma e, 124-125
Infecção anaeróbica, no abcesso pulmonar, 188-189
Infecção bacteriana
  na fibrose cística, 156
  na pneumonia adquirida na comunidade, 175-182
  no abcesso pulmonar, 188-189
Infecção do trato respiratório *See also* Infecção pulmonar
  bronquiectasia na, 153
  viral, asma e, 124-125

Infecção por *Chlamydophila pneumoniae*, 178
Infecção por *Legionella pneumoniae*, 178-179
Infecção por *Streptococcus pneumoniae*, 175
Infecção pulmonar *See also* Pneumonia
  bacteriana
    na fibrose cística, 156
    no abcesso pulmonar, 188-189
  micobacteriana
    não tuberculosa, 212
    tuberculosa *See* Tuberculose
  na actinomicose, 194
  na aspergilose, 202
  na blastomicose, 199
  na coccidioidomicose, 198
  na criptococose, 201
  na histoplasmose, 196-197
  na nocardiose, 195
  na paracoccidioidomicose, 200
Infecção viral do trato respiratório, asma e, 124-125
Infertilidade, na fibrose cística, 157
Inflamação
  na asma, 131-132
  na doença pulmonar obstrutiva crônica, 143-144, 147
Influenza (gripe), 183, 184
  pneumonia na, 183, 184, 185, 187

vacina para, 187
Inibidores da fosfodiesterase-5, para hipertensão arterial pulmonar, 236
Inibidores da neuraminidase, para pneumonia viral, 187
Inspiração
forças durante, 52
músculos da, 49, 50
Insuficiência cardíaca
direita, na hipertensão arterial pulmonar, 233
efusão pleural na, 240
na embolia pulmonar, 227
respiração periódica na, 78
Insuficiência cardiorrespiratória, na cifoescoliose, 112
Insuficiência pancreática, na fibrose cística, 156-157
Insuficiência respiratória
aguda, 289
na dermatomiosite-polimiosite, 270
oxigenioterapia
aguda, 289
crônica, 291
Intestino anterior embrionário, 36
Intubação endotraqueal
estenose traqueal após, 122
granuloma devido a, 121
morbidade da, 299
nasotraqueal, 296, 297, 299

orotraqueal, 296, 297, 299
técnica de, 297
Intubação *See* Intubação endotraqueal
Intubação nasotraqueal, 296, 297, 299
Intubação orotraqueal, 296, 297, 299
Íon hidrogênio, concentração do, 69
Isoniazida, para tuberculose, 208, 209, 210
Itraconazol
para aspergilose broncopulmonar alérgica, 202
para blastomicose, 199
para criptococose, 201
para histoplasmose, 197

J

Junções celulares firmes, 29, 31

K

Kohn, poros de, 24

OceanofPDF.com

L

Lábios, lesões dos, na paracoccidioidomicose, 200
Lâmina cricoide, 38
Lâmina de tecido conjuntivo, 23
Laringe, 3, 22
  câncer de, 121
  desenvolvimento da, 38
  estenose da, 122
  granuloma de, 121, 122
  lesões da, 121
Laringofaringe, 3
Laringoscopia, flexível, na disfunção das pregas vocais, 123
Laringoscópio, na intubação endotraqueal, 297
Laringospasmo, 299
Lavagem
  broncoalveolar
    na pneumonia eosinofílica, 272
    para hemossiderose pulmonar idiopática, 260
    para proteinose alveolar pulmonar, 261
  pulmonar, para proteinose alveolar pulmonar, 261
Lavagem broncoalveolar
  na pneumonia eosinofílica, 272

para hemossiderose pulmonar idiopática, 260
para proteinose alveolar pulmonar, 261
Lei de Laplace, 53, 54
Lei de Poiseuille, 57
Lei do gás perfeito, 63
Lesão de esmagamento, asfixia traumática devido a, 252
Lesão de Ghon, na tuberculose, 205
Lesão nasal, na paracoccidioidomicose, 200
Lesão oxidativa, 70
Lesão por cádmio, 220, 221
Lesão pulmonar aguda (ALI), 237, 256
Leucotrienos, 284, 285
Lidocaína, para broncoscopia flexível, 102
Ligamento arterioso, 18, 21, 159, 305
Ligamento costocoracoide, 6
Ligamento costotransversário, 5, 11
Ligamento costovertebral, 5
Ligamento cricotireoideo, 23
Ligamento falciforme, 39
Ligamento glossoepiglótico, 123
Ligamento interarticular, 5
Ligamento intertransversário, 5
Ligamento pulmonar, 15, 20, 21, 159
Ligamento radial, 5
Limiar anaeróbico, 84

Linfadenectomia, mediastinoscópica assistida por vídeo, 107
Linfadenectomia mediastinoscópica assistida por vídeo (VAMLA), 107
Linfadenopatia
  mediastinal e hilar, ultrassonografia endobrônquica na, 106
  metastática, 172
  na paracoccidioidomicose, 200
  pulmonar, na histoplasmose, 197
Linfadenopatia broncopulmonar (hilar), 106
Linfadenopatia hilar, ultrassonografia endobrônquica na, 106
Linfadenopatia mediastinal, ultrassonografia endobrônquica na, 106
Linfadenopatia pulmonar, na histoplasmose, 197
Linfangiectasia, pulmonar, congênita, 117
Linfangiectasia pulmonar, congênita, 117
Linfangioleiomiomatose pulmonar, 263
Linfangioleiomiomatose, pulmonar, 263
Linfangioma, 171
Linfócitos
  na asma, 132-133
  na resposta imune, 34
Linfoma
  mediastinal, 171
  não Hodgkin, massa mediastinal secundária ao, 100
Linfoma não Hodgkin, massa mediastinal secundária a, 100
Linfonodo de Virchow, 32
Linfonodos broncopulmonares (hilar), 15, 20, 21, 32, 33

Linfonodos cervicais, inferior profunda, 32, 33
Linfonodos da aorta, 32, 159
Linfonodos diafragmáticos (frênicos), 8
Linfonodos escalenos, 32, 33
Linfonodos esternais (torácicos internos), 8
Linfonodos frênicos (diafragmático), 8
Linfonodos hilares, 15, 20, 21, 32, 33
Linfonodos intercostais, 8
Linfonodos mediastinais, 107, 109, 159
  invasão cancerosa de, 164
Linfonodos pulmonares, 32, 33
Linfonodos torácicos, internos, 8
Linfonodos traqueais (paratraqueal), 32, 33
Linfonodos traqueobrônquicos, 32, 33
Língua, 3, 36, 37, 39
  lesões da
    na histoplasmose, 196
    na paracoccidioidomicose, 200
  músculos da, inervação de, 41
  raiz da, 123
Língula, 15
Linha alba, 3, 6
Linha nucal, superior, 9
Linhas de Kerley B, na doença intersticial, 94
Lipomatose mediastinal, 100

Lipomatose, mediastinal, 100
Líquido pleural
gradiente de albumina no, 240
no quilotórax, 244
Lobectomia, 305
para enfisema lobar congênita, 119
Lobos, do pulmão, 3, 16-17, 23, 38
Lóbulo, 24
Lúmen capilar, 29, 31
Lúpus eritematoso, 269
Lúpus eritematoso sistêmico, 269

M

Macrófagos, alveolares, 30, 34
Máculas, poeira de carvão, 216
Malformação adenomatoide cística do pulmão, congênita, 117
Malformação adenomatoide do pulmão, cística, congênita, 117
Mamilo, 13
Mandíbula, 302
Mandíbula, actinomicose da, 194
Manifestações paraneoplásicas de câncer pulmonar, 166-167
Manobra de Heimlich, 295
Manúbrio, 4
Máscara de reinalação parcial, 290
Máscara de Venturi, 290

Mascara equimótica, na asfixia traumática, 252
Máscara, oxigenioterapia via, 290
Máscara sem respirador, 290
Massa de músculos infra-hióideos, 41
Massa de músculos linguais, 41
Mastócitos, na resposta imune, 34
Mediastino, 12, 15, 40
  anatomia do, 20-21
  anormalidades do, avaliação radiográfica de, 99-100
  compartimentos do, 20, 99-100, 171
  desenvolvimento do, 40
  linfoma do, 171
  massas no, 100, 171-172
  tumores do
    anterior, 171
    médio-posterior, 172
    paravertebral, 172
    remoção do, 303
Mediastinoscopia, 107
Mediastinotomia, 107
Medicina do sono, 275
Medula espinal, 40, 41
  torácica, 22
  trato descendente na, 22
Medula oblonga, 3

Membrana basal, 26, 31, 43
Membrana capilar alveolar
área de superfície da, 42
danos a, 256
desenvolvimento da, 41-42, 43
estrutura da, 29-31
fluxo de líquidos através da, 237
lesão da, 70
transferência de gases através da, 62, 64
Membrana intercostal, 11, 20, 21
Membrana orofaríngea, 35
Membrana oronasal, 36, 39
Membrana plasmática, 30, 31
Membrana pleuroperitoneal, 39, 41
Membrana respiratória *See* Membrana capilar alveolar
Membrana tirocricoide, 38
Membrana tiro-hióidea, 38, 302
Meningocele, torácica lateral, 172
Mesênquima esplâncnico ventral para o esôfago, 36
Mesentério esofageano, 41
Mesoderma esplâncnico do intestino ventral, 35
Mesotelioma, 99
pleural, maligno, 170
relacionado ao amianto, 218
Metaloproteinases da matriz, na doença pulmonar obstrutiva crônica, 143, 147

Metaloproteinases, matriz, na doença pulmonar obstrutiva crônica, 143, 147
Metástase, para o pulmão, 173
Metástase pulmonar linfangítica, 173
Metilxantinas *See* Teofilina (metilxantinas)
Método de diluição de hélio, 50-51
Metotrexato, para asma, 286
Microscopia
  de glândulas submucosas brônquicas, 27
  do epitélio respiratório, 25, 26
Microscopia de luz
  de glândulas submucosas brônquicas, 27
  do epitélio respiratório, 25
Microscopia eletrônica, do epitélio respiratório, 26
Mielencéfalo, 41
Miosite, doença pulmonar intersticial na, 270
Míótomo, 40
Mitocôndria, 30, 31
Mixedema e hipoventilação, 77
Modafinil, para estimulação ventilatória, 287
Moldes bronquiolares, na asma, 128
Monóxido de carbono, capacidade de difusão do pulmão para, 62-63, 146
Montelukast, 284, 286
Músculo deltoide, 6, 7, 9
Músculo digástrico, 302
Músculo eretor da espinha, 10, 11

Músculo escaleno, 5, 7, 8, 10, 18, 20, 21
contração do, 49
fetal, 39
Músculo esplênio da cabeça, 9, 10
Músculo esplênio do pescoço, 10
Músculo esternal, 6, 7
Músculo esternocleidomastoideo, 6, 9
contração do, 49
fetal, 39
Músculo esternoióideo, 6, 7, 8
Músculo esternotireóideo, 6, 7, 8, 302
Músculo estiloióideo, 302
Músculo hioglosso, 302
Músculo infraespinado, 9, 11
Músculo latíssimo do dorso, 6, 9
Músculo levantador da escápula, 7, 9, 10
Músculo miloióideo, 302
Músculo oblíquo, 3, 6, 9, 11
durante expiração, 49
Músculo omióideo, 6, 7, 302
Músculo peitoral maior, 6, 7, 11
Músculo peitoral menor, 6, 7
Músculo redondo maior, 9, 10
Músculo redondo menor, 9
Músculo reto do abdome, 3, 6, 7, 11

durante expiração, 49
Músculo romboide maior, 9-10, 11
Músculo romboide menor, 9-10
Músculos abdominais
anterolateral, 6
durante a expiração, 49
Músculo sacroespinal, 10
Músculo serrátil anterior, 5, 6, 7, 9, 10, 11
Músculo serrátil posterior, 9, 10
Músculos intercostais, 6, 7, 8, 10, 11, 20, 21, 73, 74
contração do, 49
fetal, 39
durante expiração, 49
Músculos intrínsecos, do tórax, 6-7
Músculos *Ver também* músculos pelos nomes
abdominal, durante expiração, 49
extremidade superior, 6
intrínsecos, do tórax, 6-7
lisos, alveolar, 37, 42
parede anterolateral abdominal, 6
respiratórios, 49-50
Músculos levantadores, 10
Músculos transversoespinais, 10
Músculo subclávio, 5, 6, 7, 20, 21
Músculo subescapular, 10, 11

Músculo supraespinal, 9
Músculo tireo-hióideo, 302
Músculo transverso do abdome, 7, 8, 10
  durante expiração, 49
Músculo transverso do tórax, 7, 8, 11, 12
Músculo trapézio, 6, 7, 9, 11
Mutações KRAS, no adenocarcinoma de pulmão, 161
Mycobacterium kansasii, 212
Mycobacterium tuberculosis, 203 *See also* Tuberculose
Mycoplasma pneumoniae, 177-178

N

Naloxona, para estimulação ventilatória, 287
Nariz *Ver* entradas com nasal
Nasofaringe, 3
Nebulizador, 279, 281
Neonato
  circulação pulmonar no, 45
  dificuldade respiratória no, 111, 114 *See also* Síndrome da angústia respiratória
  hipertensão pulmonar persistente no, 45
  pulmão no, 22
Nervo acessório, 9, 10
Nervo cervical, 41
Nervo espinal torácico, 9
Nervo esplâncnico, torácico maior, 12, 20, 21

Nervo frênico, 7, 8, 10, 18, 20, 21, 39, 40, 41, 73, 74, 305, 306, 307
Nervo glossofaríngeo, 22, 73
Nervo hipoglosso, 41
Nervo laríngeo
  recorrente, 18, 21, 22, 165, 305
  superior, 22, 302
Nervo peitoral, 6
Nervos adrenérgicos, 22
Nervos intercostais, 6, 7, 8, 10, 11, 20, 21, 73, 74
  bloqueio do, para fraturas das costelas, 245
Nervos intercostobraquiais, 7, 10
Nervos simpáticos, 22
Nervo torácico, 6, 7, 11
Nervo toracoabdominal, 6
Nervo vago, 18, 20, 21, 22, 73, 74, 165, 305
Neurilemoma, 172
Neuroblastoma, 172
Neurofibroma, 172
  mediastinal, remoção do, 303
Neutrófilos, na resposta imune, 34
Neutropenia, induzida pela quimioterapia, pneumonia na, 192
Nitrogênio, difusão de, 61
Nível de dímero D, na embolia pulmonar, 228
Nocardiose, 195
Nódulos

das pregas vocais, 121
de Caplan, 215, 267
na artrite reumatoide, 267
na histiocitose de células de Langerhans pulmonar, 264
na sarcoidose, 265
periféricos, ultrassonografia endobrônquica de, 106
pleural, 98-99
poeira de carvão, 216
pulmonar
intersticial, 94-95
metastáticos, 173
na doença alveolar difusa, 95, 96
na histoplasmose, 197
ressecção VATS de, 308
solitário, 96, 98, 169
silicótica, 214
Nódulos pulmonares *See* Nódulos
Nó jugular, 4, 13
Notocorda, 40
Núcleo do trato solitário, 74
Número de Reynolds, 55

O

Octreotida, para síndrome carcinoide, 168
Omalizumab, para asma, 135-136, 285

Omento, 39
Ondine, 78
Opacidades
na bronquiectasia, 95
na doença intersticial *versus* alveolar, 94
na pneumonia, 85, 96
na pneumonia em organização criptogênica, 262
Opioides, para tosse, 286, 287
Orofaringe, 3
Osso hioide, 302
Ossos do tórax, 4
Osteoartropatia, hipertrófica pulmonar, 167
Osteopenia, na fibrose cística, 157
Óxido nítrico, exalado, 101
na asma, 101, 129
Oxigênio de pulso, 84
Oxigênio *See also* Hipoxia/hipoxemia
captação de, 63-64, 65
consumo máximo de (VO_2max), 84
difusão de, 61, 62, 64
durante o exercício, 75
equivalente ventilatório para, 84
gasoso, 291
hemoglobina e, combinação química entre, 65, 67-68
líquido, 291

pressão parcial do, 64, 65, 66, 84, 289
transporte de, 67-68
Oxigenioterapia
composição dos gases sanguíneos arteriais durante, 289
cuidado e monitoramento durante, 289
dispositivos de liberação para, 290, 291
na cifoescoliose, 113
na insuficiência respiratória aguda, 289
na insuficiência respiratória crônica, 291
para doença pulmonar obstrutiva crônica, 150, 152
para exacerbações da asma, 136
Oximetria, 234, 289
Oximetria de pulso, 289

P

Padrão de pavimento em mosaico, na proteinose alveolar pulmonar, 261
Palato, primitivo, 36
Papilomatose, respiratória recorrente, 121
Paracoccidioidomicose, 200
Paraganglionoma, 172
Parede torácica
abcesso da, na actinomicose, 194
anormalidades da, avaliação radiográfica de, 99, 100
componentes da, 51-52
infecção da, 99

propriedades elásticas da, 52, 53-54, 55
tumores originados na, 99, 100
Parede torácica, anterior, 6-8
artérias da, 7
drenagem linfática da, 8
músculos da, 4, 6-7
nervos da, 7
veias da, 7-8
Pectus excavatum, 111
Peito carinado condrogladiolar, 111
Peito carinado condromanubrial, 111
Peito carinado (de pombo), 111
Peito de pombo, 111
Peito escavado, 111
Peito *See also* Tórax
de pombo, 111
drenagem do
postural, 294
sistemas de sucção para, 293
tubo para *See* Tubo de toracostomia
em funil, 111
instável, 246
radiografia do *See* Radiografia
trauma no, 245-253
Pele

na blastomicose, 199
na criptococose, 201
na dermatomiosite-polimiosite, 270
na esclerose sistêmica, 268
na pneumonia viral, 186
na sarcoidose, 265
Penicilina
para actinomicose, 194
para pneumonia pneumocócica, 176
Pentamidina, para pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, 193
Peptídeo natriurético cerebral (BNP), no edema pulmonar, 238
Peptídeo relacionado ao paratormônio, na hipercalcemia da malignidade, 166
Percussão, para drenagem postural de secreções, 294
Pericárdio, 3, 12, 13, 18, 303, 305, 306
fibrosos, 20, 21
mediastinal, 12
parietal, 40
visceral, 40
Pericárdio mediastinal, 12
Pericárdio parietal, 40
Pericárdio visceral, 40
Pericardite, constritiva, efusão pleural na, 240
Pescoço
músculos do, inervação do, 41
triângulo posterior do, 6, 9

Pirazinamida, para tuberculose, 208
Placas, pleural, 218
Pletismografia corporal, 51, 83
Pletismografia, corporal, 51, 83
Pleura, 15, 239
  cúpula (domo) da, 3
  desenvolvimento da, 40
  drenagem linfática da, 32-33
  mesotelioma maligno da, 170
  parietal, 3, 40, 303
    cervical, 13, 20, 21
    costal, 12, 14, 18, 20, 21
    diafragmático, 12, 18
    mediastinal, 12, 18, 20, 21
  visceral, 3, 28, 36, 40
Pleura mediastinal, 3, 12
Pleura parietal, 3, 40, 303
  cervical, 13, 20, 21
  costal, 12, 14, 18, 20, 21
  diafragmático, 12, 18
  mediastinal, 12, 18, 20, 21
Pleura visceral, 3, 28, 36, 40
Pleurite, na tuberculose, 205
Pleurodese, assistida por vídeo, 308
Plexo

braquial, 7, 10, 18, 20, 21, 165
capilar, 28
esofageano, 18, 20, 21
pulmonar, 22
venoso pélvico, 225
Plexo braquial, 7, 10, 18, 20, 21, 165
Plexo capilar, 28
Plexo esofageano, 18, 20, 21
Plexo pulmonar, 22
Plexo venoso pélvico, 225
Pneumatocele, pós-traumática, 250
Pneumoconiose
caolin, 220
cobalto, 220-221
complicada, 216
dos trabalhadores de carvão, 216
grafite, 221
poeira mista, 220
reumatoide, 215
terra de Fuller, 221
Pneumoconiose de caolina, 220
Pneumoconiose de terra de Fuller, 221
Pneumoconiose do cobalto, 220-221
Pneumoconiose do grafite, 221
Pneumoconiose dos trabalhadores do carvão, 216

Pneumoconiose reumatoide, 215
Pneumonia, 174-193
adquirida na comunidade, 174
bacteriana, 175-182
viral, 183-187
diagnóstico de, 186
manifestações clínicas da, 185-186
patogênese da, 185
patógenos específicos na, 183-184
prevenção da, 187
tratamento da, 187
adquirida no hospital (nosocomial), 174, 190-191
aspiração, na dermatomiosite-polimiosite, 270
associada ao ventilador, 174, 190-191, 301
associada à saúde, 174, 190-191
atípica, 174, 177-179
bactéria gram-negativa, 182
Chlamydophila, 178
citomegalovírus, 184, 186, 187
classificação da, 174
criptogênica em organização, 262
de Friedlander, 182
eosinofílica, 272
Haemophilus influenzae, 181
idiopática, após transplante de células hematopoiéticas, 274

influenza, 183, 184, 185, 187
intersticial, 257-259, 267
Klebsiella, 182
Legionella, 178-179
lobar, 174, 175
micoplasma, 177-178
no hospedeiro imunocomprometido, 174, 192-193
pneumocócica, 175-176
Pneumocystis jiroveci, 193
Staphylococcus aureus, 180
típica, 174
varicela, 183-184, 185, 186, 187
visão geral da, 174
Pneumonia adquirida na comunidade *See* Pneumonia, adquirida na comunidade
Pneumonia adquirida no hospital (nosocomial), 174, 190-191
Pneumonia associada ao ventilador, 174, 190-191, 301
Pneumonia associada a trabalhadores da saúde, 174, 190-191
Pneumonia bacteriana gram-negativa, 182
resistente à multidrogas, 191
Pneumonia de Friedlander, 182
Pneumonia em organização criptogênica, 262
Pneumonia eosinofílica, 272
Pneumonia intersticial
aguda, 259
descamativa, 258-259

idiopática, 257-259
inespecífica, 257-258
na artrite reumatoide, 267
usual, 257, 267
Pneumonia nosocomial, 174, 190-191
Pneumonia pneumococócica, 175-176
Pneumonia por aspiração, na dermatomiosite-polimiosite, 270
Pneumonia por Citomegalovírus, 184, 186, 187
Pneumonia por *Haemophilus influenzae*, 181
Pneumonia por infecção com *Klebsiellae*, 182
Pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, 193
Pneumonia por varicela, 183-184, 185, 186, 187
Pneumonia viral, adquirida na comunidade, 183-187
diagnóstico de, 186
manifestações clínicas de, 185-186
patogênese da, 185
patógenos específicos na, 183-184
prevenção de, 187
tratamento da, 187
Pneumonite de hipersensiblidade, 222-223
Pneumonite, hipersensibilidade, 222-223
Pneumonite intersticial linfoide, 258, 259
Pneumonite intersticial, linfoide, 258, 259
Pneumotórax, 247-248
aberto, 248

colocação de tubo torácico para, 292
espontâneo, 247
na doença pulmonar obstrutiva crônica, 151
na linfangioleiomiomatose, 263
na metástase pulmonar, 173
na ruptura traqueobrônquica, 251
tensão, 247
traumático, 247
Pneumotórax de tensão, 247
Pó de minério de ferro, inalação de, 221
Poliangeíte microscópica, 271
Poliangiíte, microscópica, 271
Polimiosite, 167, 270
Pólipos, das pregas vocais, 121
Polissonograma, 275
Poluição
asma e, 125-126
doença pulmonar obstrutiva crônica e, 139, 148
Ponte, 3
Ponte laringotraqueal, 35, 37
Prednisolona, para asma, 282
Prednisona
para asma, 282
para sarcoidose, 266
Prega ariepiglótica, 123

Prega etmoidal, 39
Prega maxilar, 39
Prega pleuropericárdica, 36, 38, 40
Prega pleuroperitoneal, 36, 38
Pregas ventriculares (falsas cordas), 123
Pregas vocais, 3
  cistos das, 121
  disfunção das, 123
  nódulos das, 121
  pólipos das, 121
  visualização broncoscópica das, 103
Pressão alveolar, 52
Pressão das vias aéreas positiva contínua, nasal, para apneia obstrutiva do sono, 276
Pressão de recuo, estática, 83
Pressão dos músculos, testes de, 84
Pressão expiratória, máxima, 83
Pressão expiratória máxima (MEP), 83
Pressão inspiratória, máxima, 83
Pressão inspiratória máxima (MIP), 83
Pressão intravascular, 59-60
Pressão parcial dos gases, 61, 62, 64, 65, 66, 84, 289
Pressão pleural, 52, 59, 61, 83
Pressão transmural, 55
Pressão transpulmonar, 52, 53, 55
Processo coracoide, 4, 6, 7

Processo espinhoso, 9, 10, 14
Processo maxilar, 35
Processo palatino, 39
Processo transverso, 5
Processo xifoide, 4, 6, 8, 13, 295
Proporção de troca respiratória, 64
Proporção de volume espaço morto-volume expirado (Vd/VT), 84
Propriedades elásticas
  da parede torácica, 52, 53-54, 55
  do pulmão, 41, 42, 52-53, 55, 56, 58, 83
Prostanoides, para hipertensão arterial pulmonar, 236
Proteases, na doença pulmonar obstrutiva crônica, 143, 147, 148
Proteínas caveolinas, 31
Proteinose alveolar, pulmonar, 261
Proteinose alveolar pulmonar, 261
Proteinose, pulmonar alveolar, 261
Protriptilina, para estimulação ventilatória, 287
Protuberância occipital, 9
Pseudocisto, 250
Pseudomonas aeruginosa
  na fibrose cística, 156
  virulência da, 191
Pseudotumor, 98
Psitacose, 178
Pulmão da banheira quente, 223

Pulmão *Ver também* entradas com Pulmonar
abcesso do, 174, 188-189
características clínicas do, 189
na pneumonia por *Klebsiella*, 182
patogênese da, 188-189
testes diagnósticos do, 189
tratamento da, 189
ácinos do, 24
adenocarcinoma de, 161
agenesia de, 116
anatomia segmentar do, 16-17, 23, 24, 36, 37, 104, 159, 308
ápice do, 13, 14, 15
aplasia de, 116
banheira quente, 223
biópsia de
aberta, 308
na hipertensão arterial pulmonar, 234
câncer de *See* Câncer pulmonar
capacidade do, 50-51, 82, 83
carcinoma de células escamosas do, 160
carcinoma de pequenas células do, 163, 166, 167
cavitação do, 250
cistos do, congênito, 117
colapso do *See* Atelectasia
complacência do, 52-53

dinâmica, 57-59, 60, 83
estática, 83
consolidação do *See* Consolidação
contusão do, 246
de fazendeiro, 222
desenvolvimento do, 35-44
devagar, 116
difusão gasosa no, 61-63, 64
drenagem linfática do, 25, 32-33
exame radiológico do, 85-100
fissuras do, 13, 14, 15
fluxo sanguíneo para *See* Fluxo sanguíneo pulmonar
hilo do, 3, 40
hiperinflação dinâmica do, na doença pulmonar obstrutiva crônica, 145-146, 150
hipoplasia de, 116
na hérnia diafragmática congênita, 114
inexpansível, 241
infecção do *See* Infecção pulmonar
laceração do, 250
lesão de
aguda, 237, 256
oxidante, 70
lobos do, 3, 16-17, 23, 38
metastáse para, 173
no equilíbrio ácido-básico, 69

no neonato, 22
preso, 241
propriedades elásticas do, 41, 42, 52-53, 55, 56, 58, 83
recuo elástico do, no enfisema, 146, 150
relação pressão-volume do, 53, 54, 55, 56, 58
ressecção do
  auxiliada por vídeo, 308
  cunha, 304
  segmentar, 304
  via cirurgia de redução de volume pulmonar, 152, 309
  via lobectomia, 305
  via pneumonectomia, 306-307
ruptura do, 247
segmentos broncopulmonares do, 16-17, 23, 24, 36, 37, 104, 159, 308
sequestro de, 118
substâncias vasoativas, 71-72
superfície medial do, 15
suprimento sanguíneo para, 19, 25, 28
tensão superficial do, 53, 54
topografia anterior do, 13
topografia posterior do, 14
transplante de, 310
  bilateral, 310
  lobar de doador vivo, 310
  para doença pulmonar obstrutiva crônica, 152

para hipertensão arterial pulmonar, 236
simples, 310
troca de gases no, 63-69
tumores benignos do, 169
volumes de, 50-51, 63, 82
fechada, 59, 61, 83
na doença pulmonar obstrutiva crônica, 145, 149
Pulmão preso, 241
Pulso cardíaco, no enfisema, 140
Pulso dorsal, na trombose venosa, 226
Punção, para drenagem postural, 294
Quilotórax, 244
na linfangioleiomiomatose, 263
Quimiorreceptores
central, 73-74
periféricos, 73
Quimiorreceptores centrais, 73-74
Quimiorreceptores da aorta, 73
Quimiorreceptores periféricos, 73
Quimioterapia
neutropenia devido a, pneumonia na, 192
para câncer pulmonar, 160, 161, 162, 163
para síndrome da veia cava, 164
para síndrome de Pancoast, 165
Quociente respiratório, 64

R

Radiografia
contraste, 87, 88, 89
da metástase pulmonar, 173
de consolidação, 92, 95, 97
do alargamento mediastinal, 100
exame de rotina, 85-86, 87
na adenocarcinoma de pulmão, 161
na asbestose, 218
na asma, 128
na aspergilose, 202
na atelectasia, 91-94
na beriliose, 219
na bronquite crônica, 146
na contusão pulmonar, 246
na criptococose, 201
na doença intersticial *versus* alveolar, 94
na embolia pulmonar, 227
na hemossiderose pulmonar idiopática, 260
na hipertensão arterial pulmonar, 233-234
na histiocitose de células de Langerhans pulmonar, 264
na lesão pulmonar aguda, 256
na linfangioleiomiomatose, 263
na pneumoconiose dos trabalhadores de carvão, 216
na pneumonia em organização criptogênica, 262

na pneumonia eosinofílica, 272
na pneumonia pneumocócica, 175
na pneumonia por *Haemophilus influenzae*, 181
na pneumonia por *Klebsiella*, 182
na pneumonia por *Legionella*, 179
na pneumonia por micoplasma, 177
na pneumonite de hipersensiblidade, 222
na proteinose alveolar pulmonar, 261
na sarcoidose, 265
nas fraturas das costelas e do esterno, 245
na silicose, 214, 215
na síndrome da angústia respiratória, 255
na síndrome de Pancoast, 165
na tuberculose, 205, 206, 207, 208
no abcesso pulmonar, 189
no enfisema, 147-148
portátil, 85, 86
Radioterapia
para câncer pulmonar, 160, 161, 162, 163
para síndrome da veia cava, 164
para síndrome de Pancoast, 165
Raiz dorsal, 11
Raiz ventral, 11
Ramo, dorsal/ventral, 11
Ramos comunicantes, 11, 20, 21

Rash (erupções)

na dermatomiosite-polimiosite, 270

na pneumonia viral, 186

Reabilitação pulmonar, na doença pulmonar obstrutiva crônica, 148-149, 288

Reabilitação, pulmonar, na doença pulmonar obstrutiva crônica, 148-149, 288

Reação de hipersensibilidade, tipo 1 (imediata), 133

Receptor de adenosina, efeitos da teofilina no, 280

Receptor de fatores de crescimento epidérmicos (EGFR) e mutações genéticas, no adenocarcinoma de pulmão, 161

Receptores adrenérgicos, 22

Receptores da tosse, 22

Receptores de estiramento, 22, 74

Receptores de Hering-Breuer, 22, 74

Receptores irritantes, 22, 74

Recesso costodiafragmático, 13

Recesso costomediastinal, 13

Redução da exposição ambiental, na doença pulmonar obstrutiva crônica, 148

Reflexão pleural, 13, 14

Reflexo da tosse, 120

Reflexo de Hering-Breuer, 22

Regulador transmembrana da fibrose cística (CFTR)

mutações genéticas, 155

Rejeição do enxerto, 310

Relação pressão-volume, 53, 54, 55, 56, 58
Relações ventilação-perfusão, 65-67
  na asma, 130-131
Reserva respiratória (BR), 84
Resistência
  tecidual, 54
  vascular pulmonar, 45, 54, 60-61, 63
  vias aéreas, 52, 54-55, 56, 83
Resistência das vias aéreas, 52, 54-55, 56, 83
Resistência tecidual, 54
Resistência vascular pulmonar, 45, 54, 60-61, 63
Respiração abdominal, 3
Respiração de Cheyne-Stokes, 78
Respiração *See also* Respiração Ventilação
  abdominal, 3
  controle da, 73-76
    distúrbios da, 76-79
    durante o exercício, 75-76
    neural, 74-75
    química, 73-74
  de Cheyne-Stokes (periódica), 78
  externa, 3
  interna, 3
  músculos da, 49-50
  primeira respiração, 43-44

segunda respiração e posteriores, 44
Respiração *See also* Respiração Ventilação
anormal *See also* Dispneia
na cifoescoliose, 112
no enfisema, 145-146, 150
desordenada no sono, 276
distúrbios no controle da, locais de, 79
início da, 43-44
periódica, 78
trabalho, 57-59, 60
tranquila, forças durante, 52
Resposta imune
na asma, 132-133
na pneumonite de hipersensiblidade, 222
na sarcoidose, 266
pulmonar, 34
Restrição de fluidos, para síndrome do hormônio antidiurético inapropriada, 166
Retinite, na pneumonia viral, 186
Rifampina, para tuberculose, 208, 210, 211
Rim, 14
abcesso do, na nocardiose, 195
angiomiolipoma do, na linfangioleiomiomatose, 263
no equilíbrio ácido-básico, 69
Rimantadina, para pneumonia viral, 187

S

Saco alveolar, 24

Saco nasal, 39

Salmeterol, 279

Sangramento *See* Hemorragia

Sarcoidose, 265-266

Schwannoma, 172

Secreções brônquicas, excesso, drenagem postural de, 294

Segmentectomia, 308

Segmentos broncopulmonares, 16-17, 23, 24, 36, 37, 104, 159, 308

Segmentos, broncopulmonares, 16-17, 23, 24, 36, 37, 104, 159, 308

Seio carotídeo, 22

Seio esfenoidal, 3

Seio frontal, 3

Seminoma, 171

Septo, 28

Septostomia, atrial, para hipertensão arterial pulmonar, 236

Septostomia atrial, para hipertensão arterial pulmonar, 236

Septo transverso, 36, 38, 39, 41

Sequestro extralobar, 118

Sequestro intralobar, 118

Sequestro, pulmonar, 118

Serotonina, pulmonar, 71

Shunt (desvio), direita para esquerda, 67, 273

Siderose, pulmonar, 221

Sildenafil, para hipertensão arterial pulmonar, 236
Silicose, 214-215
Silicotuberculose, 215
Sinal da silhueta, 93-94
Sinal de Hamman, na ruptura traqueobrônquica, 251
Sinal de Homans, na trombose venosa, 226
Síncope, induzida pela tosse, 120
Síndrome antifosfolipídica, 269
  bronquiectasia na, 153
  deficiência de antitripsina a1
  enfisema e, 139, 143, 144, 148, 149
Síndrome da angústia respiratória, 42, 254-255
  achados radiológicos na, 255
  aguda, 237, 256
  diagnóstico de, 254-255
  epidemiologia da, 254
  patologia e patogênese da, 254
  prognóstico na, 255
  sem doença pulmonar associada a, 273
  tratamento da, 255
Síndrome da angústia respiratória aguda (ARDS) *See* Síndrome da angústia respiratória aguda
Síndrome da angústia respiratória aguda grave (SARS), 185-186
Síndrome da hipoventilação central, 77-78
Síndrome da obesidade-hipoventilação, 77
Síndrome da veia cava, superior, 164

Síndrome de Caplan, 215

Síndrome de Churg-Strauss, 271

Síndrome de Cushing, paraneoplásica, 166

Síndrome de Horner, 165

Síndrome de Rett, 78

Síndrome do hormônio antidiurético inapropriado (SIADH), paraneoplásica, 166

Síndrome hepatopulmonar, 273-274

Síndrome miastênica de Lambert-Eaton, 167

Síndromes neurológicas, paraneoplásica, 166-167

Síndrome tóxica da poeira orgânica, 213

Sistema de estadiamento TNM, 159

Sistema nervoso autônomo, 22, 37

Sistema renina-angiotensina-aldosterona, 72

Sistema respiratório

- anatomia do, 3-33
- inferior, desenvolvimento do, 35-44
- mecânica do, 51-59
- propriedades elásticas do, 52, 53-54, 55
- relação pressão-volume do, 53, 54, 55, 56, 58
- resposta imune no, 34

Sistemas de sucção, para drenagem torácica, 293

Sódio, deficiência de, na síndrome do hormônio antidiurético inapropriado, 166

Sondas genéticas, na pneumonia viral, 186

Staphylococcus aureus

pneumonia devido a, 180
resistente à meticilina, 191
Staphylococcus aureus resistente à metaciclina, 180, 191
Substâncias vasoativas
inativação de, 71
precursores de, ativação de, 72
Sucção endotraqueal, 300
Sucção, endotraqueal, 300
Sucção nasotraqueal, 300
Sulco costofrênico, 13
Sulco, superior, tumores do, 165
Superóxido dismutase, 70
Supressores da tosse, 286-287
Suprimento nervoso *Ver também* nervos pelo nomes
da parede torácica anterior, 7
das vias aéreas, 25
do diafragma, 12
dos pulmões e árvore traqueobrônquica, 22
Suprimento sanguíneo *Ver também* nomes de artérias e veias
da parede torácica anterior, 7-8
pulmonar, 19, 25, 28
traqueal, 122
Surfactante, 30, 42-43
deficiência de, 42-43, 254 *See also* Síndrome da angústia respiratória
exógeno, para síndrome da angústia respiratória, 255

na primeira respiração, 44
na proteinose alveolar pulmonar, 261
produção normal de, 254
tensão de superfície e, 53, 54

T

Tabagismo
câncer pulmonar devido a, 158
cessação do, na doença pulmonar obstrutiva crônica, 147-148
Tampão mucoso, na asma, 133-134
Técnica da lei de Boyle, 51
Técnica de lavagem de nitrogênio, 51, 59, 61
Técnica hemostática, para colocação de tubo torácico, 292
Temperatura
corporal, durante o exercício, 75
curva de dissociação da oxiemoglobina e, 68
Temperatura corporal, durante o exercício, 75
Tendão central, 12
Teofilina (metilxantinas), 279-281, 282
efeitos colaterais da, 280-281, 283
modo de ação da, 280, 282
para asma, 135
para doença pulmonar obstrutiva crônica, 149, 152
uso clínico da, 280
Terapia com anti–imunoglobulina E, 285

Terapia de observação direta (DOT), para tuberculose, 203, 208-209
Terapia imunossupressora, para asma, 286
Teratoma, 171
Terbutalina, 279
Termistor nasal, 275
Teste de aglutinina a frio, na pneumonia por micoplasma, 178
Teste de latência do sono, múltipla, 275
Teste de susceptibilidade à drogas, na tuberculose, 207-208, 211
Teste ergométrico
  cardiopulmonar, 84
  desafio brônquico, 84
  na asma, 127
Testes cutâneos
  para asma alérgica, 128-129
  para tuberculose, 205, 209
Testes de desafio brônquico, 84
Testes de exercício cardiopulmonar, 84
Testes imunofluorescentes, na pneumonia viral, 186
Testes sanguíneos, na asma, 129
Timo, 15, 20, 21, 37
Timoma, 171
  remoção do, 303
Tomografia computadorizada, 86-87
  aortografia na, 87, 91
  de tumores da parede torácica, 99, 100

do nódulo pulmonar solitário, 96, 98, 169
linha de multidetectores (MDCT), 86-87
na artrite reumatoide, 267
na asbestose, 217, 218
na aspergilose, 202
na bronquiectasia, 153-154
na bronquite crônica, 146
na dermatomiosite-polimiosite, 270
na doença das vias aéreas, 96-97, 99
na doença intersticial *versus* alveolar, 94-95
na doença pulmonar intersticial associada a bronquiolite respiratória, 258
na efusão pneumônica, 241
na esclerose sistêmica, 268
na estenose subglótica, 122
na fibrose cística, 156
na fibrose pulmonar idiopática, 257
na granulomatose de Wegener, 271
na hemossiderose pulmonar idiopática, 260
na hipertensão arterial pulmonar, 234
na histiocitose de células de Langerhans pulmonar, 264
na histoplasmose pulmonar, 197
na lesão pulmonar aguda, 256
na linfangioleiomiomatose, 263
na pneumonia, 96
na pneumonia em organização criptogênica, 262

na pneumonia eosinofílica, 272
na pneumonia intersticial aguda, 259
na pneumonia intersticial inespecífica, 258
na pneumonite de hipersensibilidade, 222
na proteinose alveolar pulmonar, 261
nas anormalidades mediastinais, 99-100
na sarcoidose, 265
na silicose, 214-215
na tuberculose, 206
no abcesso pulmonar, 189
no edema pulmonar, 237, 238
no enfisema, 147, 151
no lúpus eritematoso sistêmico, 269
no mesotelioma, 99
no mesotelioma pleural maligno, 170
tomografia de emissão de pósitron com (PET/CT), 91
na síndrome de Pancoast, 165
no mesotelioma pleural maligno, 170
Tomografia de emissão de pósitron
com tomografia computadorizada (PET/CT), 91
na síndrome de Pancoast, 165
no mesotelioma pleural maligno, 170
do nódulo pulmonar solitário, 96
fluorodesoxiglicose (FDG-PET), 90-91
Toracentese, para efusão pneumônica, 242

Toracotomia
para hemotórax, 249
posterolateral, 303, 306
Tórax em funil, 111
Tórax instável, 246
Tórax *See also* Peito
cavidade direita do, 20-21
cavidade esquerda do, 21
face dorsal do, 9-10
lesões do, 245-253
músculos intrínsecos do, 6-7
ossos, 4
Tosse
crônica, 120
na bronquite crônica, 141
Transdutor de pressão de cânula nasal, 275
Transplante
células-tronco hematopoiéticas, complicações pulmonares do, 274
coração-pulmão, 310
órgão, pneumonia após, 192-193
pulmonar, 152, 236, 310
Transplante coração-pulmão, 310
Transplante de células hematopoiéticas, complicações pulmonares do, 274
Transplante de células tronco, hematopoiéticas, complicações pulmonares do, 274
Transplante de órgãos, pneumonia após, 192-193

Transplante lobar, doador vivo, 310
Traqueia, 3, 13, 15, 18, 19, 20, 123, 159, 303
anomalias e constrições da, 115
cartilagem da, 23, 35-36, 38, 55
desenvolvimento da, 35-36, 37, 38, 39
estenose da, 103, 122, 302
estrutura da, 23
mucosa da, 23
relações da, 18
ressecção e anastomose da, 302
ruptura da, 251
suprimento sanguíneo da, 122
ultraestrutura epitelial da, 26
Traqueomalácia, 122
Traqueostomia, 298
cirúrgica, 298
estenose após, 122
morbidade da, 299
percutânea dilatacional, 298
Traqueostomia colar, 290-291
Traqueotomia, 296
Tratamento com ouro, para asma, 286
Tratamento trombolítico, para embolia pulmonar, 230
Trauma fechado, laceração pulmonar após, 250
Trauma penetrante

laceleração pulmonar após, 250
toracoabdominal, 253
Trauma, torácico, 245-253
Trauma toracoabdominal penetrante, 253
Treprostinil, para hipertensão arterial pulmonar, 236
Triagem pulmonar, 90-91
na embolia pulmonar, 228
na hemossiderose pulmonar idiopática, 260
Triancinolona, 279
Triângulo esternocostal, 8
Triângulo lombar, 9
Trimetoprim-sulfametoxazol
para nocardiose, 195
para pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, 193
Troca de gases *See also* Dióxido de carbono Oxigênio
anormal *See also* Hipercapnia Hipoxia/hipoxemia
durante hipoventilação alveolar, 65
normal, 63-69
relações ventilação-perfusão na, 65-67
testes de, 84
Tromboembolismo venoso, 224
Tromboendarterectomia, pulmonar, 231
Tromboflebite
manifestações clínicas de, 225
superficial, 224

Trombose da veia sólea, 225, 226
Trombose venosa
diagnóstico de, 226, 227
pernas, manifestações clínicas de, 224-226
prevenção de, 229
profunda *See also* Embolia pulmonar
superficial, 226
Trombose, venosa *See* Trombose venosa
Tronco braquiocefálico, 8, 18
Tronco pulmonar, 18
Tronco simpático, 11, 12, 20, 21, 22, 165, 303
Trunco arterioso, 35, 36, 40
Tuba auditiva, óstio da, 3
Tubérculo corniculado, 123
Tubérculo cuneiforme, 123
Tuberculose, 203-211
com silicose, 215
histórico na, 203
HIV/AIDS e, 203, 211
latente, 209-210
miliar, 205, 208
nosocomial, prevenção de, 211
pleural, 205
primária, 204, 205-207
resistente à drogas, 203, 208, 209

resistente a multidrogas, 203, 208, 209
terapia de observação direta (DOT) para, 203, 208-209
teste cutâneo à tuberculina e liberação de interferon-y para, 205, 209
transmissão e patogênese da, 203, 204
tratamento da, 208-211
vacina para, 203
Tuberculose miliar, 205, 208
Tubo de ar, terminal, 42
Tubo de Carlens, para proteinose alveolar pulmonar, 261
Tubo de toracostomia
colocação do, 292
métodos de drenagem torácica com, 293
para hemotórax, 249
para pneumotórax, 248
remoção do, 293
Tubo de traqueostomia, sucção pelo, 300
Tubo respiratório
primitivo, 35
terminal, 40-42
Tubo T, 290-291
Túbulos, 27
Túbulos mucosos, 27
Túbulos serosos, 27
Tumefação aritenoide, 39
Tumor ectodérmico neural primitivo (PNET), da parede torácica, 100

Tumores carcinoides, 71
brônquicos, 168
visualização broncoscópica de, 103
Tumores de células germinativas, 171
Tumores de glândulas salivares, 168
Tumores fibrosos, solitário, 169
Tumor e síndrome de Pancoast, 165
Tumores *See also* Câncer
carcinoide, 71
brônquicos, 168
visualização broncoscópica de, 103
células germinativas, 171
glândula salivar, 168
mediastinal
anterior, 171
médio-posterior, 172
paravertebral, 172
remoção de, 303
miofibroblástica inflamatória, 169
Pancoast, 165
parede torácica, 99, 100
pulmonar
intersticial, 94-95
metastáticos, 173
na doença alveolar difusa, 95, 96

na histoplasmose, 197
ressecção VATS de, 308
solitário, 96, 98, 169
sulco superior, 165
Tumores miofibroblásticos, inflamatório, 169
Tumores miofibroblásticos inflamatórios, 169

U

Ultrassonografia, 91
endobrônquica, 106, 107
na trombose venosa profunda, 226, 227
Ultrassonografia endo brônquica (EBUS), 106
com aspiração com agulha transbrônquica (EBUS-TBNA), 106, 107

V

Vacina
Haemophilus influenzae, 181
influenza, 187
polissacarídeo capsular pneumocócico, 176
tuberculose, 203
Valva de Heimlich, 293
Varfarina
após embolia pulmonar, 230
na hipertensão arterial pulmonar, 235
Vasculatura pulmonar, avaliação radiográfica da, 97-98

Vasculite, pulmonar, 271

Vasodilatadores, para hipertensão arterial pulmonar, 235-236

Vasos inominados *See* Artéria braquiocefálica (inominada) Veia braquiocefálica (inominada)

Vazamento de ar

  após laceração pulmonar, 250

  na ruptura traqueobrônquica, 251

Veia ázigo, 8, 12, 15, 18, 19, 20, 244, 303, 306

Veia braquiocefálica (inominada), 8, 15, 18, 20, 21, 32, 303

Veia brônquica, 19, 25

Veia cardinal, comum, 35, 39, 40

Veia cava

  inferior, 12, 15, 18, 20, 21, 40, 41

  superior, 15, 18, 20, 244, 303, 306, 307

Veia cefálica, 6, 7

Veia do saco vitelino, 35

Veia epigástrica, 7, 8

Veia femoral, 225

  tromboembolismo da, 227

Veia hemiázigo, 8, 12, 19

  acessória, 21

Veia ilíaca, 225

Veia intercostal, 8, 20, 21, 303

Veia jugular, 7, 8, 18, 32

Veia poplítea, 225

Veia pulmonar, 15, 18, 20, 21, 25, 28, 305, 306, 307

shunts (desvios) e, 67
vasos linfáticos na, 33
Veia safena, 225
Veias de Tebésio (veias cardíacas mínimas), *shunts* (desvios) e, 67
Veias gonadais, 225
Veias *See also* Suprimento sanguíneo; veias por nomes
da parede torácica anterior, 7-8
Veias uterinas, 225
Veias varicosas, 225
Veia tibial, 225
Veia torácica, 7, 8, 12
Velocidade cardíaca
durante o exercício, 75
máxima, 84
Venografia por tomografia computadorizada, na trombose venosa profunda, 226, 227
Venografia, tomografia computadorizada, na trombose venosa profunda, 226, 227
Ventilação assistida/controle, 301
Ventilação com pressão de suporte, 301
Ventilação controlada por pressão, 301
Ventilação controlada por volume, 301
Ventilação *See also* Respiração
distúrbios dos, 77-78 *See also* Hiperventilação Hipoventilação
durante o exercício, 75-76
instável ou irregular, 78

mecânica *See* Ventilação mecânica
minuto, 64
regulação do dióxido de carbono e, 76-77
relações dos gases sanguíneos durante, 63-64, 65
Ventilação mandatória intermitente sincronizada, 301
Ventilação mecânica
complicações da, 301
indicações para, 301
metas da, 301
na cifoescoliose, 113
para exacerbações da DPOC, 151
para lesão pulmonar aguda, 256
para síndrome da angústia respiratória, 255
pressão positiva, 301
Ventilação por minuto, 64
Ventilação por pressão positiva, 301
Ventrículo, 35, 36, 39, 40, 85
direito
na embolia pulmonar, 229
na hipertensão arterial pulmonar, 233, 234
Vértebras, 85
face articular para, 5
lombares, 10
torácicas, 9, 10, 14, 40
Vértebras lombares, 10

Vértebra torácica, 9, 10, 14, 40
Vestíbulo, nasal, 3
Via aérea emergente, 296
Via aérea nasofaríngea, 296
Via orofaríngea, 296
Vias aéreas. *See also* Bronquíolos Brônquios
artificial *See* Intubação endotraqueal Traqueostomia
emergente, 296
espessamento a parede das, na asma, 134
estrutura das, 24, 25
geração (ordem) das, 23
glândulas submucosas das, 27
hiper-responsividade da, na asma, 127-128
intrapulmonar, 24
linfáticos nas, 25
manobra de Heimlich para, 295
não maligna, 103
nasofaríngea, 296
obstrução das
na asma, 127, 129-130
na doença pulmonar obstrutiva crônica, 144-145, 149
orofaríngea, 296
padrões de fluxo de ar nas, 55-56, 57
propriedades de resistência de fluxo das, 56-57, 58
resposta imune nas, 34

subdivisões das, 24
suprimento nervoso das, 25
técnicas de depuração para
na bronquiectasia, 154
na fibrose cística, 157
trabalho respiratório, 60
ultraestrutura das, 26
Volume de fechamento (CV), 59, 61, 83
Volume de gás torácico, 51
Volume de reserva expiratório (ERV), 50, 82
Volume de reserva inspiratório (IRV), 50
Volume expirado em 1 segundo, forçado *See* Volume expirado forçado em 1 segundo (FEV1)
Volume expirado forçado em 1 segundo (FEV1), 50, 57, 59, 82
na asma, 127, 130
na doença pulmonar obstrutiva crônica, 138, 139-140, 145, 149
Volume expiratório (TV), 50, 82
Volume residual (RV), 82
na doença pulmonar obstrutiva crônica, 145, 149
Volumes, pulmonar, 50-51, 63, 82
fechado, 59, 61, 83
na doença pulmonar obstrutiva crônica, 145, 149
Voriconazol, para aspergilose invasiva, 202

Z

Zafirlukast, 284, 285, 286

Zileuton, 284, 286

OceanofPDF.com