

# Lavagem broncoalveolar em pacientes com doença do tecido conjuntivo



Artigo Científico

Rodrigo Valido<sup>1</sup>, Tiago M Alfaro<sup>2</sup>, Carlos Robalo  
Cordeiro<sup>2</sup>

1 - Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra,  
Portugal

2 - Serviço de Pneumologia A, Centro Hospitalar e  
Universitário de Coimbra, Portugal

E-mail: rbvalido100@gmail.com

## **Índice**

Resumo .....	3
Abstract .....	5
Introdução .....	7
Métodos.....	10
Resultados.....	12
Discussão .....	17
Conclusão.....	22
Bibliografia .....	23

## **Resumo**

### **Introdução**

O papel da lavagem broncoalveolar (LBA) na patologia pulmonar intersticial associada a doenças do tecido conjuntivo (DPI-DTC) mantém-se desconhecido e não é recomendado de forma rotineira nestes casos.

### **Objetivo**

Avaliação do estudo da lavagem broncoalveolar em doentes com DPI-DTC e a sua associação com os parâmetros radiológicos e funcionais.

### **Métodos**

Estudo retrospectivo incluindo doentes com doença pulmonar intersticial - doença do tecido conjuntivo (DPI-DTC) associados a Esclerose Sistémica Progressiva (ESP), Artrite Reumatóide (AR), polimiosite ou dermatomiosite (PM/DM), Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) e Síndrome de Sjögren (SS), referenciados para realização de lavagem broncoalveolar.

### **Resultados**

Foram incluídos 41 doentes, incluindo 16 com ESP, 7 com PM/DM, 10 com AR, 5 com LES e 3 com SS. Os grupos com AR e PM/DM demonstraram percentagens médias de linfócitos e neutrófilos elevadas, enquanto os com ESP e SS apresentavam predominantemente neutrofilia. Observou-se uma tendência para a elevação do rácio CD4/CD8 nos pacientes com LES. A neutrofilia e eosinofilia associam-se a valores de VEMS e CVF diminuídos respetivamente. O padrão de fibrose na TCAR correlacionou-se com uma CVF, VEMS e DLCO diminuídos.

### **Conclusões**

Linfocitose e neutrofilia associam-se à AR e PM/DM, enquanto neutrofilia é o achado predominante na ESP e SSj. O padrão de fibrose na TCAR, a neutrofilia e a

eosinofilia associam-se a uma pioria dos parâmetros das provas de função respiratória (PFR). São necessários mais estudos no sentido de avaliar utilidade do LBA no diagnóstico diferencial e prognóstico nos casos de DPI-DTC.

**Palavras Chave:**

Lavagem broncoalveolar, doenças pulmonares intersticiais, doenças do tecido conjuntivo

## **Abstract**

### **Background**

The role of bronchoalveolar lavage (BAL) in interstitial lung disease associated with connective tissue disease (CTD-ILD) remains unknown and is not routinely recommended.

### **Aim**

Evaluation of BAL results in patients with CTD-ILD and its radiological and functional correlates.

### **Methods**

Retrospective study including patients with (CTD-ILD) referred for bronchoalveolar lavage in a tertiary hospital.

### **Results**

41 patients were found, including 16 with ESP, 7 with PM/DM, 10 with RA, 5 with SLE and 3 with SSj.

RA and PM / DM groups showed an elevated lymphocyte and neutrophil percentage, while the PSS and SSJ groups had predominantly high neutrophils. There was a trend towards a higher CD4/CD8 ratio in patients with SLE. BAL fluid neutrophilia in PSS patients appears to be associated with a decreased diffusion capacity. Neutrophilia and eosinophilia are associated with decreased FEV1 and FVC respectively. HRCT showing mainly fibrosis correlated strongly with a decreased FVC, FEV1 and DLCO.

### **Conclusions**

BAL lymphocytosis and neutrophilia are associated with RA and PM/DM, whereas neutrophilia is the predominant finding in ESP and SSj. HRCT fibrosis and BAL neutrophilia and eosinophilia are associated with worse lung function. Further studies are needed to define the usefulness of bronchoalveolar lavage in the differential

diagnosis and prognosis in cases of ILD-CTD.

**Keywords**

Bronchoalveolar lavage, Interstitial lung disease, Connective tissue disease

## **Introdução**

As doenças do tecido conjuntivo (DTC) são perturbações sistémicas autoimunes com impacto significativo na qualidade de vida. O acometimento pulmonar é uma importante causa de morbilidade e mortalidade, sendo a forma mais frequente a doença pulmonar intersticial (DPI-DTC), associada ao recrutamento de células inflamatórias e imunes no trato respiratório inferior, resultando em alveolite.

A lavagem broncoalveolar (LBA) é um método minimamente invasivo de estudo biológico do trato respiratório inferior seguro para a investigação das várias formas de DPI e da sua atividade. Nos últimos anos vários estudos tentaram correlacionar os achados da análise do LBA com o prognóstico da DTC. Num grande número de DPI-DTC estes achados não são específicos, mas podem ser usados como suporte no processo diagnóstico. Neste contexto a LBA é útil para limitar as hipóteses diagnósticas, obviando em muitos casos o recurso à biópsia pulmonar.

A análise da LBA inclui contagem celular total e diferencial podendo ainda ser realizada a avaliação de sub-populações de linfócitos e/ou colorações específicas com o objetivo de identificar tipos particulares de células. Nos indivíduos saudáveis a maioria das células consistem em macrófagos alveolares (95-99%) e os leucócitos constituem uma minoria das células, sendo que de acordo com as recomendações da Sociedade Respiratória Europeia e Sociedade Torácica Americana, usualmente não excedem 3% de neutrófilos, 2% de eosinófilos e 15% de linfócitos. Regra geral, o padrão das populações de células inflamatórias na contagem diferencial permite diferenciar as condições de fibrose pulmonar, das doenças granulomatosas e das doenças induzidas por fármacos.

A análise da LBA pode demonstrar quer aumento do número de macrófagos alveolares quer aumento absoluto e percentual dos granulócitos (neutrófilos e eosinófilos), sendo que este tipo de alveolite predomina na Esclerose Sistémica Progressiva (ESP). Na Síndrome de Sjögren (SS), Artrite Reumatóide (AR) e Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) há um aumento predominante da contagem de linfócitos.<sup>1</sup>

Atualmente, segundo o trabalho de revisão realizado por O. Kowal-Bielecka e colaboradores<sup>2</sup> acerca da utilidade do LBA na avaliação dos pacientes com DTC, sabe-se que na ESP, a análise da LBA poderá ser útil em casos selecionados, cujas decisões clínicas não podem ser tomadas com base na gravidade da doença. Nos pacientes com LES e envolvimento pulmonar difuso, a broncoscopia com LBA é útil no diagnóstico diferencial, confirmando eventual hemorragia pulmonar ou excluindo outras condições coexistentes. Na AR e Polimiosite/Dermatomiosite (PM/DM) a LBA também é útil na exclusão de infeções respiratórias ou neoplasias aquando do envolvimento pulmonar e nos pacientes com Síndrome de Sjögren e sintomas de DPI com suspeição de malignidade, a broncoscopia com LBA e biópsia transbrônquica é usualmente recomendada.

A ausência de estudos prospetivos relativamente ao tratamento das DPI-DTC é salientada na revisão mais recente, para a American Thoracic Society (ATS)<sup>3</sup>, e apesar de existirem alguns estudos que exploraram os achados da LBA longitudinalmente, estes não foram correlacionados com a resposta ao tratamento,



prognóstico, ou o padrão predominante na tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR).

A realização de LBA em série e realizada de forma rotineira, não é recomendada nos casos de DPI-DTC, pois não é evidente que a sua execução possa potencialmente fornecer melhor informação para o entendimento da patogénese da DPI e para a avaliação da evolução da atividade da doença.<sup>2</sup> O objetivo deste trabalho é, assim, contribuir para o estudo do papel da lavagem broncoalveolar em doentes com DPI-DTC, incluindo o seu valor no diagnóstico diferencial.

## **Métodos**

Foi realizado um estudo retrospectivo incluindo todos os pacientes com doença pulmonar intersticial associada a doença do tecido conjuntivo (DPI-DTC) referenciados para a realização de lavagem broncoalveolar no serviço de Pneumologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra durante um período de 11 anos (2002 - 2013).

Os critérios de inclusão foram a realização de LBA no contexto da existência de DPI-DTC em doentes com critérios diagnósticos adequados para as doenças autoimunes em estudo.

Os dados referentes à análise do LBA foram obtidos através da consulta do processo clínico de cada doente e relacionados com os dados clínicos, radiológicos e funcionais. Os dados clínicos obtidos eram referentes a um período até um ano antes

ou após a realização da LBA e sempre o mais próximo possível desta. Da análise do LBA ficamos a conhecer a contagem celular total e diferencial, incluindo a fenotipagem linfocitária. Os dados obtidos da consulta das provas funcionais respiratórias incluíram a capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado em 1 segundo (VEMS), a razão entre o VEMS e a CVF e a capacidade de difusão de monóxido de carbono ( $DL_{CO}$ ). A nível imagiológico foi identificado o padrão predominante na TAC de alta resolução (TCAR) dos pacientes em estudo, sendo este classificado como fibrose, opacidade em vidro despolido ou sem padrão predominante, pelos investigadores.

Foram excluídos do estudo todos os pacientes com evidência clínica e/ou microbiológica de infeção do trato respiratório inferior, neoplasia, hemorragia pulmonar e pneumoconioses.

A análise estatística foi realizada recorrendo ao software STATA 12.0 IC (StataCorp LP, EUA) e incluiu o cálculo de medidas de tendência central e de dispersão para as variáveis numéricas e de proporções para as variáveis categóricas. As diferenças entre mais de dois grupos foram testadas recorrendo a análise de variância para variáveis numéricas e qui-quadrado para variáveis categóricas. As correlações entre variáveis numéricas foram avaliadas através do teste de Pearson e de regressão linear na análise multifactorial. Todos os testes foram interpretados com significância de 95% a duas caudas.

## Resultados

Foram incluídos 41 doentes, incluindo 16 com esclerose sistémica progressiva 7 com miopatia inflamatória idiopática, 10 com artrite reumatóide, 5 com lúpus eritematoso sistémico e 3 com Síndrome de Sjögren. A tabela 1 sumariza as características demográficas da população em estudo, sendo que 30 dos 41 pacientes são do sexo feminino e a idade média da população em estudo é de  $55,3 \pm 14,6$  anos (idade média sexo masculino -  $54,6 \pm 15,1$  e sexo feminino -  $55,6 \pm 14,7$  anos)

Diagnóstico	Nº de Pacientes	Género (M/F)	Idade média $\pm$ DP
ESP	16	6/10	$50,6 \pm 16,4$
AR	10	4/6	$63,5 \pm 12,7$
PM/DM	7	0/7	$51,7 \pm 11,6$
LES	5	0/5	$50,4 \pm 9,3$
SSj	3	1/2	$70,0 \pm 4,6$
<b>TOTAL</b>	<b>41</b>	<b>11/30</b>	<b><math>55,3 \pm 14,6</math></b>

ESP - esclerose sistémica progressiva, AR - artrite reumatóide, PM/DM - polimiosite/dermatomiosite, LES - lúpus eritematoso sistémico, SS - síndrome de Sjögren, DP - desvio padrão, M – masculino, F - feminino

Os valores médios da análise citológica da LBA para os vários grupos de patologias podem ser consultados na tabela 2. Foram observadas diferenças significativas na médias dos valores da contagem celular total, percentagem de neutrófilos, de linfócitos e de eosinófilos para o total de grupos ( $p < 0,001$  - ANOVA). Encontrou-se um aumento da celularidade total no grupo com ESP ( $224,4 \pm 241,7 \times 10^3/\text{mL}$ ). Na contagem diferencial, verificou-se linfocitose marcada nos pacientes com AR, PM/DM e LES. Pôde ainda ser observado um ligeiro aumento da contagem de linfócitos nos pacientes com ESP e SSj. Foi observada neutrofilia em todos os grupos, exceptuando o do LES. A contagem de eosinófilos está aumentada na ESP e PM/DM comparativamente aos restantes grupos, não havendo contudo eosinofilia. Assim, os grupos com AR e PM/DM demonstraram uma percentagem média de

linfócitos e neutrófilos elevadas, enquanto os com ESP e SS apresentam uma elevação predominante na contagem de neutrófilos. No grupo do LES existe exclusivamente linfocitose. Os valores de macrófagos eram normais em todos os grupos.

O rácio CD4/CD8 médio encontrava-se entre os 0,9 e 2,5 (valor médio de  $1,4 \pm 1,3$ ), o esperado em adultos normais, em todos os grupos, observando-se, contudo, uma tendência para a sua elevação nos pacientes com LES ( $2,2 \pm 0,9$ ). Estas diferenças não atingem significância estatística ( $p=0,094$  - ANOVA).

**Tabela 2**  
**Análise da LBA - Contagem Celular Total e Diferencial (valores médios)**

<b>Doença</b>	<b>CCT</b> ( $10^3$ células/mL)	<b>Neut.</b> (%)	<b>Linf.</b> (%)	<b>Eos.</b> (%)	<b>Macr.</b> (%)	<b>CD4/CD8</b>
ESP	$224,4 \pm 241,7$	$10,1 \pm 17,6$	$16,9 \pm 15,9$	$0,8 \pm 1,9$	$72,1 \pm 22,2$	$1,3 \pm 1,7$
AR	$139 \pm 61,9$	$12,2 \pm 15,2$	$27,0 \pm 25,1$	$0,5 \pm 0,8$	$59,3 \pm 27$	$1,52 \pm 1,1$
PM/DM	$121,4 \pm 44,5$	$7,6 \pm 4,8$	$34,3 \pm 16,1$	$1,0 \pm 1,0$	$56,9 \pm 13,6$	$0,7 \pm 0,7$
LES	$160 \pm 124,7$	$0,8 \pm 1,3$	$22,2 \pm 7,5$	0	$76,8 \pm 7,9$	$2,2 \pm 0,9$
SSj	$157,6 \pm 67,6$	$23 \pm 36,4$	$16,7 \pm 22,9$	0	$55,3 \pm 23,5$	$1,2 \pm 0,6$
<b>TOTAL</b>	<b><math>173,2 \pm 163,4</math></b>	<b><math>10 \pm 16,2</math></b>	<b><math>23 \pm 18,7</math></b>	<b><math>0,6 \pm 1,3</math></b>	<b><math>65,7 \pm 21,8</math></b>	<b><math>1,4 \pm 1,3</math></b>

**CCT** - contagem celular total, **Neut** - neutrófilos, **Linf** - linfócitos, **Eos** - eosinófilos, **Mac** - macrófagos, **ESP** - esclerose sistémica progressiva, **AR** - artrite reumatóide, **PM/DM** - polimiosite/dermatomiosite, **LES** - lúpus eritematoso sistémico, **SS** - síndrome de Sjögren

Na tabela 3 encontram-se os valores médios obtidos nas provas de função respiratória em cada grupo de pacientes. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre todos os grupos nos valores de CVF, VEMS e DLCO ( $p > 0,05$  - ANOVA). A capacidade vital forçada média estava reduzida nos grupos com ESP, PM/DM e SSj, sendo normal nos restantes. A relação VEMS/CVF estava ligeiramente diminuída nos pacientes com SSj ( $72,5 \pm 11,2$ ). Os valores de DLCO-SB dos pacientes com AR e LES encontram-se ligeiramente diminuídos e os pacientes com ESP, PM/DM e SSj apresentam uma diminuição moderada da capacidade de difusão do monóxido de carbono.

<b>Tabela 3</b>				
<b>Provas de Função Respiratória (valores médios)</b>				
<b>Doença</b>	<b>CVF</b>	<b>VEMS</b>	<b>VEMS/CVF</b>	<b>DL<sub>CO</sub>-SB</b>
ESP	73,4 ± 19,9	78,3 ± 18,9	90,2 ± 5,0	49,0 ± 23,8
AR	85,4 ± 16,4	87,3 ± 13,7	84,0 ± 10,9	80,8 ± 22,6
PM/DM	71,2 ± 23,9	71,8 ± 23,6	85,5 ± 5,5	58,5 ± 29,6
LES	89,5 ± 11,1	89,1 ± 8,4	84,1 ± 5,0	73,8 ± 30,0
SSj	76,8 ± 14,1	69,6 ± 1,8	72,5 ± 11,2	59,4 ± 11,5
<b>TOTAL</b>	<b>78,4 ± 19,1</b>	<b>80,4 ± 17,7</b>	<b>86 ± 8,7</b>	<b>64,2 ± 27,1</b>

CVF - capacidade vital forçada, VEMS - volume expiratório forçado no 1º minuto, VEMS/CVF - índice entre volume expiratório forçado no 1º minuto e capacidade vital forçada, DL<sub>CO</sub>-SB - capacidade de difusão do monóxido carbono, ESP - esclerose sistêmica progressiva, AR - artrite reumatóide, PM/DM - polimiosite/dermatomiosite, LES - lúpus eritematoso sistêmico, SS - síndrome de Sjögren

Na análise multifactorial por regressão linear, foi encontrada uma correlação estatisticamente significativa entre o VEMS e os valores de neutrófilos, eosinófilos e macrófagos ( $p < 0,05$ ); os pacientes com ESP e SSj, com marcada neutrofilia ao nível do LBA, apresentam valores de VEMS ligeiramente diminuídos. Verificou-se ainda uma correlação entre a CVF e a contagem de eosinófilos. Comparativamente aos outros grupos a ESP e PM/DM apresentam a CVF mais baixa e aumento na contagem eosinofílica.

A nível imagiológico, os grupos de pacientes com ESP, PM/DM e LES apresentam opacidades em vidro despolido como padrão predominante na TAC de alta resolução. Os pacientes com SSj têm um padrão de fibrose predominante e os pacientes com AR não apresentaram qualquer padrão predominante na TCAR. (Tabela 4)

**Tabela 4**  
**Padrão Predominante na TAC de alta resolução (%)**

Doença	Nenhum	Fibrose	Vidro Despolido
ESP	0	43,8	56,3
AR	11,1	44,4	44,4
PM/DM	0	14,3	85,7
LES	25,0	0	75
SSj	33,3	66,7	0
<b>TOTAL</b>	<b>7,7</b>	<b>35,9</b>	<b>56,4</b>

ESP - esclerose sistêmica progressiva, AR - artrite reumatóide, PM/DM - polimiosite/dermatomiosite, LES - lúpus eritematoso sistêmico, SSj - síndrome de Sjogren

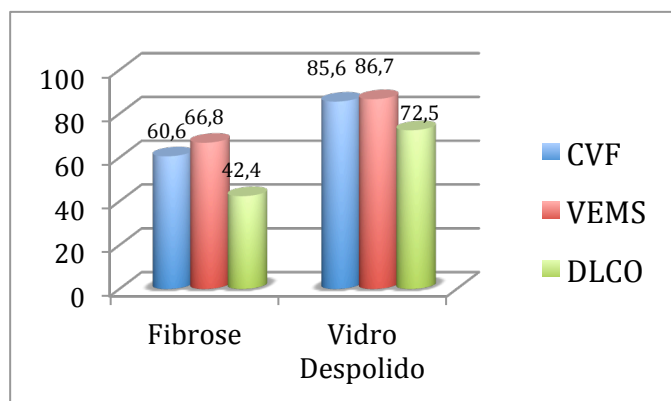
**Tabela 5**  
**Valores do LBA relacionados com o padrão predominante na TCAR**

Doença	CCT (10 <sup>3</sup> células/mL)	Neut. (%)	Linf. (%)	Eos. (%)	Macr. (%)	CD4/CD8
Fibrose	133,8 ± 69,7	7,8 ± 5,8	20 ± 18,8	1,1±2	70,1 ± 17,5	1,7 ± 1,7
Vidro Despolido	204,1 ± 209,6	10,0 ± 18,0	26,6 ± 19,4	0,4±0,8	62,8 ± 24,4	1,0 ± 0,9

CCT - contagem celular total, Neut. - neutrófilos, Linf. - linfócitos, Eos. - eosinófilos, Mac. - macrófagos

Não foram encontradas diferenças significativas nos valores de CCT, linfócitos, neutrófilos, macrófagos e rácio CD4/CD8 quando comparados os pacientes com um padrão predominantes de fibrose contra um padrão predominante de opacidades em vidro despolido ( $p > 0,05$  - t de Student).

O padrão de fibrose associou-se a CVF mais baixa ( $p < 0,001$  – t de Student), VEMS mais baixo ( $p < 0,01$  – t de Student) e ainda DLCO diminuída ( $p < 0,05$  – t de Student), quando comparados com um padrão predominante de opacidade em vidro despolido na TAC. (Figura 1)



**Figura 1** - variação nos valores médios da CVF, VEMS e DLCO de acordo com o padrão predominante na TCAR

## Discussão

A contagem celular diferencial obtida através da análise da LBA pode ser útil no estabelecimento do padrão inflamatório predominante e frequentemente ajuda no processo diagnóstico da DPI, apesar dos padrões não serem específicos.<sup>3</sup> Os resultados obtidos na contagem celular diferencial da LBA dos nossos pacientes coadunam-se com o esperado, verificando-se principalmente neutrofilia nos pacientes com ESP e predomínio de linfocitose no LES e PM/DM, também com alguma neutrofilia neste último.

O grupo de pacientes com AR apresenta linfocitose e neutrofilia, e apesar de Keith C. Meyer e colaboradores<sup>3</sup> dizerem que como ajuda ao diagnóstico, a linfocitose é uma característica mais proeminente na AR do que na ESP, (o que está par do nosso estudo com um valor médio de linfócitos de  $27 \pm 25,1\%$  na AR contra  $16,9 \pm 15,9\%$  na ESP) a neutrofilia nestes pacientes é consistente com evidências prévias, que indicam que uma elevada percentagem de neutrófilos pode ser encontrada na LBA de pacientes com AR. Em geral a neutrofilia associa-se a formas mais graves de AR-DPI incluindo pior sintomatologia, provas de função respiratória e/ou achados na TAC de alta resolução.<sup>2</sup> O acometimento pulmonar subclínico na

AR caracteriza-se por linfocitose na LBA. A doença pulmonar difusa está geralmente associada a neutrofilia.<sup>3</sup> Os nossos pacientes parecem apresentar uma CVF e VEMS/CVF normais, com uma capacidade de difusão de CO apenas ligeiramente diminuída, o que não é consistente com a neutrofilia referida e contraria os achados de J. Biederer et al<sup>4</sup> que demonstram um perfil restritivo com comprometimento da difusão de CO. Afirmam contudo, que as PFR apesar de uma ferramenta de valor para a avaliação clínica na extensão das lesões pulmonares, não são sensíveis para lesões em estado inicial e sub-clínicas, sendo que a TCAR é eficaz na deteção de lesões envolvendo menos de 10% do parênquima pulmonar, antes da capacidade vital (CV) e DL<sub>CO</sub>-SB diminuírem significativamente. Este facto poderá explicar o predomínio da linfocitose e ausência de alterações significativas nas PFR dos nossos pacientes. Neste mesmo estudo dirigido por J. Biederer et al<sup>4</sup> foram observadas na TCAR opacidades em vidro despolido em 25% dos pacientes, embora apenas como parte dum padrão misto com lesões reticulares, o que vai ao encontro dos nossos resultados, em que se observou um padrão de fibrose e de opacidades em vidro despolido em igual percentagem (44,4%). Apesar de não termos encontrado diferença significativa na contagem celular diferencial entre os pacientes com fibrose e opacidades em vidro despolido, os valores da contagem celular diferencial do LBA correlacionaram-se fracamente com as lesões encontradas na TCAR. No entanto, os pacientes com um padrão de opacidades em vidro despolido, mostraram uma maior tendência para a neutrofilia (com valores de 7% de neutrófilos e 18% de linfócitos).

No grupo de pacientes com ESP verificou-se predominantemente neutrofilia e comprometimento da função pulmonar com restrição. Este achado confirma os resultados prévios. Schnabel et al<sup>3</sup> observou redução de neutrófilos na LBA de pacientes submetidos a tratamento com ciclofosfamida, coincidente com a melhoria das PFR. Assim, a neutrofilia



parece estar associada a perda de função pulmonar. Mesmo assim, mantêm-se dúvidas quanto à especificidade da elevação dos neutrófilos na LBA, dado que num estudo de Strange et al, muitos pacientes com neutrofilia não responderam ao tratamento com ciclofosfamida.<sup>5</sup>

O. Kowal-Bielecka e colaboradores<sup>2</sup> salientam que estudos avaliando o valor preditivo da citologia da LBA no que diz respeito à resposta ao tratamento imunossupressor mostraram resultados contraditórios. As indicações da American Thoracic Society (ATS) acerca da utilidade da LBA no prognóstico da ESP corroboram essa ideia referindo que o perfil celular da LBA não é preditor da resposta ao tratamento ou prognóstico e não deve ser usado para determinar quando deve ser iniciado ou não o tratamento, nem para avaliar a atividade da doença.<sup>3</sup> Ainda assim, a celularidade da LBA (verificando-se neutrofilia de novo ou persistente, ou eosinofilia) poderá ser útil na avaliação de rotina, permitindo identificar os subgrupos de pacientes que necessitam de terapia continuada.<sup>6</sup> A eosinofilia na LBA destes pacientes relacionou-se com uma diminuição significativa na CVF, e apesar de ser um achado incomum na análise da LBA, sabe-se que o aumento dos granulócitos está associado a deterioração da função pulmonar. Bouros e colaboradores<sup>7</sup> mostraram evidências que níveis mais elevados de eosinófilos estavam associados a um aumento da taxa de mortalidade nos pacientes com ESP, e foram também ligados a um pior prognóstico nos casos de fibrose pulmonar idiopática.

A nível imagiológico, a TCAR apresenta um padrão predominante de opacidade em vidro despolido (56,3%) o que não está a par das evidências que nos dizem que a neutrofilia na LBA está relacionada com alterações extensas na TCAR, especialmente anormalidade reticulares.<sup>3</sup> A percentagem média de neutrófilos nos pacientes com ESP com e sem alterações na TCAR não é significativamente diferente, sugerindo que a neutrofilia pode estar presente em estados iniciais da doença.<sup>8</sup>

Num estudo de Schmidt et al<sup>9</sup> observou-se que a alveolite neutrofílica é um dos mais fortes preditores de DPI progressiva, salientando-se ainda a importância do perfil de citocinas e quimiocinas na LBA destes pacientes. Os valores elevados de CCL2, IL-7 e possivelmente IL-8 e IL-4 foram associados a DPI grave e com rápida progressão, sendo possíveis alvos terapêuticos a considerar.

No grupo de pacientes com LES verificou-se um predomínio de linfócitos e uma tendência para a elevação do rácio CD4/CD8, não apresentando alterações ao nível das PFR, o que não se ajusta com o conhecimento de que mesmo em pacientes sem sintomas respiratórios um rácio CD4/CD8 mais baixo do que o normal é geralmente encontrado na análise da LBA, pensando-se que tal achado reflete distúrbios do sistema imune dos pacientes com LES. [2] A resposta imunitária mediada por células, envolve particularmente células T CD8 + activadas e células NK.<sup>10</sup>

Keith C. Meyer e colaboradores<sup>3</sup>, encontraram poucos estudos acerca da LBA em pacientes com LES e foram incapazes de estabelecer uma orientação inequívoca acerca do valor e utilidade da realização da LBA no diagnóstico e seguimento do LES. O nosso estudo não nos permitiu encontrar diferenças significativas nos achados da LBA, PFRs e TCAR destes pacientes.

No grupo da PM/DM destaca-se uma marcada elevação na percentagem de linfócitos e uma ligeira elevação dos neutrófilos, o que está a par das anormalidades mais comuns encontradas na LBA de pacientes com PM/DM. As PFR sugerem um padrão restritivo o que juntamente com uma predominância do padrão em vidro despolido na TCAR vão de encontro a um estudo de Schnabel et al com 63 pacientes com PM/DM, que indentificou 20 pacientes com doença pulmonar difusa, progressiva em 10, que apresentavam neutrofilia no LBA e

extensas opacidades em vidro despolido na TCAR.<sup>3</sup>

Atualmente a LBA é útil no diagnóstico diferencial aquando do envolvimento pulmonar na PM/DM, particularmente na exclusão de infeções respiratórias ou neoplasias, pois estes pacientes estão particularmente sujeitos a infeções pulmonares devido à fraqueza muscular, a qual pode levar a aspiração e/ou hipoventilação e a associação entre PM/DM e neoplasias é também reconhecida.<sup>2</sup>

Na análise da LBA do grupo de pacientes com SS obtivemos valores elevados de linfócitos e de neutrófilos, sendo que seria de se esperar uma proporção aumentada de linfócitos (em 44% a 55% dos pacientes). A neutrofilia é menos frequentemente encontrada (4% a 17%). Foram encontradas alterações nas provas de função respiratória destes pacientes, indicadoras de uma síndrome restritiva. Estes achados contrapõem-se ao de um estudo prospetivo de 2 anos que avaliou 18 pacientes com alveolite documentada e mostrou não haver alterações significativas nos testes de função respiratória após os 2 anos, apesar da alveolite identificada na análise do LBA persistir em 57% dos pacientes.<sup>2</sup> A existência do declínio na capacidade de difusão do CO poderia ser explicada pela presença de neutrofilia alveolar, uma vez que tal associação está estabelecida, e quando presente, o excesso de neutrófilos, está associado a doença persistente.<sup>3</sup>

Seria esperado um rácio CD4/CD8 diminuído neste grupo de pacientes uma vez que quando presentes, as alterações na função pulmonar estão associadas a um rácio CD4/CD8 diminuído e DPI clinicamente grave nestes pacientes.

Este estudo apresenta limitações, é um estudo retrospectivo e unicêntrico, limitado pela pequena dimensão da amostra e inclui a evolução dos doentes, e como tal o prognóstico. De

salientar que muitos fatores populacionais, dependentes dos indivíduos (fumador ou outra doença respiratória), terapêutica em curso e discrepâncias técnicas poderão ter influenciado a análise da LBA, interpretação da TCAR e valorização das provas funcionais respiratórias (PFR).

A LBA pode efetivamente ser um instrumento útil para o clínico que se depara com uma DPI-DTC e que tem dúvidas quanto ao diagnóstico, devendo ser valorizado juntamente com as provas respiratórias e exames imagiológicos para limitar as hipóteses diagnósticas. Apesar de demonstrar o estado imunoinflamatório subjacente, a LBA só por si não permite efetuar o diagnóstico de um tipo específico de DPI-DTC e não tem valor prognóstico estabelecido.

### **Conclusão**

Linfocitose e neutrofilia associam-se à AR e PM/DM, enquanto a neutrofilia é o achado predominante na ESP e SS. A neutrofilia e eosinofilia associam-se a uma pioria dos parâmetros das PFR, com valores de VEMS e CVF diminuídos respectivamente. O padrão de fibrose na TCAR está associado a alterações das PFR, correlacionando-se com uma CVF, VEMS e DLCO diminuídos. A análise da LBA e a sua relação com as PFR e TCAR devem ser investigados mais aprofundadamente, sendo necessários mais estudos no sentido de avaliar a sua utilidade no diagnóstico diferencial e prognóstico nos casos de DPI-DTC.

## **Bibliografia**

1. G.Kumánovics; H.Zibotics; E. Juház; A. Komócsi; L. Czirják; Subclinical pulmonary involvement assessed by bronchoalveolar lavage in patients with early undifferentiated connective tissue disease. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2001; 19: 551-559
2. O. Kowal-Bielecka; K. Kowal; E. Chyczewska; Utility of Bronchoalveolar Lavage in Evaluation of Patients with Connective Tissue Diseases. *Clin Chest Med* 2010; 31: 423–431
3. Meyer KC; G. Raghu. Baughman RP; Brown KK; Costabel U; du Bois RM; et al; An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: The Clinical Utility of Bronchoalveolar Lavage Cellular Analysis in Interstitial Lung Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2012; 9: 1004-1014
4. J. Biederer, A. Schnabel, C. Muhle, WL. Gross, M. Heller, M. Reuter; Correlation between HRCT findings, pulmonary function tests and bronchoalveolar lavage cytology in interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis. *Eur Radiology* 2004; 14: 272-280
5. RP. Baughman; G.Raghu; Bronchoalveolar Cellular Analysis in Scleroderma Lung Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2008 (doi: 10.1164/rccm.200710-1490ED)

6. BW. Kinder; TE. King; Prognostic Significance of Bronchoalveolar Lavage Cellular Analysis in Scleroderma Lung Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2008; 177: 1292-1293
7. A. Scheja, K. Larsen, L. Todorova, E. Tufvesson, M. Wildt, A. Åkesson et al; BALF-derived fibroblasts differ from biopsy-derived fibroblasts in systemic sclerosis. *Eur Respir J* 2007; 446–452 (doi: 10.1183/09031936.00135205)
8. O. Kowal-Bielecka; K. Kowal; KB. Highland; RM. Silver; Bronchoalveolar Lavage Fluid in Scleroderma Interstitial Lung Disease: Technical Aspects and Clinical Correlations: Review of the Literature. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 40: 73-88
9. K. Schmidt, L.Martinez-Gamboa, S. Meier, C. Witt, C. Meise, LG. Hanitsch, et al; Bronchoalveolar lavage fluid cytokines and chemokines as markers and predictors for the outcome of interstitial lung disease in systemic sclerosis patients. *Arthritis Research & Therapy* 2009, 11:R111 (doi:10.1186/ar2766)
10. P. Manganelli, F. Salaffi, A. Pesci; Clinical and Subclinical Alveolitis in Connective Tissue Diseases Assessed by Bronchoalveolar Lavage. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 26:740-754