Eduardo da Rosa Borges

Hemorragia alveolar fatal:
estudo histológico detalhado de necropsias

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para a obtenção
do título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Pneumologia

Orientadora: Profa. Dra. Carmen Sílvia Valente
Barbas

São Paulo
2009

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Borges, Eduardo da Rosa

Hemorragia alveolar fatal : estudo histológico detalhado de necropsias /
Eduardo da Rosa Borges. -- São Paulo, 2009.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Cardio-Pneumologia.

Área de concentração: Pneumologia.

Orientadora: Carmen Sílvia Valente Barbas.

Descritores: 1.Hemorragia 2.Alvéolos pulmonares/anatomia & histologia
3.Autopsia 4.Pulmão/irrigação sanguínea

USP/FM/SBD-240/09

Dedicatória

Ao meu irmão, Rodrigo, companheiro e melhor amigo, presente em todos os momentos da minha vida, me apoiando sempre mas com racionalidade, apontando meus erros e ajudando a superá-los

Aos meus pais, Alfredo e Elisabeth, pelo amor incondicional , pela excelente educação e por me ensinarem que o sucesso profissional só é importante quando alcançado com honestidade e sem prejudicar os demais

Ao Felipe e ao Diego, meus afilhados de coração, à Maria Fernanda, minha afilhada de fato e de coração, alegria de ter filhos sem ainda verdadeiramente os ter e a seus pais,
Marcel e Simone

Ao Professor Jorge Kawakama (in memorian), gênio da radiologia torácica, excelente caráter , preocupado sempre em ensinar

À Talita, amor e paciência, fundamentais para que eu pudesse terminar esta tese.
Responsável por me fazer enxergar o mundo novamente com alegria.

“ O valor das coisas não está no tempo em que elas duram, mas na intensidade com
que acontecem.

Por isso existem momentos inesquecíveis, coisas inexplicáveis e pessoas
incomparáveis”

Fernando Pessoa

Agradecimentos

À Carmen, Professora e amiga. Incentivo do começo ao fim deste trabalho. Sempre acreditando em mim e nas pessoas em geral. Conheço poucas pessoas tão honestas e tão dedicadas. Não conheço ninguém que ame e se dedique tanto à medicina e que a exerça de forma tão brilhante e apaixonada. Tenho enorme orgulho de tê-la como orientadora.

Ao Carlos Carvalho, Professor no sentido mais amplo da palavra. Certamente foi o maior responsável por eu ter optado por fazer pneumologia. Chefe que não precisa usar da hierarquia para mostrar seu comando. Amigo com quem compartilhei excelentes momentos e conversas. Acima de tudo agregador.

Ao Ronaldo Kairalla , Professor que mais me ensinou a raciocinar no exercício da medicina(“put your brain in motion”). Amigo que torna o exercício diário da medicina mais leve e divertido e sem tantas verdades absolutas.

Ao Bauru, Jardim e Edu “Unha” Leite, amigos que ajudaram a fazer da residência em pneumologia um período de aprendizagem com diversão. Três mentes brilhantes, muito acima da média, e por quem torço diariamente pelo sucesso profissional e acadêmico pois tenho certeza que são pessoas como eles que a FMUSP precisa. Pessoas de excelente caráter e que sempre trabalham para o sucesso coletivo.

À Dra. Teresa pela paciência oriental em nos ensinar, pela simplicidade com que nos repassa seu imenso conhecimento em pneumologia.

Ao Pedro Caruso, poucas pessoas conseguem aliar conhecimento técnico e bom senso médico como ele. E certamente ninguém tem um humor tão refinado.

À Professora Vera Capelozzi, ao Dr Alexandre Ab`Saber (Xandão) e ao Dr. Edwin Parra fundamentais na revisão histológica, no desenvolvimento e na compreensão desta Tese

Ao Alfredinho e à Flávia pela fundamental ajuda na revisão de laudos e prontuários

Ao Terra, ao Rogério e ao Professor Vargas pelo excelente trabalho na pós graduação da pneumo.

Aos meus amigos da panela de internato (panela Clock) e outros amigos da FMUSP, convivência que completa 16 anos e que sem dúvida foi fundamental para que eu pudesse completar minha caminhada até aqui.

Aos meus amigos do Portal do Morumbi e todos os meus amigos de fora da FMUSP pelo apoio irrestrito. Responsáveis durante meus anos de medicina por mostrarem que também existe vida, e boa, fora do ambiente médico.

Aos amigos do Sírio pela fantástica convivência e pela ajuda com a troca de plantões para que eu pudesse terminar minha tese.

Ao Guilherme Schettino pela amizade e pela confiança profissional.

A toda minha família pelo suporte incondicional.

A todos os funcionários da Pneumologia e do HC que de alguma maneira participaram da minha formação e do meu doutorado. Agradeço especialmente à Solange, André, Carmen e Jesus, com quem tive mais contato.

A todos os professores e funcionários da FMUSP pela dedicação ao ensino médico e ao momento final da formação de caráter de todos que entramos jovens na Casa de Arnaldo.

À dona Meli pelo companheirismo, amizade e apoio espiritual em momentos difíceis.

A todos que por ventura eu tenha esquecido de citar pois a mente é falha

A todos os pacientes do complexo HC por, mesmo num momento de dor e angústia, permitirem nosso aprendizado.

Ao cadáver desconhecido, todo meu respeito e agradecimento, por tornar possível o ensino da medicina.

“Ando devagar porque já tive pressa
Levo esse sorriso porque já chorei demais
Hoje me sinto mais forte, mais feliz quem sabe
Só levo a certeza de que muito pouco eu sei
Eu nada sei

Conhecer as manhas e as manhãs,
O sabor das massas e das maçãs,
É preciso amor pra poder pulsar,
É preciso paz pra poder sorrir,
É preciso a chuva para florir

Penso que cumprir a vida seja simplesmente
Compreender a marcha e ir tocando em frente
Como um velho boiadeiro levando a boiada
Eu vou tocando os dias pela longa estrada eu vou
Estrada eu sou

Conhecer as manhas e as manhãs,
O sabor das massas e das maçãs,
É preciso amor pra poder pulsar,
É preciso paz pra poder sorrir,
É preciso a chuva para florir

Todo mundo ama um dia, todo mundo chora,
Um dia a gente chega, no outro vai embora
Cada um de nós compõe a sua história
Cada ser em si carrega o dom de ser capaz
E ser feliz...”

Almir Sater e Renato Teixeira

Resumo

Borges, ER. Hemorragia Alveolar Fatal: estudo histológico detalhado de necropsia. Tese(Doutorado). Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; São Paulo; 2009.

A hemorragia alveolar é uma síndrome que pode ocorrer como manifestação de uma série de doenças, cada uma com eventos fisiopatológicos diferentes resultando em sangramento pulmonar. A análise histológica detalhada destes pacientes pode auxiliar no entendimento desta síndrome. Neste estudo nós fizemos a revisão e descrição dos achados das lâminas de tecido pulmonar e do prontuário médico de 48 pacientes falecidos por hemorragia alveolar nos anos de 1999 a 2004. A maioria apresentou hemorragia de característica difusa (87,5%), predominantemente alveolar (79,2%), sem sinais de recorrência (79,2%) e com presença de fibrina (81,3%). As outras características avaliadas foram: vasculite (8,3%), trombose intravascular (27,1%), esclerose arterial (31,3%), capilarite (41,7%), acometimento intersticial (35,4%), acometimento venoso (41,7%), presença de sinais de infecção (50%), membrana hialina (25%). Com os registros médicos, classificamos os pacientes nas seguintes síndromes clínicas: congestão pulmonar (29,17%), coagulopatia (25%), sepse (27,08%) e inflamação (18,75%). Após as análises clínica e histológica, fizemos a correlação entre estes dados e encontramos que os pacientes com diagnóstico de congestão apresentaram menor presença de fibrina e de acometimento intersticial e maior presença de sangramento focal. O sangramento por coagulopatia se caracterizou por menor presença de fibrina e ausência de sinais de sangramento recorrente. Os pacientes com infecção clínica, histologicamente apresentaram fibrina e sinais de infecção no tecido pulmonar, já os pacientes com diagnóstico de inflamação se caracterizaram pela presença de fibrina, esclerose arterial e sangramento focal. Concluindo, nosso estudo sugere que alguns padrões histológicos são mais comuns em determinadas síndromes clínicas, e podem ser úteis no diagnóstico causal da hemorragia alveolar.

Descritores: Hemorragia, alvéolos pulmonares/anatomia & histologia, autópsia, pulmão/irrigação sanguínea.

Abstract

Borges ER. Fatal alveolar hemorrhage: detailed histological analysis of necropsies. Medical School, University of São Paulo; São Paulo; 2009.

Alveolar haemorrhage is a syndrome presented by many diseases each one with its particular physiopathologic mechanism resulting in pulmonary bleeding. The detailed histological analysis of these patients can help understanding this syndrome. In this study we reviewed and described histological findings of lung slides and medical records from patients whose cause of death was alveolar haemorrhage between 1999 and 2004. Most patients presented diffuse (87,5%), mainly alveolar (79,2%) rather than interstitial and recent bleeding with no signs of recurrence (79,2%). We also observed the presence of: fibrin (81,3%), vasculitis (8,3%), intravascular thrombosis (27,1%), arterial sclerosis (31,3%), capillarity (41,7%), interstitial involvement (35,4%), venous involvement (41,7%), signs of infection on lung tissue (50%) and hyaline membrane (25%). Clinically we classified the patients as having one of the following syndromes: pulmonary oedema due to congestive heart failure (CHF- 29,17%), coagulation disorders (25%), sepsis (27,08%) and systemic inflammation (18,75%). After correlating clinical and histological data we found CHF to have lower presence of fibrin and interstitial involvement and a greater presence of focal bleeding. Coagulation disorders were characterized by no signs of recurrent bleeding and a lower presence of fibrin than infection and inflammation. Patients with clinical diagnosis of systemic inflammation had a greater presence of fibrin and arterial sclerosis than other clinical syndrome and patients with clinical diagnosis of sepsis showed presence of signs of infection in lung tissue no matter the clinical site of infection. In conclusion, our study suggests that some histological patterns happens more commonly in determined clinical syndromes and can help diagnosing the cause of bleeding.

Key words: haemorrhage, pulmonary alveoli/anatomy & histology, autopsy, lung/blood supply.

Lista de Símbolos e Unidades

cm/H₂O: Centímetros de água

dL: decilitro

g: grama

g/dL: grama por decilitro

h: hora

Kg: kilograma

m²: metro quadrado

mcg: micrograma

mg: miligrama

mg/dL: miligrama por decilitro

min: minuto

mM: milimolar

pág. :página

Lista de Abreviaturas e Siglas

AIP: Pneumonia Intersticial Aguda
ANA: Anticorpo Antinúcleo
Anti-dsDNA: Anticorpo Anti Ácido Desoxirribonucleico dupla fita
ANCA: Anticorpo Anticitoplasma de Neutrófilo
AVC: Acidente Vascular Cerebral
BIPAP: Pressão Positiva em Vias Aéreas em Dois Níveis
BNP: Peptídeo Natriurético Cerebral
C3: Fração 3 do Complemento
C4: Fração 4 do Complemento
CIVD: Coagulação Intravascular Disseminada
CMV: Citomegalovírus
CO: Monóxido de Carbono
CPAP: Pressão Positiva em Vias Aéreas Contínua
DAD: Dano Alveolar Difuso
DHL: Desidrogenase Láctica
DLCO: Difusão Pulmonar de Monóxido de Carbono
DP: Desvio Padrão
DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
FAN: Fator Antinúcleo
FITC: Isômero de Isocianato de Fluoresceína
FMUSP: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
GN: Glomerulonefrite
GW: Granulomatose de Wegener
HA: Hemorragia Alveolar
Hb: Hemoglobina
HC: Hospital das Clínicas
HCV: Vírus da Hepatite C
H&E: Hematoxilina-Eosina
HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana

Ht: Hematócrito
ICC: Insuficiência Cardíaca Congestiva
IgA: Imunoglobulina A
IgG: Imunoglobulina G
INR: Razão Internacional Normalizada
LBA: Lavado Broncoalveolar
LES: Lupus Eritematoso Sistêmico
PEEP: Pressão Positiva ao Final da Expiração
PCR: Polimerase Chain Reaction
PHS: Púrpura de Henoch-Schonlein
SC: Subcutâneo
SDRA: Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
SIDA: Síndrome da imunodeficiência Adquirida
SIRS: Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica
SNC: Sistema Nervoso Central
SVOC: Serviço de Verificação de Óbitos da Capital
TEP: Tromboembolismo Pulmonar
TP: Tempo de Protrombina
TT: Tempo de Trombina
TTPA: Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado
UI: Unidade Internacional
USP: Universidade de São Paulo
VM: Ventilação Mecânica Invasiva
VNI: Ventilação Mecânica Não Invasiva
VSR: Vírus Sincicial Respiratório

Lista de Figuras

Figura 1.4.1 - Tomografia Computadorizada de Tórax mostrando hemorragia alveolar. (pág. 23)

Figura 5.2.1 - A) Hemorragia alveolar difusa e recorrente B) Hemorragia predominantemente alveolar, difusa e recente(H&E 200X). (pág. 43)

Figura 5.2.2 - Hemorragia alveolar focal.(H&E 200X). (pág. 43)

Figura 5.2.3 - Hemorragia predominantemente intersticial(H&E 200X e 400X).(pág. 43)

Figura 5.2.4 - Hemorragia alveolar associada à infecção pulmonar. (pág. 44)

Figura 5.2.5 - Histologia - cometimento intersticial por infiltrado inflamatório. (pág. 44)

Figura 5.2.6 - Histologia - Membrana Hialina.(H&E 200X). (pág. 44)

Figura 5.2.7 - Hemorragia associada a grande quantidade de fibrina. (pág. 45)

Figura 5.2.8 - Histologia - Esclerose arterial. (pág. 45)

Figura 5.2.9 - Histologia - Capilarite (H&E 400X). (pág. 45)

Figura 7.2.1 - Microscópio confocal a laser do Instituto de Ciências Biomédicas da USP. (pág. 72)

Figura 7.2.2 - Microscopia confocal em hemorragia alveolar. (pág. 73)

Figura 7.2.3 - Microscopia Confocal – pulmão normal, endotélio vascular marcado com CD 34. (pág. 74)

Lista de Tabelas

- Tabela 1.6.1** - Principais causas de hemorragia Alveolar. (pág. 30)
- Tabela 1.6.2** - Principais drogas relacionadas à hemorragia alveolar. (pág. 30)
- Tabela 6.1.1** - Resumo dos achados histológicos. (pág. 50)
- Tabela 6.2.1** - Dados clínicos e terapêuticos dos 48 pacientes analisados. (pág. 51)
- Tabela 6.2.2** - Dados laboratoriais dos 48 pacientes analisados. (pág. 52)
- Tabela 6.3.1** - Classificação clínica dos 48 pacientes. (pág. 54)
- Tabela 6.3.2** - Tempo do sangramento X síndrome clínica. (pág. 55)
- Tabela 6.3.3** - Extensão da hemorragia X síndrome clínica. (pág. 56)
- Tabela 6.3.4** - Local da hemorragia X síndrome clínica. (pág. 57)
- Tabela 6.3.5** - Vasculite X síndrome clínica. (pág. 58)
- Tabela 6.3.6** - Trombose intravascular X síndrome clínica. (pág. 59)
- Tabela 6.3.7** - Esclerose arterial X síndrome clínica. (pág. 60)
- Tabela 6.3.8** - Capilarite X síndrome clínica. (pág. 61)
- Tabela 6.3.9** - Fibrina X síndrome clínica. (pág. 62)
- Tabela 6.3.10** - Acometimento venoso X síndrome clínica. (pág. 63)
- Tabela 6.3.11** - Sinais de infecção no tecido pulmonar X síndrome clínica. (pág. 64)
- Tabela 6.3.12** - Membrana hialina X síndrome clínica. (pág. 65)
- Tabela 6.3.13** - Acometimento intersticial X síndrome clínica. (pág. 66)
- Tabela 7.3.1** - Comparação entre os dados do estudo de Travis et al e nosso estudo. (pág. 78)
- Tabela 7.3.2** - Comparação entre os dados de Cadranel et al e nossa amostra. (pág. 80)
- Tabela 7.3.3** - Comparação entre nossos dados e do trabalho de Cadranel et al em relação à classificação clínica. (pág. 81)
- Tabela 7.4.1** - Comparação dos dados laboratoriais entre as síndromes clínicas. (pág. 86)

Lista de Gráficos

- Gráfico 6.3.1** - Tempo do sangramento X síndrome clínica. (pág. 55)
- Gráfico 6.3.2** – Extensão da hemorragia X síndrome clínica. (pág. 56)
- Gráfico 6.3.3** - Local da hemorragia X síndrome clínica. (pág. 57)
- Gráfico 6.3.4** - Vasculite X síndrome clínica. (pág. 58)
- Gráfico 6.3.5** - Trombose intravascular X síndrome clínica. (pág. 59)
- Gráfico 6.3.6** - Esclerose arterial X síndrome clínica. (pág. 60)
- Gráfico 6.3.7** - Capilarite X síndrome clínica. (pág. 61)
- Gráfico 6.3.8** - Fibrina X síndrome clínica. (pág. 62)
- Gráfico 6.3.9** - Acometimento venoso X síndrome clínica. (pág. 63)
- Gráfico 6.3.10** - Sinais de infecção no tecido pulmonar X síndrome clínica. (pág. 64)
- Gráfico 6.3.11** - Membrana hialina X síndrome clínica. (pág. 65)
- Gráfico 6.3.12** - Acometimento intersticial X síndrome clínica. (pág. 66)

Sumário

	Pág.
1. Introdução.....	18
1.1 Definição e Epidemiologia.....	19
1.2 Etiologia e Fisiopatologia.....	20
1.3 Diagnóstico Clínico.....	21
1.4 Diagnóstico por Imagem e Exames Complementares.....	22
1.5 Diagnóstico Laboratorial.....	24
1.6 Diagnóstico Diferencial.....	29
1.7 Tratamento da Hemorragia Alveolar.....	31
1.7.1 Medidas Gerais.....	31
1.7.2 Tratamento Específico.....	32
1.8 Prognóstico.....	33
2. Hipótese do Estudo.....	34
3. Objetivos.....	36
4. Delineamento do Estudo.....	38
5. Casuística e Métodos.....	40
5.1 Amostra do Estudo.....	41
5.2 Padrões Histológicos Analisados.....	41
5.3 Parâmetros Clínicos Analisados.....	46
5.4 Comparação dos dados histológicos e clínicos.....	47
5.5 Análise Estatística.....	48
6. Resultados.....	49
6.1 Achados Histológicos.....	50
6.2 Achados Clínicos.....	51
6.3 Correlação Clínica x Histologia.....	53
7. Discussão.....	68
7.1 Principais Resultados.....	69
7.2 Entendendo o mecanismo fisiopatológico da HA fatal.....	70
7.3 Comparando nossos dados com os da literatura médica.....	77
7.4 Limitações do estudo.....	83
8. Conclusões.....	88
9. Perspectivas Futuras.....	90
10. Referências Bibliográficas.....	94
11. Anexos.....	105

1. INTRODUÇÃO

1. Introdução

A hemorragia alveolar pode ser manifestação de uma diversidade de doenças, cujo processo comum a todas elas é um sangramento difuso nos ácinos pulmonares. Esta heterogeneidade de doenças capazes de cursar com hemorragia alveolar faz com que esta síndrome seja estudada por diversas especialidades médicas, sendo importante seu conhecimento, pois inúmeras vezes a gravidade do sangramento requer cuidados em Unidades de Terapia Intensiva, não sendo rara a evolução fatal, principalmente se retardados o diagnóstico, suporte e tratamento adequados.

1.1 Definição e Epidemiologia

Antes da definição de hemorragia alveolar, devemos lembrar que o pulmão possui duplicidade da sua circulação (1):

- circulação pulmonar: sistema de baixa pressão, originada da artéria pulmonar, constituída por arteríolas, vênulas e capilares do interstício alveolar e responsável pela troca gasosa;
- circulação brônquica: sistema de alta pressão, originada do sistema aorta e responsável pela irrigação e nutrição das vias aéreas maiores.

Hemorragia alveolar (HA) é o termo atualmente utilizado para designar o sangramento proveniente da microvasculatura pulmonar (arteríolas, capilares e vênulas), muitas vezes decorrentes de lesão envolvendo a membrana alvéolo-capilar. A HA deve ser diferenciada dos sangramentos provenientes das vias aéreas mais altas e que são as causas mais comuns de hemoptise. Estes sangramentos são originados da circulação brônquica e, em sua maioria, apresentam-se como hemoptise maciça (600mL/24hs).(1,2,3)

Por ser a HA uma síndrome comum a várias doenças, não existem na literatura dados sobre sua incidência global. Há, no entanto, relatos de prevalência em doenças específicas. Assim, até 5% de todos os pacientes em pós transplante de medula óssea e 32% dos pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) com manifestações pulmonares apresentam HA (4). Dos pacientes portadores de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), a hemorragia alveolar estará

presente entre 2 a 5,4% dos casos (22% dos pacientes com manifestação pulmonar) sendo a responsável pela internação destes em 1,5 a 3,7% dos casos(5). Algumas séries mostram que até 7% dos pacientes com granulomatose de Wegener apresentam sangramento pulmonar (6).

1.2 Etiologia e Fisiopatologia

Histologicamente a HA pode apresentar 3 padrões principais diferentes: capilarite, dano alveolar difuso e hemorragia branda, que correspondem ao tipo de doença de base responsável pelo sangramento. A capilarite pulmonar pode se apresentar isoladamente ou em associação com inflamação de arteríolas, vênulas e vasos de grande e médio calibres (7). Este tipo de alteração é mais comum em casos secundários a vasculites, doenças reumatológicas e infecções. Apesar de sua fisiopatogenia não estar totalmente elucidada, apresenta-se histopatologicamente como um infiltrado intersticial neutrofílico, com boa parte destes neutrófilos em apoptose, resultando num espessamento do espaço intersticial composto por células íntegras e fragmentadas, edema e fibrina. Este processo geralmente leva a uma necrose fibrinóide lesando também a membrana basal dos capilares alveolares e permitindo o extravasamento de fibrina, neutrófilos e hemácias para a luz alveolar (8).

A análise de estudos que indicavam que a gravidade da lesão pulmonar é dependente não somente do número de imunecomplexos a que o paciente está exposto mas também do número de neutrófilos circulantes disponíveis, levou Scholmo Cohem (9) a postular que estas células presentes na circulação pulmonar seriam as responsáveis por filtrar os imunecomplexos e carregá-los até os capilares alveolares, sendo então diretamente relacionados ao sangramento. Os neutrófilos levariam os imunecomplexos em sua superfície ou já fagocitados e, durante este transporte, a liberação de algumas enzimas, mediadas ou não pela ação de anticorpos contra os imunecomplexos ou contra os neutrófilos que os apresentam, acarretaria na destruição neutrofílica com liberação de substâncias quimiotáticas e pró-inflamatórias com perpetuação do processo. Desta maneira, ainda segundo este autor, os neutrófilos pulmonares teriam a função de retirar da circulação sistêmica vírus, bactérias, parasitas, ou qualquer outro tipo de imunecomplexo, correndo o risco, no entanto, destes imunecomplexos desencadearem as reações acima

descritas, resultando na HA. Cohen defende ainda que o extravasamento de hemácias, fibrina e principalmente neutrófilos para a luz alveolar retiraria uma parte do estímulo inflamatório justificando, de certa maneira, a cessação espontânea do sangramento em alguns episódios.(9). Que estímulo iniciaria estas reações e por que algumas pessoas estariam sujeitas a elas e outras não, ainda são perguntas a serem respondidas. Em alguns casos já existem explicações parciais, como por exemplo, na síndrome de Goodpasture , onde uma mutação no cromossomo que determina a formação da cadeia alfa-3 de colágeno tipo IV, presente principalmente na membrana basal de pulmões e rins, alteraria a estrutura desta cadeia ocasionando a formação de anticorpos contra esta membrana basal alterada.(10). O fator desencadeante e responsável pela ocorrência desta seqüência de eventos em outras vasculites (ANCA associadas ou não), nas infecções e nas reações a drogas ainda necessitam de elucidação. (11,12,13,14,15)

A segunda forma de apresentação histopatológica é o dano alveolar difuso (DAD) geralmente presente na Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), em infecções, após lesões inalatórias e nas pneumonias intersticiais agudas (AIP) entre outras. Histologicamente apresenta-se como edema intersticial e alveolar difuso com acúmulo subsequente de material proteináceo e formação de membrana hialina, resultando num desarranjo estrutural difuso, com lesão da membrana alvéolo-capilar e consequente extravasamento de hemácias.(16,17)

A terceira forma de apresentação, geralmente chamada de hemorragia branda ou leve, tem como principal característica um sangramento geralmente discreto e com uma relativa preservação da arquitetura alveolar, podendo ser inclusive secundária a um aumento da pressão hidrostática no interior do capilar pulmonar caracterizando a congestão pulmonar . Este tipo de lesão é encontrada em cardiopatias, coagulopatias e estado hipervolêmico entre outros.(17)

1.3 Diagnóstico Clínico

O quadro clínico da hemorragia alveolar pode ser de instalação abrupta, insidiosa ou recorrente, dependendo da doença de base que está causando o sangramento. A tríade de sinais e sintomas principais é dispnéia (25 a 100% dos casos), hipoxemia e anemia (75 a 100%) sendo no entanto, também comum a

ocorrência de febre (25 a 100%), dor torácica (20 a 30%), tosse e aumento do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio.(5,18,19)

A hemoptise pode estar presente em 25 a 100% dos casos, porém, não é obrigatória. Sua presença, se bem caracterizada e descartadas outras fontes de sangramento como hematêmese e epistaxe, é sugestiva da possibilidade de sangramento de vias aéreas mais altas, provenientes da circulação brônquica, principalmente no caso de hemoptise maciça. (20,21)

Além do quadro clínico da hemorragia alveolar, podem estar presentes sinais e sintomas das doenças sistêmicas que predisponham à HA como as doenças do tecido conectivo, cardiopatias e vasculites. Por esse motivo uma história clínica detalhada, com antecedentes de doenças reumatológicas, exposição a fatores de risco, coagulopatias prévias ou uso de medicamentos, associada a um exame físico minucioso com pesquisa de artrites, petéquias, hematomas, lesões cutâneas sugestivas de vasculite, sinusopatia, nariz em “sela” e alterações oculares, são de extrema importância no diagnóstico.(22)

1.4 Diagnóstico por Imagem e Exames complementares

Radiograficamente os achados de HA são bastante inespecíficos sendo a tomografia de tórax superior à radiografia simples apenas na caracterização da imagem e sugestão de hemorragia alveolar, tendo valores bastante semelhantes, e baixos, quando usados na tentativa de estabelecimento de um diagnóstico etiológico, com exceção do tromboembolismo pulmonar (TEP) onde a tomografia computadorizada de tórax helicoidal ou multislice com contraste (protocolo para TEP) é diagnóstica. O achado radiológico mais comum na HA é um infiltrado alveolar bilateral, difuso, predominantemente peri-hilar e em ápices, poupando seios costofrênicos. Este achado é bastante semelhante ao de congestão pulmonar e infecção, tornando difícil a sua diferenciação somente por exames radiológicos. (23,24) A **Figura 1.4.1** mostra uma tomografia de tórax de paciente com hemorragia alveolar.

O ecocardiograma pode ser útil na exclusão de edema pulmonar cardiogênico. Na evolução radiológica, desde que não haja novo sangramento, a imagem de HA tende a desaparecer de maneira mais rápida que a de infecção, porém mais lentamente que de edema pulmonar. Além do infiltrado difuso, a HA

ainda pode se manifestar como imagem localizada, às vezes mimetizando uma pneumonia lobar, e até mesmo com derrame pleural associado.(25,26)

Figura 1.4.1 - Tomografia Computadorizada de Tórax mostrando infiltrado alveolar bilateral difuso, poupando as regiões mais periféricas (arquivo pessoal).

Uma vez feita a suspeita diagnóstica de hemorragia alveolar através dos dados clínicos e radiológicos, devemos lançar mão de alguns exames complementares para a confirmação diagnóstica. São eles: a medida de difusão de monóxido de carbono (DLCO) e a broncoscopia com lavado broncoalveolar (LBA). O encontro de um aumento da DLCO nos casos de HA é decorrente de uma alta afinidade da hemoglobina recém extravasada pelo CO. Um aumento maior que 30% do valor basal ou uma medida única com 130% ou mais do valor predito são altamente sugestivos do diagnóstico. A pouca disponibilidade deste teste em nosso meio, as condições clínicas desfavoráveis dos pacientes com HA, que geralmente não estão estáveis o suficiente para a realização do exame, e a perda de sensibilidade do teste caso o exame não seja realizado até 48 horas após o episódio de sangramento são limitações importantes deste método.(27)

A broncoscopia com LBA é importante não somente para confirmar o diagnóstico de HA, mas também para excluir causas infecciosas ou outros sítios de sangramento. Caracteristicamente, o LBA da HA apresenta uma quantidade progressivamente maior de sangue a medida que vai se instilando soro para a realização do lavado, e o broncoscopista pode observar sangramento proveniente

de vários segmentos pulmonares. Na ausência de sangramento ativo, a pesquisa, no líquido do LBA, de macrófagos contendo hemossiderina auxilia no diagnóstico. (28)

A biópsia pulmonar quando indicada, não deve, na maioria das vezes, ser feita por via broncoscópica e tem como objetivo principal o diagnóstico etiológico, sendo raramente necessária para a confirmação diagnóstica da hemorragia alveolar. Demonstração de arquitetura pulmonar preservada e a ausência de células inflamatórias no interstício pulmonar é o achado histopatológico sugestivo de HA secundária a distúrbios de coagulação, inalação de substâncias tóxicas, estenose mitral e hemossiderose pulmonar idiopática. Já o encontro de capilarite é geralmente relacionado à poliangeíte microscópica, granulomatose de Wegener, LES e outras doenças do colágeno, como a polimiosite, doença mista do tecido conjuntivo, síndrome antifosfolípide e artrite reumatóide. A capilarite também é encontrada na HA associada a drogas. Se na biópsia pulmonar a céu aberto observarmos a presença de dano alveolar difuso os diagnósticos de SDRA, LES, inalação de crack, HA associada a transplante de medula e pós radiação devem ser considerados. (29,30,31,32)

1.5 Diagnóstico Laboratorial

A avaliação laboratorial tem como objetivos confirmar ou excluir o diagnóstico de HA, estimar a gravidade do sangramento, diagnosticar distúrbios associados e, principalmente, colaborar para a confirmação do diagnóstico etiológico, que terá importância fundamental no tratamento.

Na confirmação diagnóstica da HA a presença de anemia é quase obrigatória sendo uma hemoglobina < 9,0 g/dL ou uma queda no Hb > 1,0 g/dL, quando associados a quadro clínico e radiológico compatíveis, bastante sugestivos. A gravidade do sangramento pode ser avaliada pelo nível de hemoglobina aliado às condições hemodinâmicas do paciente. Nos pacientes com episódios recorrentes de sangramento a anemia possui características de anemia ferropriva na maior parte das vezes. A avaliação laboratorial geral deve conter: Hb/Ht para avaliar o grau de anemia e a evolução do paciente (estabilidade ou nova queda de Hb), leucograma (infeccioso, eosinofilia (Churg-Strauss, estrongiloidíase)), função renal e urina I para detecção de acometimento renal simultâneo e uremia, plaquetas, TP, TT e TTPA

pois apesar do pulmão quando íntegro, mesmo na presença de coagulopatias, raramente apresentar sangramento espontâneo, alguns trabalhos mostram que na presença de fatores de risco para sangramento com congestão pulmonar, estenose mitral e vasculites a incidência de hemorragia é maior nos pacientes com distúrbios de coagulação, principalmente plaquetopenia menor que 60.000. Além disso, qualquer coagulopatia deve ser corrigida na presença de sangramento ativo. Fibrinogênio, dímero D e outros produtos de degradação de fibrina devem ser solicitados com o intuito de diferenciar distúrbios primários de coagulação de uma CIVD secundária ao processo já instalado. Provas de atividade inflamatória tem papel mais evolutivo que diagnóstico.(27) O “status” imunológico do paciente deve ser pesquisado com sorologia para HIV, história de neoplasia ou uso de imunossuppressores. A severidade da hipoxemia na gasometria arterial está relacionada à gravidade do caso. A dosagem de peptídeo natriurético cerebral (BNP) pode ser útil na confirmação de edema pulmonar de causa cardíaca.

Mesmo nos pacientes com vasculites sistêmicas e doenças do tecido conectivo previamente conhecidas, a exclusão de causas infecciosas para o sangramento é fundamental, visto que, a instituição de tratamento imunossupressor na vigência de quadro infeccioso sem tratamento pode trazer conseqüências catastróficas. Para tanto, devem ser solicitadas hemocultura e urocultura. No LBA deve-se fazer pesquisa direta e cultura para bactérias, fungos e micobactérias, além de PCR para *P. carinii* e vírus (principalmente CMV, VSR, Herpes simples e Parvovírus B 19), principalmente em pacientes sabidamente imunossuprimidos. Antigenemia para CMV pode ser útil porém a biópsia pulmonar mostrando inclusão viral é o padrão ouro para o diagnóstico de HA secundária a infecção por CMV(33). Atualmente tem-se descrito em algumas regiões brasileiras a ocorrência de sangramento pulmonar por dengue hemorrágica e hantavirose sendo a sua pesquisa indicada em alguns casos. A presença de *Strongyloides stercoralis* no líquido do LBA é diagnóstica, sendo o protoparasitológico de fezes isoladamente apenas sugestivo de infecção pulmonar por este parasita.(34) No entanto, nas duas situações faz-se imperativo o tratamento da infecção parasitária antes da terapia imunossupressora.(35) Em pacientes com epidemiologia positiva para leptospirose, culturas de urina, do líquido do LBA e hemoculturas devem ser realizadas também em meios especiais (Fletcher, Stuart e Tween 80) assim como deve ser solicitado sorologia específica.(36,37) Além da pesquisa direta e da cultura para fungos no

LBA, a investigação pode prosseguir com sorologia para criptococo, histoplasma, *P. brasiliensis* e aspergillus. Porém, novamente a biópsia se faz necessária para o diagnóstico de certeza, principalmente em caso suspeito de aspergilose pulmonar invasiva. Nos pacientes que estiveram em áreas endêmicas de malária, a pesquisa de plasmódios é obrigatória.(38)

A hemorragia alveolar geralmente ocorre nos pacientes já diagnosticados como portadores de vasculites ou doenças do colágeno, porém, a HA também pode ser a manifestação inicial de uma destas doenças num paciente sem diagnóstico prévio. Nos primeiros, a exclusão de causas infecciosas e outras doenças associadas e a comprovação de atividade sistêmica ou em outros órgãos-alvo da doença de base sugerem fortemente a causa da HA. Já nos pacientes previamente hígidos, a investigação destas doenças se impõe. A seguir apresentamos as principais características das doenças mais importantes deste grupo e os exames essenciais para a realização do diagnóstico.(39)

Granulomatose de Wegner (GW) - vasculite de pequenas e médias artérias que se caracteriza por uma inflamação granulomatosa necrotizante do trato respiratório superior e inferior e glomerulonefrite necrotizante focal ou segmentar. Desta maneira, clinicamente há envolvimento pulmonar e de vias aéreas superiores em 70 a 95% dos casos, com história de infecções de repetição e a presença de nariz “em sela”, que é praticamente diagnóstica. O acometimento renal ocorre em 50 a 85% das vezes no decorrer da doença, não estando necessariamente presente no início do quadro, mas sendo mais freqüente e geralmente de evolução mais grave quando na presença de HA. Pode haver ainda acometimento cutâneo (40 a 60%), músculo-esquelético (30 a 70%) e ocular (25 a 55%). Lesões de SNC e cardíacas são mais raras. Laboratorialmente, a análise do sedimento urinário mostrando hematúria e cilindros hemáticos sugerem lesão renal associada. Na vigência de atividade da doença, o ANCA-c tem sensibilidade de 90 a 95% e especificidade de 90% para o diagnóstico de GW, e o ANCA-p pode estar presente em 20% dos casos. Fator reumatóide pode se positivo em até 60% dos casos. Provas de atividade inflamatória devem estar elevadas. Nos casos de ANCA-c negativo e dúvida diagnóstica, deve-se indicar biópsia tecidual. Apesar da menor sensibilidade, biópsia de lesões cutâneas e de via aérea superior devem preceder a pulmonar por serem menos invasivas. Nos casos com acometimento renal, a biópsia deste órgão evidencia uma glomerulonefrite focal necrotizante pauci-imune e

é útil principalmente como diferencial de síndrome de Goodpasture, púrpura de Henoch-Scholein, nefropatia por IgA e outras lesões não glomerulonefrite. A biópsia pulmonar, se necessária e na vigência de HA, deve ser realizada a céu aberto ou por vídeo-toracoscopia, devendo-se evitar a via transbrônquica, como ressaltado anteriormente. A hemorragia alveolar associada à capilarite é o achado mais comum nestes casos.(40,41,42)

Poliangeíte Microscópica – vasculite necrotizante não granulomatosa de pequenos vasos que apresenta HA em 10 a 50% dos casos. O rim é afetado em quase 100% das vezes, podendo haver também artralgias e mialgias (50 a 65%), envolvimento cutâneo (50 a 65%), mononeurite multiplex (15 a 50%) e envolvimento do trato gastrointestinal (30 a 45%). Laboratorialmente caracteriza-se por insuficiência renal, sedimento urinário com proteinúria e hematúria. ANCA-p é positivo em 50 a 75% e ANCA-c em 10 a 15%. Biópsia renal com GN focal pauci-imune, raramente diagnóstica, sendo a biópsia pulmonar, na vigência de HA, o padrão ouro.(25,43,44,45)

Síndrome de Goodpasture – síndrome caracterizada por hemorragia alveolar associada a insuficiência renal aguda, onde se pode demonstrar a presença de anticorpos anti-membrana basal circulantes, geralmente da classe IgG. Estes anticorpos são direcionados contra a cadeia alfa-3 do colágeno tipo IV presente na membrana basal, principalmente de rins e pulmões. A detecção destes anticorpos em pacientes com quadro clínico sugestivo é diagnóstica, e o tratamento deve ser prontamente instituído para preservação da função renal do paciente. Aproximadamente 10 a 20% dos pacientes terão função renal normal no diagnóstico, mas mesmo nestes, hematúria, proteinúria e hipertensão são achados quase obrigatórios. Biópsia renal mostra deposição linear de IgG, sendo a demonstração de crescentes epiteliais em mais de 50% dos glomérulos amostrados considerado fator de mal prognóstico renal, assim como uma creatinina > 7g/dL ao diagnóstico. Complemento sérico geralmente é normal. Pode haver associação com doenças ANCA-relacionadas e, nestes casos, geralmente há outras manifestações de vasculites. O tabagismo, assim como outros fatores desencadeantes, parece estar ligado ao sangramento pulmonar, visto que a ocorrência de HA em pacientes não fumantes é rara. A biópsia pulmonar mostra, à imunofluorescência, depósito linear de anticorpos antimembrana basal na parede alveolar.(10,46)

Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) – a hemorragia alveolar pode ser a primeira manifestação da doença em até 30% dos casos de LES e, apesar de ser uma complicação pouco freqüente (2 a 5,4% dos doentes), responde por 22% das complicações pulmonares e apresenta taxa de mortalidade bastante alta na maioria das séries (23 a 92%), com apenas uma série até hoje com sobrevida de 100%. A manifestação extra pulmonar mais comum associada a HA é a nefrite lúpica. Laboratorialmente apresenta complemento baixo, proteínas de atividade inflamatória elevadas, ANA e anti-DNA em altos títulos. Amostra de tecido pulmonar com presença de depósito de IgG de maneira granular na membrana basal ajuda a diferenciar LES de GW, poliangeíte microscópica e síndrome de Goodpasture.(5,47,48,49,50)

Hemossiderose Pulmonar – é diagnóstico de exclusão visto que não há marcadores específicos para esta doença. Clinicamente apresenta HA recorrente sem acometimento renal ou sistêmico. Mais comum em crianças, podendo afetar também adultos jovens. Biópsia pulmonar mostra hemorragia alveolar leve sem capilarite, com acúmulo de macrófagos com hemossiderina, com possível evolução temporal pra fibrose.(2,18)

Púrpura de Henoch – Schonlein (PHS) – síndrome caracterizada por púrpura palpável, artrite ou artralguas, dor abdominal, sangramento gastrointestinal e acometimento renal e pulmonar esporádico. Geralmente acomete crianças. Complicações pulmonares ocorrem em até 6% dos casos e incluem capilarite, arterite, HA e infarto pulmonar. Histologicamente caracteriza-se pela deposição granular de IgA ao longo do septo alveolar. A nefropatia por IgA em raríssimos casos também pode acometer o pulmão e pode ser considerada uma forma leve de PHS.(51,52)

Doença de Behçet – caracterizada por estomatite, úlceras genitais e iridociclite, é uma doença com diversas manifestações sistêmicas que acomete o pulmão em 5 a 10% dos casos. Pode causar hemoptise por capilarite difusa, arterite ou ruptura de aneurisma de artéria pulmonar. Biópsia de pulmão ou rim apresenta deposição granular de IgG, C3 e C4.(19,53)

Síndrome anticorpo antifosfolípide – manifestações clínicas incluem trombozes arterial e/ou venosa recorrentes, trombocitopenia e perda fetal recorrente. O acometimento pulmonar é infrequente e o diagnóstico é feito pelo achado de anticorpo anticardiolipina e/ou anticoagulante lúpico positivo.(54)

Outras causas de HA incluem a síndrome pulmão-rim que provavelmente é um grupo heterogêneo de doenças com acometimento destes dois órgãos e que até o momento não foram classificadas em nenhuma síndrome específica; a crioglobulinemia (geralmente associada a infecção pelo vírus HCV), a síndrome de Churg-Strauss e a poliarterite nodosa entre outras.(55,56,57,58)

1.6 Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial também deve ser dividido em sindrômico ou etiológico. O diagnóstico diferencial sindrômico deve incluir as doenças que possam se apresentar com uma ou mais das seguintes características: insuficiência respiratória de início agudo, hipoxemia, hemoptise, anemia e infiltrado radiológico difuso; sendo as doenças mais importantes a serem excluídas: congestão pulmonar/edema agudo de pulmão cardiogênico, SDRA, TEP, pneumonia intersticial aguda, infecções pulmonares, hipervolemia, sangramento de vias aéreas altas com aspiração secundária, pneumonite medicamentosa (por exemplo por amiodarona), pneumonia de hipersensibilidade entre outras. É importante notar que várias vezes estas doenças podem cursar com ou estar associadas a hemorragia alveolar, o que torna o diferencial praticamente impossível.(39,59)

Em relação ao diagnóstico diferencial etiológico, a maioria das doenças já foi citada na sessão anterior (diagnóstico laboratorial) e estão resumidas na **Tabela 1.6.1:**

CAUSAS DE HEMORRAGIA ALVEOLAR	
Síndrome de Goodpasture	Transplante de medula óssea
Granulomatose de Wegener	Dano alveolar difuso/ SDRA
Poliangeíte microscópica	Coagulopatias
Lupus Eritematoso Sistêmico	CIVD
Reação a drogas	Lesões inalatórias
Nefropatia por IgA	Estenose mitral
Síndrome pulmão-rim	TEP
Síndrome de Behçet	Angiossarcoma pulmonar
Crioglobulinemia	Doença pulmonar venoclusiva
Hemossiderose pulmonar	Esclerose tuberosa
Síndrome antifosfolípide	Púrpura de Henoch-Schonlein
Amiloidose cardíaca	Leptorpirose
Linfangioleiomiomatose	Malária
Infecções bacterianas, virais , fúngicas ou parasitárias	Doença Reumatóide

Tabela 1.6.1 - Principais causas de Hemorragia Alveolar.

Além das doenças sistêmicas citadas acima, devemos lembrar que a hemorragia alveolar também pode ser causada por uma grande quantidade de medicamentos e drogas ilícitas, apresentados na **Tabela 1.6.2**. Para o diagnóstico de HA nestes casos a história clínica e a ausência de outra explicação para a hemorragia são fundamentais.(60)

Reação de hiperssensibilidade	Toxicidade direta	Alterações de coagulação
Propiltiouracil	Amiodarona	Agentes trombolíticos
Penicilina	Nitrofurantoína	Antiagregantes plaquetários
Difenilhidantoína	Agentes quimioterápicos	Inibidores da glicoproteína IIb IIIa
Ácido transretinóico	Crack/cocaína	Anticoagulantes
Mitomicina		Trombocitopenia droga induzida
Hidralazina		Dextran 70
Sulfassalazina		
Carbimazol		
Antagonistas de leucotrieno		
Agentes quimioterápicos		

Tabela 1.6.2 - Principais drogas relacionadas à hemorragia alveolar.

1.7 Tratamento da HA

1.7.1 Medidas Gerais

Após o diagnóstico da HA e a avaliação da gravidade desta, devemos priorizar a estabilização hemodinâmica, com uso de fluidos endovenosos e drogas vasoativas conforme necessário, e respiratória.

A hipoxemia deve ser imediatamente corrigida através da administração de oxigênio por cateter nasal ou por dispositivos de CPAP e ou BIPAP pois a administração de pressão positiva nas vias aéreas, além de melhorar a oxigenação, mantém as unidades alveolares pressurizadas tendendo a estabilizar o sangramento alveolar. O uso da ventilação não invasiva está ainda mais indicado quando a hemorragia alveolar for secundária ou associada a edema pulmonar cardiogênico, pós transplante de medula óssea, pneumocistose e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Nas hipoxemias não corrigidas com a administração de oxigênio e ou ventilação não invasiva, ou nas contra-indicações ao uso desta última, deve-se proceder à intubação orotraqueal e ventilação mecânica invasiva com estratégia ventilatória privilegiando o uso do modo pressão controlada com o limite máximo de pressão em 30 cm/H₂O sempre que possível. Alguns trabalhos já demonstraram, e é opinião do autor, que o uso de níveis mais elevados de PEEP se impõe propiciando a estabilização do sangramento, melhora da oxigenação, do quadro radiológico e da mortalidade.⁽⁶¹⁾ Estes pacientes devem ser mantidos com suporte ventilatório e hemodinâmico, assim como monitorização de Hb/Ht até estabilização do quadro, quando deverá ser iniciado o desmame ventilatório. Durante o desmame, a redução da PEEP deve ser feita de maneira cuidadosa e, após a extubação, o uso de pressão positiva por VNI parece reduzir a chance de ressangramento.

Distúrbios de coagulação devem ser investigados e corrigidos e a hemoglobina repostada se estiver em nível inferior a 7 g/dL, na vigência de sangramento ativo e ou instabilidade hemodinâmica.

1.7.2 Tratamento Específico

Uma vez realizado o diagnóstico de HA, o diagnóstico etiológico e o tratamento específico imediato são de suma importância devido a alta morbimortalidade desta síndrome.

Após a estabilização do quadro hemodinâmico e respiratório destes pacientes deve ser coletado um lavado bronco-alveolar e encaminhado para pesquisa de bactérias, vírus e parasitas. Na suspeita e ou confirmação de infecção deve ser iniciada terapêutica antiviral, antibacteriana e ou anti-parasitária específica, sendo que alguns autores sugerem a introdução de antibioticoterapia empírica até o resultado final dos exames colhidos para avaliar a presença de infecção ou, em casos onde houve necessidade de intubação orotraqueal, até que o doente seja extubado.(5)

Nos casos das doenças auto-imunes ou quando a biópsia pulmonar revelar capilarite e já tenham sido descartadas/tratadas possíveis infecções, deve ser imediatamente iniciada pulsoterapia com metilprednisolona, 500 mg a 1 gr via endovenosa por 3 dias, com pelo menos um trabalho em LES sugerindo que 500 mg tem a mesma eficácia que 1 g com menor risco de infecção(62). Após a pulsoterapia deve-se introduzir 1 mg/kg/d de prednisona que deverá reduzida gradualmente e dependendo da estabilidade clínica ambulatorialmente. Sugerimos a realização de profilaxia para parasitose disseminadas, principalmente *estrongiloidíase*, antes da realização da pulsoterapia. Após a confirmação de doença auto-imune (ANCA ou FAN positivos e ou confirmação histológica) deve ser iniciado a terapêutica imunossupressora com ciclofosfamida (3-5 mg/kg/dia ou 0,75 a 1 g/m² /mês) endovenosa. Nos casos refratários pode ser necessária a realização de plasmaférese ou a administração de imunoglobulina endovenosa. (18,43,63).

A terapêutica imunossupressora para os pacientes portadores de doenças auto-imunes deve ser mantida pelo período de 1 ano após a remissão da doença, com monitorização dos efeitos colaterais das drogas utilizadas, principalmente linfopenia e cistite hemorrágica no caso da ciclofosfamida (alguns estudos sugerem que a administração mensal está relacionada a menores efeitos colaterais quando comparada com a administração diária). Atualmente, alguns trabalhos sugerem que a ciclofosfamida pode ser substituída pela azatioprina, methotrexate ou micofenolato mofetil, mas apenas na fase de manutenção. O acompanhamento com dosagem

quantitativa de anticorpos específicos, ferritina e proteínas de fase inflamatória podem auxiliar na prevenção de novos episódios, já que estes parâmetros tendem a aumentar antes de uma recorrência. Nos casos de Granulomatose de Wegener já há evidências que o uso de sulfametoxazol-trimetropim reduz o risco de recidiva da doença. (64)

1.8 Prognóstico

Assim como a incidência, o prognóstico desta síndrome está mais relacionado ao diagnóstico etiológico que à síndrome propriamente dita. Porém, a hemorragia alveolar representa na maior parte das vezes a mais grave manifestação das doenças citadas no texto sendo responsável por uma alta morbimortalidade. Uma revisão de hemorragia alveolar em pacientes lúpicos por exemplo mostra uma sobrevivência média de 40%, variando entre 8% e 100% nos trabalhos levantados. Nos pacientes com HA pós transplante de medula óssea a mortalidade pode chegar a 70%, dado semelhante a alguns levantamentos realizados com HA e granulomatose de Wegener (mortalidade 60%). (65)

À medida que há avanços na medicina e um aumento considerável da expectativa de vida da população, é cada dia maior o número de pacientes que apresentam duas ou mais doenças crônicas. Assim, apesar dos três padrões histológicos principais bem estabelecidos e da fisiopatologia do sangramento já bem estabelecida em algumas das doenças que cursam com hemorragia alveolar revisados anteriormente, uma série de pacientes apresenta alterações intermediárias ou confluentes, o que muitas vezes pode gerar dúvida no diagnóstico causal do sangramento, levando assim a um atraso no tratamento que, no caso da hemorragia alveolar, pode ser fatal.

O HCFMUSP é um hospital geral, para o atendimento de pacientes de alta complexidade, assim, a população atendida é composta por pacientes geralmente afetados por doenças graves e, não raro, por mais de uma doença. A caracterização do tecido pulmonar dos pacientes que, dentro desta população, faleceram com o diagnóstico de hemorragia alveolar é um passo importante para entender os eventos que levaram tais pacientes ao óbito.

2. HIPÓTESE DO ESTUDO

2. Hipótese do Estudo

A hipótese deste estudo é que a descrição detalhada dos achados histológicos das lâminas de tecido pulmonar extraídas dos pacientes que tiveram como *causa mortis* hemorragia alveolar associada à descrição das características clínicas destes pacientes pode auxiliar no entendimento da fisiopatologia desta síndrome e facilitar o diagnóstico diferencial da causa de sangramento em pacientes acometidos por uma ou mais doenças capazes de cursar com hemorragia alveolar.

3. OBJETIVOS

3. Objetivos

O objetivo primário do presente estudo é a descrição detalhada dos achados histológicos das lâminas de tecido pulmonar extraídos dos pacientes que foram submetidos à necropsia especial no Serviço de Verificação de Óbitos da Capital do HC-FMUSP e que tiveram como *causa mortis* o diagnóstico de hemorragia alveolar.

O objetivo secundário é a revisão do prontuário médico destes pacientes, caracterização de seus achados clínicos, a classificação destes pacientes em uma de quatro possíveis causas de hemorragia alveolar (infecção, inflamação, congestão ou coagulopatia) e a correlação dos achados clínicos e histológicos na tentativa de estabelecer padrões histológicos que sejam característicos de cada uma das possíveis causas de hemorragia.

4. DELINEAMENTO DO ESTUDO

4. Delineamento do estudo

Levantamento das Necropsias especiais cuja 'causa mortis' foi HA no serviço de Verificação HC-FMUSP.

Levantamento das lâminas das necropsias.

Estudo detalhado da histologia através de escore.

Levantamento dos prontuários dos pacientes e classificação dos pacientes em uma das 4 síndromes clínicas: congestão, infecção, inflamação e coagulopatia.

Associação entre a classificação histológica e a classificação clínica dos pacientes.

5. CASUÍSTICA E MÉTODOS

5. Casuística e Métodos

5.1 Amostra do estudo

Foram revisados os laudos das necrópsias especiais realizadas pela Disciplina de Patologia da FMUSP no Serviço de Verificação de Óbitos da Capital (SVOC) entre 01 de janeiro de 1999 e 31 de dezembro de 2004. Necrópsias especiais são aquelas realizadas a pedido dos médicos assistentes para os pacientes que faleceram no Complexo HC-FMUSP sem um diagnóstico clínico confirmado ou que os médicos julgavam ser de interesse acadêmico. Há uma padronização para estas necrópsias que inclui análise de todos os órgãos. Para o pulmão a padronização é de retirada de 1 a 3 fragmentos de cada lobo pulmonar para a análise. Buscamos os pacientes cuja causa principal de morte havia sido hemorragia alveolar. A revisão foi feita de maneira manual para o ano de 1999 pois os dados relativos a este ano não tinham sido inseridos no sistema digital. Para os demais anos a pesquisa foi feita de maneira digital. Para checar se havia correspondência entre os dados digitalizados e os manuais, a revisão referente ao ano de 2000 foi feita pelos 2 métodos, tendo concordância de 100%, ou seja, todos os casos identificados pelo sistema digital correspondiam a pacientes falecidos por hemorragia alveolar e não houve nenhum caso de hemorragia alveolar não identificado pelo sistema digital.

5.2 Padrões Histológicos Analisados

Uma vez identificados os pacientes falecidos por hemorragia alveolar, eram separadas as lâminas de tecido pulmonar (coradas em hematoxilina e eosina) e revistas por dois patologistas especialistas em pulmão e avaliadas para os parâmetros abaixo, já descritos na literatura como importantes na avaliação da hemorragia alveolar e de doenças associadas (66,67,68,69):

5.2.a) Temporalidade do sangramento: somente sangramento recente OU sinais de sangramento recorrente (definido como a presença de macrófagos com hemossiderina em > 25% dos campos avaliados) (**Figura 5.2.1- A e 5.2.1-B**)

5.2.b) Tipo de sangramento: difuso (**Figura 5.2.1B**) OU focal (definido como presença de sangramento em menos de 50% dos campos avaliados em todos os fragmentos) (**Figura 5.2.2**)

5.2.c) Local de sangramento: predominantemente alveolar(**Figura 5.2.1B**) OU predominantemente intersticial (definido como presença de hemácias fora do capilar , mas restrita ao espaço intersticial em mais de 50% dos campos avaliados) (**Figura 5.2.3**)

5.2.d) Presença de trombose venosa ou arterial

5.2.e) Presença de sinais de infecção – definidos como presença de colônias de bactérias, fungos ou inclusão viral, nas lâminas avaliadas (H&E e colorações especiais que por ventura tenham sido feitas à época da necropsia) (**Figura 5.2.4**)

5.2.f) Presença de acometimento intersticial – diferente de sangramento (inflamação, fibrose) (**Figura 5.2.5**)

5.2.g) Presença de congestão venosa

5.2.h) Presença de membrana hialina (**Figura 5.2.6**)

5.2.i) Presença de fibrina (**Figura 5.2.7**)

5.2.j) Presença de esclerose arterial (espessamento fibro-celular da parede arterial) (**Figura 5.2.8**)

5.2.k) Presença de capilarite (espessamento dos septos alveolares por exsudação neutrofílica) (**Figura 5.2.9**)

5.2.l) Presença de arterite

Para os padrões **5.2.d** até **5.2.l** foi feita uma avaliação semi-quantitativa segundo o escore abaixo, já descrito previamente (70,71):

- 0 - ausência da alteração histológica avaliada
- 1 - padrão presente em 1 a 25% dos campos avaliados
- 2 - padrão presente em 26 a 50% dos campos avaliados
- 3 - padrão presente em 51 a 75% dos campos avaliados
- 4 - padrão presente em 75 a 100% dos campos avaliados

Para efeito de análise, consideramos um determinado padrão positivo (ou presente) quando a análise de todas as lâminas disponíveis mostravam escore maior ou igual a 2 para este determinado padrão.

Figura 5.2.1 - A) Tecido pulmonar corado em H&E (200X) mostrando hemorragia alveolar difusa com a presença de macrófagos com hemossiderina. B) Hemorragia predominantemente alveolar, difusa e recente, sem macrófagos com hemossiderina. (arquivo pessoal)

Figura 5.2.2 - Presença de hemorragia alveolar em menos de 50% dos campo, caracterizando hemorragia alveolar focal.. Nota-se a presença de fibrina difusamente.(H&E 200X). (arquivo pessoal)

Figura 5.2.3 - Hemorragia predominantemente intersticial(H&E 200X e 400X). Nota-se , especialmente no aumento em 400X, a presença de hemácias no espaço intersticial e fora do capilar. (arquivo pessoal)

Figura 5.2.4 - Hemorragia alveolar associada à infecção pulmonar (H&E 200X). Presença de colônias de bactérias e infiltrado polimorfonuclear. (arquivo pessoal)

Figura 5.2.5 – Acometimento intersticial diferente de sangramento, no caso, o septo alveolar infiltrado por células inflamatórias. (H&E 200X – arquivo pessoal)

Figura 5.2.6 – Presença de membrana Hialina(setas maiores). (H&E 200X). Gentilmente cedido Profa. Vera Capelozzi.

Figura 5.2.7 – Hemorragia associada a grande quantidade de fibrina(material rosáceo) na luz alveolar. (H&E 200X – arquivo pessoal)

Figura 5.2.8 – Esclerose arterial, caracterizada pelo espessamento secundário à proliferação fibrocelular da parede arterial. (H&E 200X – arquivo pessoal)

Figura 5.2.9 – Histologia mostra capilarite , caracterizada por infiltração neutrofílica nos capilares pulmonares(H&E 400X). Gentilmente cedido pela Profa. Vera Capelozzi.

5.3 Parâmetros Clínicos Analisados

Foram revisados os prontuários médicos dos pacientes referentes à última internação, que resultou no óbito. Foram revistos também os pedidos de necropsia especial feitos pelos médicos responsáveis pela internação do paciente. Nestes pedidos consta um resumo da internação, com os diagnósticos principais e a suspeita da *causa mortis*. Esta revisão foi feita sem termos o conhecimento prévio das alterações histológicas encontradas para cada paciente. Inicialmente anotamos os dados para a caracterização dos pacientes :

- idade;
- sexo;
- uso de corticoterapia (definido como uso por mais que 5 dias de dose de 40 mg de prednisona ou equivalente, ou pulsoterapia com doses maiores que 500 mg de metilprednisolona);
- uso e tempo de ventilação mecânica;
- uso de anticoagulantes (excluídos os de dose profilática, por exemplo heparina subcutânea 5000 UI de 12/12h ou enoxaparina 40 mg SC 1 vez ao dia);
- uso de antibióticos;
- uso de drogas vasoativas (dopamina com dose maior que 9,9mcg/Kg/min e/ou dobutamina e/ou noradrenalina);
- suspeita clínica de hemorragia alveolar;
- necessidade de diálise;
- tempo de internação;
- diagnóstico principal;
- menor contagem de plaquetas;
- menor nível de hemoglobina;
- maior dosagem de creatinina sérica;
- maior valor de INR do tempo de protrombina.

Fizemos então uma revisão dos laudos finais e dos resumos do pedido da necrópsia especial e, baseado nestes dados, classificamos os pacientes em uma das quatro síndromes clínicas que pudessem explicar a hemorragia alveolar:

- distúrbios de coagulação: relato de coagulação intravascular disseminada ou distúrbios de coagulação e/ou achado de sangramento difuso,
- congestão pulmonar: relato de insuficiência cardíaca esquerda sistólica ou diastólica e/ou achado de congestão pulmonar e de outros órgãos
- sepse ou síndrome infecciosa: relato de sepsis, sepsis severa ou choque séptico e/ou achado de infecção disseminada,
- síndrome inflamatória: relato de doenças autoimunes e/ou doenças do tecido conectivo e/ou qualquer doença inflamatória descompensadas cursando com SIRS e sem achados das outras síndromes na necrópsia.

Esta classificação foi confirmada com os dados dos prontuários e se houvesse qualquer discrepância entre as informações um segundo investigador revisaria o processo para definir em qual das quatro síndromes o paciente deveria ser classificado.

Todos os pacientes que apresentam hemorragia alveolar podem desenvolver qualquer uma das síndromes clínicas citadas, inclusive com sobreposição entre elas. Nós consideramos para a classificação a principal síndrome presente na hora do óbito. Assim, o paciente que internasse por uma leucemia mielóide aguda, e evoluísse com CIVD e infecção, se na análise da necrópsia especial fosse encontrado sangramento difuso, sem sinais de infecção disseminada seria classificado como distúrbio de coagulação. Pelo contrário, se na necrópsia especial encontrássemos sinais de infecção disseminada sem sinais de sangramento difuso, o paciente seria classificado como síndrome infecciosa.

5.4 Comparação dos dados histológicos e clínicos

Uma vez coletados os dados clínicos e realizada a revisão das lâminas, os dados foram submetidos a análise estatística, na tentativa de identificar se havia algum padrão histológico sugestivo de uma síndrome clínica específica.

5.5 Análise Estatística

Para testar a associação entre as síndromes clínicas e cada padrão histológico foi adotado o teste da Razão de Verossimilhanças. Nas situações em que foi obtido $p < 0,10$ (valores de p entre 0,05 e 0,10 foram considerados marginais e sugestivos de possíveis diferenças, devido ao tamanho da amostra), a análise teve prosseguimento com o objetivo de localizar as diferenças entre os quatro diagnósticos, sendo então aplicado o procedimento de Bonferroni e considerado $p < 0,05$ como estatisticamente significante (72,73). Para a análise estatística nós utilizamos os softwares SPSS versão 11 e Minitab Statistical Software versão 15.

6. RESULTADOS

6. Resultados

Foram realizadas 7.644 necropsias especiais no Serviço de Verificação de Óbitos do HC-FMUSP entre janeiro de 1999 e dezembro de 2004. Nós identificamos 52 (0,68%) pacientes cuja *causa mortis* foi hemorragia alveolar, 06 pacientes foram excluídos da análise pois não conseguimos localizar as lâminas de tecido pulmonar. Foram então analisados os 48 (0,62%) casos restantes. Como tínhamos a intenção de estudar e caracterizar uma amostra o mais ampla possível optamos por não excluir da análise nenhum dos extremos de idade.

6.1 Achados Histológicos

A maioria dos pacientes apresentava sinais de hemorragia difusa (87,5%), predominantemente alveolar (79,2%) e recente (79,2%), sem sinais de recorrência.

A **Tabela 6.1.1** mostra o resumo dos achados histológicos:

Achado Histológico	N (%)
Sangramento recente	38 (79,2) p < 0,05
Sangramento recorrente	10 (20,8)
Hemorragia difusa	42 (87,5) p < 0,05
Hemorragia focal	6 (12,5)
Predominantemente alveolar	38 (79,2) p < 0,05
Predominantemente intersticial	10 (20,8)
Vasculite	4 (8,3)
Trombose	13 (27,1)
Esclerose arterial	15 (31,3)
Capilarite	20 (41,7)
Fibrina	39 (81,3)
Acometimento Venoso	20 (41,7)
Sinais de Infecção	24 (50)
Membrana Hialina	12 (25)
Acometimento Intersticial	17 (35,4)

Tabela 6.1.1 – Resumo dos Achados Histológicos.

6.2 Achados Clínicos

Dos pacientes avaliados, dois deles nós não conseguimos recuperar o prontuário médico não tendo, portanto, dados de terapêutica e laboratorial dos mesmos. Para estes pacientes a classificação em determinada síndrome clínica foi feita baseada no resumo de solicitação da necropsia especial.

Somente para as variáveis Tempo de Internação e Suspeita Clínica de Hemorragia Alveolar estavam disponíveis dados de todos os pacientes, seja no prontuário ou no resumo da solicitação da necropsia especial. Assim, optamos por incluir nas tabelas que resumem os achados clínicos e laboratoriais dos pacientes o número de pacientes cujos dados estavam disponíveis para cada variável. A perda maior de dados se concentrou nos dados laboratoriais. A maior explicação para este fato é que os exames raramente são impressos e anexados ao prontuário sendo, na maioria das vezes anotada em fichas específicas que, muitas vezes, não são anexadas ao prontuário.

A idade média dos pacientes foi 37,5 anos (+/- 23,2 anos) e a maioria era do sexo masculino (29 pacientes ou 60,4%).

As tabelas **6.2.1** e **6.2.2** mostram os dados clínicos, laboratoriais e terapêuticos extraídos dos prontuários dos pacientes.

Terapêutica/Dados Clínicos	Número de pacientes com dados disponíveis para análise(%)	N(%) ou Média (DP)
Uso de Corticóide	46 (95,8%)	21 (45,6%)
Uso de Anticoagulante	47 (93,7%)	11 (24,4%)
Uso de Antibióticos	44 (91,6%)	38 (84,4%)
Uso de Drogas Vasoativas	44 (91,6%)	32 (71,1%)
Diálise	44 (91,6%)	6 (13,3%)
Suspeita Clínica de Hemorragia Alveolar	48 (100%)	24 (50%)
Tempo de Internação	48 (100%)	11,1 (+/- 10,5)
Dias em VM	47 (93,7%)	4,9 (+/- 7,36)

Tabela 6.2.1 - Dados Clínicos e terapêuticos dos 48 pacientes analisados.

Dos pacientes que fizeram uso de antibióticos (N=38), somente 7 fizeram monoterapia, usando: Levofloxacino (N=4), Meropenem (N=2) e Penicilina(N=1).

Todos os demais fizeram uso de terapia combinada durante a internação com os antibióticos, antifúngicos e antivirais relatados a seguir: Vancomicina(N=14), Ceftriaxone(N=8), Anfotericina(N=8), Metronidazol(N=7), Imipenem(N=5), Meropenem(N=5), Penicilina(N=4), Cefepime(N=4), Aciclovir(N=4), Claritromicina(N=2), Fluconazol(N=2), Cefotaxima, Amicacina, Colistina, Azitromicina, Ganciclovir, Eritromicina, Sulfametoxazol-Trimetropina, Clindamicina e Ceftazidima.

Dos 21 pacientes submetidos à corticoterapia, 16 usaram metilprednisolona, 10 usaram prednisona e outros 3 fizeram uso de hidrocortisona. Entre os que usaram metilprednisolona, 6 o fizeram como terapêutica inicial seguida pelo uso de prednisona, sendo 4 em forma de pulsoterapia inicial, todos portadores de Lupus Eritematoso Sistêmico. Dos 3 pacientes que fizeram uso de hidrocortisona, 2 deles também fizeram terapia com prednisona.

Dados Laboratoriais	Número de Pacientes com Dados Disponíveis para Análise	Média(DP)
Contagem de Plaquetas/ μ L	38 (79,1%)	76210 (+/- 86835)
Hemoglobina(g/dL)	38 (79,1%)	10,17 (+/- 2,33)
Creatinina Sérica(mg/dL)	32 (66,6%)	2,24 (+/- 1,59)
INR	32 (66,6%)	2,72 (+/- 1,35)

Tabela 6.2.2 - Dados Laboratoriais dos 48 pacientes analisados.

As porcentagens apresentadas na terceira coluna das tabelas 7.2.1 e 7.2.2 se referem ao número de pacientes com dados disponíveis e não o número total da amostra.

Dois pacientes usaram como anticoagulante a enoxaparina (1 mg/Kg de 12/12h) e os outros 7 faziam uso de cumarínicos (Marevan®) ambulatorialmente e mantiveram o uso durante a internação. Apesar do uso de anticoagulantes, não houve diferença estatística na média do INR entre estes pacientes e os que não usaram anticoagulação (2,70 +/- 1,11 contra 2,71 +/- 1,35).

6.3 Correlação Clínica x Histologia

Dos prontuários avaliados, dois não foram encontrados e a classificação foi feita única e exclusivamente com base nos resumos de solicitação e laudos de necropsia. Nestes dois casos, o diagnóstico de internação foi prematuridade e a suspeita clínica de causa da morte foi síndrome do desconforto respiratório do recém nascido.

A congestão pulmonar secundária a insuficiência cardíaca foi a síndrome mais comum como a possível causa de sangramento em nossa amostra, com 14 casos (29,17%). Infecção foi a segunda causa mais prevalente, 13 casos (27,08%), seguida por coagulopatia, 12 casos (25%) e inflamação, 9 casos (18,75%).

A **Tabela 6.3.1** resume a classificação clínica e os diagnósticos de internação.

Uma vez tendo os dados histológicos e a classificação das síndromes clínicas, nós prosseguimos com a análise para detectar possíveis correlações. Os padrões histológicos: local de sangramento, presença de vasculite, presença de trombose, presença de capilarite, acometimento venoso e acometimento intersticial não apresentaram diferença estatística em sua distribuição entre as síndromes clínicas.

Já os padrões tempo do sangramento, extensão do sangramento, esclerose arterial, presença de fibrina, presença de sinais de infecção e acometimento intersticial apresentaram distribuições preferenciais com diferença estatisticamente significantes entre as 4 síndromes clínicas.

Síndrome Clínica - N(%)	Diagnóstico de Admissão
Congestão 14 (29,17%)	AVC Hemorrágico (1) ICC descompensada (7) Dissecção Aorta Torácica (1) Insuficiência Corornariana Aguda (2) Crise Hipertensiva (1) Cardiopatía Congênita (1) Outras Malformações Congênitas (1)
Coagulopatia 12 (25%)	Leucemia Mielóide Aguda (2) Neoplasia de SNC (1) Neoplasia de Pâncreas (1) Neoplasia de Pulmão (1) Insuficiência Hepática (1) Insuficiência Renal Crônica (1) Pancitopenia (2) TEP (1) Anemia Falciforme (1) Choque Hemorrágico(1)
Infecção 13 (27,08%)	SIDA (5) Febre a esclarecer (1) DPOC descompensado (2) Pneumonia (3) Sepsis Foco Indeterminado (1) Síndrome de Down (1)
Inflamatório 9 (18,75%)	Lupus Eritematoso Sistêmico (4) Epilepsia (1) Prematuridade (4)

Tabela 6.3.1 - Síndromes clínicas segundo classificação feita com base nos ludos médicos dos pacientes e diagnósticos principais de internação.

As tabelas **6.3.2** a **6.3.13** e os gráficos **6.3.1** a **6.3.12** resumem os achados da correlação entre os padrões histológicos e as síndromes clínicas.

Diagnóstico	Tempo de Hemorragia		Total
	Recorrente	Recente	
Coagulopatia		12 100,00%	12 100,00%
Congestão	4 28,60%	10 71,40%	14 100,00%
Infecção	4 30,80%	9 69,20%	13 100,00%
Inflamação	2 22,20%	7 77,80%	9 100,00%
Total	10 20,80%	38 79,20%	48 100,00%

Tabela 6.3.2 - Distribuições de frequências e porcentagens das categorias de **tempo do sangramento** segundo a síndrome clínica. O teste da razão de verossimilhança mostrou $p=0,079$, indicando que há diferença na distribuição deste padrão histológico.

Gráfico 6.3.1 - Distribuição do padrão **tempo do sangramento** entre as síndromes clínicas. No prosseguimento da análise com o procedimento de Bonferroni, não foi detectada diferença na distribuição entre Congestão, Infecção e Inflamação quanto ao tempo do sangramento ($p>0,999$). Já a Coagulopatia caracterizou-se por ausência de sangramento recorrente, distribuição que apresentou diferença estatística ($p=0,020$).

Diagnóstico	Extensão da Hemorragia		Total
	Focal	Difusa	
Coagulopatia		12 100,00%	12 100,00%
Congestão	3 21,40%	11 78,60%	14 100,00%
Infecção		13 100,00%	13 100,00%
Inflamação	3 33,30%	6 66,70%	9 100,00%
Total	6 12,50%	42 87,50%	48 100,00%

Tabela 6.3.3 - Distribuições de freqüências e porcentagens do padrão **extensão da hemorragia** segundo a síndrome clínica. O teste de razão de verossimilhança indicou diferença na distribuição deste padrão entre as síndromes ($p=0,017$).

Gráfico 6.3.2 – Distribuição do padrão **extensão da hemorragia** entre as síndromes clínicas. Coagulopatia e Infecção mostraram comportamento semelhante entre si e diferentes ($p=0,004$) em relação à Congestão e Inflamação. O achado de hemorragia focal favorece o diagnóstico de Congestão ou Inflamação.

Diagnóstico	Local da Hemorragia		Total
	Intersticial	Alveolar	
Coagulopatia	1 8,30%	11 91,70%	12 100,00%
Congestão	5 35,70%	9 64,30%	14 100,00%
Infecção	2 15,40%	11 84,60%	13 100,00%
Inflamação	2 22,20%	7 77,80%	9 100,00%
Total	10 20,80%	38 79,20%	48 100,00%

Tabela 6.3.4 - Distribuições de freqüências e porcentagens do padrão **local da hemorragia** segundo as síndromes clínicas. O teste de razão de verossimilhança não indicou diferença na distribuição deste padrão entre as síndromes clínicas $p = 0,348$.

Gráfico 6.3.3 – Distribuição do padrão **local da hemorragia** segundo as síndromes clínicas. Apesar da maior prevalência do padrão intersticial na congestão, esta diferença não apresentou significância estatística.

Diagnóstico	Vasculite		Total
	Não	Sim	
Coagulopatia	12 100,00%		12 100,00%
Congestão	13 92,90%	1 7,10%	14 100,00%
Infecção	12 92,30%	1 7,70%	13 100,00%
Inflamação	7 77,80%	2 22,20%	9 100,00%
Total	44 91,70%	4 8,30%	48 100,00%

Tabela 6.3.5 - Distribuições de freqüências e porcentagens da presença de **vasculite** segundo as síndromes clínicas. O teste de razão de verossimilhança não indicou diferenças na distribuição deste padrão entre as síndromes clínicas. ($p= 0,290$).

Gráfico 6.3.4 – Distribuição do padrão presença de **vasculite** entre as síndromes clínicas. Não houve diferença estatística nesta distribuição.

Diagnóstico	Trombose Intravascular		Total
	Não	Sim	
Coagulopatia	7 58,30%	5 41,70%	12 100,00%
Congestão	11 78,60%	3 21,40%	14 100,00%
Infecção	11 84,60%	2 15,40%	13 100,00%
Inflamação	6 66,70%	3 33,30%	9 100,00%
Total	35 72,90%	13 27,10%	48 100,00%

Tabela 6.3.6 - Distribuições de frequências e porcentagens da presença de **trombose intravascular** segundo as síndromes clínicas. O teste de razão de verossimilhança não indicou diferenças entre as síndromes clínicas ($p=0,457$).

Gráfico 6.3.5 - Distribuição do achado de **trombose intravascular** entre as síndromes clínicas. Não houve diferença estatística entre as distribuições.

Diagnóstico	Esclerose Arterial		Total
	Não	Sim	
Coagulopatia	10 83,30%	2 16,70%	12 100,00%
Congestão	11 78,60%	3 21,40%	14 100,00%
Infecção	9 69,20%	4 30,80%	13 100,00%
Inflamação	3 33,30%	6 66,70%	9 100,00%
Total	33 68,80%	15 31,30%	48 100,00%

Tabela 6.3.7- Distribuições de freqüências e porcentagens do achado de **esclerose arterial** segundo as síndromes clínicas. O teste de razão de verossimilhança indicou possíveis diferenças na distribuição deste padrão entre as síndromes($p=0,080$).

Gráfico 6.3.6 - Distribuição da presença de **esclerose arterial** entre as síndromes clínicas. Coagulopatia, congestão e infecção não se diferenciam quanto à ocorrência de esclerose ($p>0,999$) e a probabilidade de ocorrência de esclerose é maior na inflamação ($p=0,036$).

Diagnóstico	Capilarite		Total
	Não	Sim	
Coagulopatia	8 66,70%	4 33,30%	12 100,00%
Congestão	10 71,40%	4 28,60%	14 100,00%
Infecção	4 30,80%	9 69,20%	13 100,00%
Inflamação	6 66,70%	3 33,30%	9 100,00%
Total	28 58,30%	20 41,70%	48 100,00%

Tabela 6.3.8 - Distribuições de freqüências e porcentagens de presença de **capilarite** segundo a síndrome clínica. Não houve diferença estatística na distribuição ($p=0,129$).

Gráfico 6.3.7 - Distribuição da presença de **capilarite** segundo a síndrome clínica. Apesar da maior ocorrência de capilarite no diagnóstico de infecção, não houve diferença estatística provavelmente devido ao tamanho da amostra.

Diagnóstico	Fibrina		Total
	Não	Sim	
Coagulopatia	4 33,30%	8 66,70%	12 100,00%
Congestão	4 28,60%	10 71,40%	14 100,00%
Infecção		13 100,00%	13 100,00%
Inflamação	1 11,10%	8 88,90%	9 100,00%
Total	9 18,80%	39 81,30%	48 100,00%

Tabela 6.3.9- Distribuições de frequências e porcentagens da presença de **fibrina** segundo a síndrome clínica. O teste de razão de verossimilhança indicou possíveis diferenças nesta distribuição($p=0,046$).

Gráfico 6.3.8 - Distribuição da presença de **fibrina** entre as síndromes clínicas. Apesar da grande prevalência de fibrina em todas as síndromes, a distribuição foi semelhante entre os diagnósticos de coagulopatia e congestão e também entre os diagnósticos de inflamação e infecção, sendo a prevalência de fibrina maior nestes dois últimos($p=0,042$).

Diagnóstico	Acometimento Venoso		Total
	Não	Sim	
Coagulopatia	7 58,30%	5 41,70%	12 100,00%
Congestão	6 42,90%	8 57,10%	14 100,00%
Infecção	10 76,90%	3 23,10%	13 100,00%
Inflamação	5 55,60%	4 44,40%	9 100,00%
Total	28 58,30%	20 41,70%	48 100,00%

Tabela 6.3.10 - Distribuições de frequências e porcentagens da presença de **acometimento venoso** segundo a síndrome clínica. O teste de razão de verossimilhança não indicou diferença nesta distribuição ($p=0,338$).

Gráfico 6.3.9 - Distribuição da presença de **acometimento venoso** entre as síndromes clínicas. Não houve diferença com significância estatística nesta distribuição.

Diagnóstico	Infecção		Total
	Não	Sim	
Coagulopatia	6 50,00%	6 50,00%	12 100,00%
Congestão	8 57,10%	6 42,90%	14 100,00%
Infecção	3 23,10%	10 76,90%	13 100,00%
Inflamação	7 77,80%	2 22,20%	9 100,00%
Total	24 50,00%	24 50,00%	48 100,00%

Tabela 6.3.11 - Distribuições de frequências e porcentagens da presença de sinais de **infecção** no tecido **pulmonar** segundo a síndrome clínica. O teste da razão de verossimilhança indicou possíveis diferenças nesta distribuição($p=0,066$).

Gráfico 6.3.10 - Distribuição da presença de sinais de **infecção** no tecido pulmonar entre as síndromes clínicas. Coagulopatia, congestão e inflamação não se diferenciam quanto à ocorrência de infecção na lâmina de tecido pulmonar($p=0,806$). A ocorrência de sinais de infecção no tecido pulmonar é maior no diagnóstico clínico de infecção, independente do sítio primário da infecção clínica ($p=0,040$).

Diagnóstico	Membrana Hialina		Total
	Não	Sim	
Coagulopatia	9 75,00%	3 25,00%	12 100,00%
Congestão	12 85,70%	2 14,30%	14 100,00%
Infecção	11 84,60%	2 15,40%	13 100,00%
Inflamação	4 44,40%	5 55,60%	9 100,00%
Total	36 75,00%	12 25,00%	48 100,00%

Tabela 6.3.12 - Distribuições de freqüências e porcentagens da presença **membrana hialina** segundo a síndrome clínica. Não houve diferença estatística na distribuição ($p=0,140$).

Gráfico 6.3.11 - Distribuição da presença de **membrana hialina** entre as síndromes clínicas. Apesar de não haver diferença estatística na distribuição das freqüências, observamos uma tendência à maior ocorrência de membrana hialina nas síndromes inflamatórias. Possivelmente a diferença estatística seria alcançada se houvesse um número maior de pacientes.

Diagnóstico	Acometimento intersticial		Total
	Não	Sim	
Coagulopatia	8 66,70%	4 33,30%	12 100,00%
Congestão	13 92,90%	1 7,10%	14 100,00%
Infecção	6 46,20%	7 53,80%	13 100,00%
Inflamação	4 44,40%	5 55,60%	9 100,00%
Total	31 64,60%	17 35,40%	48 100,00%

Tabela 6.3.13 - Distribuições de freqüências e porcentagens da presença de **acometimento intersticial** segundo a síndrome clínica. O teste da razão de verossimilhança indicou a presença de possíveis diferenças nesta distribuição($p=0,022$).

Gráfico 6.3.12 - Distribuição da presença de **acometimento intersticial** entre as síndromes clínicas. Coagulopatia, infecção e inflamação não se diferenciam quanto à ocorrência de acometimento intersticial ($p=0,978$). A presença de acometimento intersticial é menor no diagnóstico clínico de congestão($p=0,008$).

Analisando os gráficos e tabelas acima, podemos inferir que cada síndrome clínica possui alguns padrões histológicos preferenciais. Assim, as ausências de fibrina e sinais de sangramento recorrente, favorecem o diagnóstico de coagulopatia. Já as ausências de fibrina e acometimento intersticial e a presença de sangramento focal, sugerem que a hemorragia aconteceu secundária à congestão. Para o diagnóstico de infecção, foram mais comuns a presença de fibrina e sinais de infecção no tecido pulmonar e, para o diagnóstico clínico de inflamação, foram mais comuns os achados de esclerose arterial, fibrina e sangramento focal.

7. DISCUSSÃO

7. Discussão

Poucos estudos estão disponíveis na literatura envolvendo a análise histológica na hemorragia alveolar, pois apesar de tratar-se de uma síndrome com alta letalidade, ela tem baixa incidência, tornando difícil a realização de uma série de casos. Até onde temos conhecimento, este é o primeiro estudo na literatura que parte do diagnóstico de hemorragia alveolar na necropsia para então estudar as alterações histológicas e as características clínicas destes pacientes. Esta característica do estudo nos permitiu analisar as alterações histológicas sem o conhecimento prévio do diagnóstico clínico, permitindo uma análise ampla e sem a procura específica de determinadas alterações histológicas características de cada caso.

7.1 Principais resultados deste estudo

Os principais achados deste estudo de revisão e descrição dos achados das lâminas de tecido pulmonar segundo padronização pré-estabelecida associado à revisão do prontuário médico de 48 pacientes falecidos por hemorragia alveolar revelou que a maioria apresentou hemorragia de característica difusa (87,5%), predominantemente alveolar (79,2%), sem sinais de recorrência (79,2%) e com presença de fibrina (81,3%). Presença de sinais histológicos de infecção ocorreu em 50% dos casos, acometimento venoso em 41,7%, capilarite em 41,7%, acometimento intersticial em 35,4%, esclerose arterial em 31,3%, trombose intra-vascular em 27,1% e sinais de vasculite em 8,3% dos casos analisados.

Com os achados da necrópsia, os pacientes foram classificados em 1 de 4 grandes síndromes clínicas: congestão pulmonar (29,17%), coagulopatia (25%), sepse (27,08%) e inflamação (18,75%). A correlação entre as síndromes clínicas e a análise histológica revelou que os pacientes com síndrome congestiva apresentaram menor presença de fibrina, ausência de acometimento intersticial e maior presença de sangramento focal. O sangramento por coagulopatia se caracterizou por menor presença de fibrina e ausência de sinais de sangramento recorrente. Os pacientes com síndrome infecção persistente histologicamente apresentaram fibrina e sinais de infecção no tecido pulmonar. Já os pacientes com diagnóstico de inflamação se caracterizaram pela presença de fibrina, esclerose arterial e sangramento focal na análise do tecido pulmonar. Assim, alguns padrões histológicos são mais comuns em determinadas síndromes clínicas, e podem ser úteis no diagnóstico causal da hemorragia alveolar e no entendimento de seu mecanismo fisiopatológico.

7.2 Entendendo o mecanismo fisiopatológico da hemorragia alveolar fatal

Os achados histológicos dos pacientes com hemorragia pulmonar fatal associado a síndromes congestivas de ausência de inflamação no interstício pulmonar e presença de hemorragia focal sugerem que o mecanismo fisiopatológico esteja associado a um aumento de pressão hidrostática e lesão microestrutural do endotélio capilar levando sangramentos focais progressivamente mais intensos. West & Mathieu Costello (1995) mostraram em modelo animal através de análise em microscopia eletrônica que a elevação da pressão transmural do capilar pulmonar, dependendo do nível, pode levar a uma variação de padrões de lesão da

microestrutura pulmonar desde a ruptura exclusiva do endotélio do capilar com preservação do epitélio alveolar e das membranas basais até a destruição completa de todas as estruturas. Neste trabalho há a descrição de lesões intermediárias, com ruptura do endotélio e de sua membrana basal mas com preservação de parte da estrutura do epitélio alveolar que devem corresponder ao padrão por nós denominado hemorragia predominantemente intersticial. (67). Com intuito do melhor entendimento da ocorrência da hemorragia intersticial pulmonar fizemos uma análise complementar com microscopia Confocal de dois pacientes descritos como portadores este padrão. Foram feitos cortes nos blocos de parafina do tecido pulmonar do material de autópsia destes pacientes, com 20 micrômetros de espessura e eles foram então desparafinados e aquecidos em *buffer* de citrato a 10mM/pH:6,0 por 50 minutos, com o intuito de expor os antígenos. Depois disto o tecido foi incubado com anticorpo monoclonal de rato anti-célula endotelial humana (marcador de antígeno CD 34 ou marcador de endotélio) (NOVOCASTRA LABORATORIES – United Kingdom, clone : QBEnd/10) na diluição de 1/80 e em alta temperatura. Finalmente, o tecido foi revelado com anticorpo monoclonal de rato conjugado com isômero de isocianato de fluoresceína (FITC) anti-anticorpo de rato, em diluição de 1/40 (Sigma Chemical Company) com função de anticorpo secundário/ revelador, e montado em meio aquoso. Depois desta preparação, as amostras foram analisadas através de microscopia confocal a laser (ZEISS-LSM510, com três fontes de laser ARGON-488nm, HeNe1-543nm e HeNe2-633nm) acoplado a um microscópio de fluorescência (ZEISS Axiovert 100M) (**figura 7.2.1**). A realização desta análise complementar nos permitiu verificar que, ao menos nestes dois casos analisados, havia destruição do endotélio capilar, o que corroborava para nossa idéia de presença de hemácias no interstício alveolar mas

fora dos capilares, caracterizando uma hemorragia predominantemente intersticial (**Figura 7.2.2**). Analisamos também dois casos de pulmão normal e, nestes casos, não havia destruição do endotélio capilar (**Figura 7.2.3**), sugerindo que a lesão predominantemente endotelial levaria ao extravasamento das hemácias para o espaço intersticial onde estas ficariam aprisionadas caso a estrutura epitelial permanecesse intacta. Nos casos de disfunção estrutural do epitélio alveolar ocorreria o extravasamento das hemácias para o espaço alveolar.(74)

Figura 7.2.1 - Microscópio confocal a laser do Instituto de Ciências Biomédicas da USP.

Figura 7.2.2 - Fotos de microscopia confocal evidenciando hemácias saindo do capilar pulmonar lesado (a), hemácias no espaço intersticial (b) , hemorragia mista: intersticial e alveolar (c) e ruptura de ramo arterial pulmonar com extravasamento maciço de hemácias para o interior dos alvéolos(d).

Figura 7.2.3 - Microscopia Confocal de ramo de arteríola pulmonar com endotélio vascular marcado com CD 34 em pulmão normal.

Uma vez realizada a análise histológica vimos que a maioria dos pacientes apresentou um sangramento difuso, predominantemente alveolar e sem características de recorrência. Este era um resultado esperado visto que nós analisamos os pacientes que morreram por hemorragia alveolar e não aqueles que apresentaram um episódio e se recuperaram. Os macrófagos com hemossiderina são demonstrados após aproximadamente 48 horas do sangramento (75), a baixa prevalência destas células em nossa amostra (N= 10 ou 20,8%) pode significar que os episódios de sangramento, além de não terem sido recorrentes, foram graves o suficiente para levar o paciente a óbito antes de 48 horas, apesar do tratamento recebido e independente do tempo de internação, visto que somente 5 pacientes apresentaram internação menor que 48 horas. Nem todos os pacientes possuíam lâminas com coloração especial (Azul da Prússia) para diagnóstico de macrófagos

com hemossiderina e, nestes casos, nós fizemos o diagnóstico pela coloração H&E podendo portanto ter subdiagnosticado a presença do pigmento.

Outro padrão com alta prevalência em nossa amostra foi a presença de fibrina em 39 (81,3%) dos pacientes. Se olharmos a distribuição deste padrão entre as síndromes clínicas veremos que, apesar de ter havido diferença estatística favorecendo uma maior prevalência deste padrão em inflamação e infecção, a maioria dos pacientes classificados como coagulopatia (66,7%) e congestão (71,4%) também apresentou a presença de fibrina. Estes resultados sugerem duas possibilidades maiores. A primeira possibilidade é que, mesmo nos casos em que a hemorragia alveolar ocorra secundária ao aumento de pressão hidrostática ou a distúrbios de coagulação, talvez haja um componente indutor de alterações inflamatória na fisiopatologia do sangramento pulmonar. Esta possibilidade tem encontrado algum respaldo na literatura, ao menos para a congestão pulmonar, pois uma série de estudos mostra que pacientes com história de episódios repetitivos de congestão pulmonar de causa cardíaca desenvolve um quadro de fibrose pulmonar secundário a insultos crônicos à microestrutura pulmonar (76). A segunda possibilidade é que a presença de fibrina não seja secundária ao processo de hemorragia alveolar propriamente dito, mas a outras agressões sofridas pelo parênquima pulmonar durante a internação dos pacientes. Destas possíveis agressões, a ventilação mecânica é uma das mais bem estabelecidas na literatura e esteve presente por mais de 24 horas em 37 dos nossos pacientes (média de 4,9 +/- 7,36 dias, 3 pacientes sem dados disponíveis, 8 pacientes com tempo de ventilação menor que 24 horas). Sabemos que nos pacientes ventilados mecanicamente o emprego de altas pressões e altos volumes são considerados deletérios ao parênquima pulmonar causando lesões secundárias a, por exemplo, hiperdistensão

do parênquima e cisalhamento por abertura e fechamento alveolar repetitivo. Não temos os dados sobre os parâmetros ventilatórios utilizados em nossos pacientes mas, se considerarmos que os trabalhos que definiram como protetor o uso de volume corrente até 6 mL/Kg foram publicados em sua maioria entre os anos de 1998 e 2001, que até hoje o nível da PEEP ótima ainda é motivo de discussão e que não havia uma padronização da ventilação mecânica entre as várias UTIs do complexo HCFMUSP, é justo imaginar que ao menos uma parte dos nossos pacientes foi submetida a parâmetros ventilatórios hoje considerados lesivos ao parênquima pulmonar, micro-lesões estruturais pulmonares e que podem estar relacionados à alta prevalência de fibrina em nossa amostra. Entretanto, os estudos experimentais de lesão induzida pela ventilação mecânica mostram que pode ocorrer hemorragia alveolar decorrente da lesão da ventilação quando volumes correntes excessivamente altos (40mL/Kg) e ou deltas de pressões inspiratórias de cerca de 45 cmH₂O são mantidos por períodos prolongados. Assim, torna-se pouco provável que estes casos de hemorragia alveolar tenham sido decorrência do uso da ventilação mecânica já que nas unidades de terapia intensiva habitualmente não se utiliza volumes correntes maiores que 10/15 mL/Kg.(77,78,79)

Já os pacientes portadores de síndrome infecciosa apresentaram sinais da persistência da infecção no tecido pulmonar no momento da hemorragia pulmonar fatal e óbito. Assim, a manutenção do quadro infeccioso, apesar do tratamento clínico administrado parece estar relacionado a deposição de fibrina no tecido pulmonar e digestão progressiva do parênquima com lesão das estruturas vasculares até culminar com o quadro da hemorragia pulmonar fatal.

7.3 Comparando nossos dados com os da literatura médica

O maior número de casos publicados de análise histológica em hemorragia alveolar foi um estudo americano do grupo do Doutor William D. Travis (66) que descreveu a análise de 34 pacientes com quadro clínico e radiológico de hemorragia alveolar que foram submetidos à biópsia pulmonar (31 biópsias a céu aberto e 3 biópsias transbrônquicas). Foram selecionados somente pacientes com doenças inflamatórias, autoimunes ou não, excluindo desta amostra, portanto, os pacientes com diagnósticos de congestão, coagulopatia e infecção primária. Os autores encontraram hemorragia difusa em 24 pacientes (70,5%) e macrófagos com hemossiderina em 79,4%. Em nossa amostra foram 87,5% de sangramento difuso e apenas 20,8% de sangramento antigo (> 48 horas) ou recorrente. Esta diferença na presença de macrófagos com hemossiderina pode ser explicada pelo tipo de estudo, pois todos os nossos pacientes tiveram uma evolução fatal pela hemorragia pulmonar, enquanto os casos estudados pelo grupo americano, somente 4 apresentaram óbito em até 2 semanas (outros óbitos após alta hospitalar, em até 7 anos) e a biópsia pode ter sido executada após 48 horas do sintoma inicial, justificando a maior prevalência de siderófagos. A **Tabela 7.3.1** resume os achados clínicos e histológicos presentes no estudo de Travis et al e em nosso estudo.

Padrão	Travis et al (1990) Hemorragia alveolar / biópsia	Borges, ER (2009) Hemorragia alveolar / autópsia
Hemorragia difusa	70,50%	87,50%
Macrófagos com hemossiderina	79,40%	20,80%
Membrana Hialina	11,80%	25%
Capilarite	88%	41,70%
Antibióticos	11,80%	84,40%
Diálise	20,50%	13,30%
Corticóide	97,00%	45,60%

Tabela 7.3.1 - Comparação entre os dados do estudo de Travis et al e nosso estudo.

Analisando os dois estudos, notamos uma diferença importante na prevalência de capilarite, uso de antibióticos e uso de corticóides. As características dos pacientes do estudo americano podem ser as responsáveis por esta diferença já que todos foram classificados como portadores de doenças inflamatórias (diagnóstico final dos 34 casos: Granulomatose de Wegener(6); provável granulomatose de Wegener(5) (não fecharam critério definitivo); vasculite necrotizante sistêmica(3) ; Síndrome de Goodpasture(4); hemorragia pulmonar idiopática com imunocomplexos(2) e sem imunocomplexos(2); Lupus Eritematoso Sistêmico(2); Artrite reumatóide(1), artrite reumatóide juvenil soronegativa(1); nefropatia por IgA(1); glomerulonefrite idiopática com imunocomplexos(1); e sem imunocomplexos(1); síndrome pulmão – rim(5)). Somente um paciente não foi submetido à terapia com corticóide por apresentar infecção pulmonar vigente e, possivelmente responsável pelo sangramento. Destaca-se neste estudo o baixo uso de antibióticos numa população de imunossuprimidos, pela doença ou pela terapêutica empregada. Mesmo se compararmos o estudo do Doutor Travis com os dados do subgrupo dos nossos pacientes classificados clinicamente como

portadores de doença inflamatória, ainda assim teremos um número maior de pacientes que usou antibiótico(77%), um menor número de pacientes tratados com corticóide (66%) e um número ainda menor de pacientes com achado de capilarite (33,3%). Porém, dos nossos nove pacientes classificados como portadores de síndrome inflamatória, quatro tinham como diagnóstico de internação prematuridade e provável síndrome da membrana hialina o que pode ter influenciado os resultados na comparação com os pacientes adultos do estudo americano. De qualquer maneira, analisando somente os pacientes com diagnóstico de Lupus, que teoricamente são os que mais se assemelham ao outro estudo, temos ainda uma menor prevalência de capilarite (50%) e um maior número de pacientes em uso de antibióticos (100%). Todos os nossos pacientes lúpicos, porém fizeram uso de corticóide, semelhante ao grupo americano e a outros estudos envolvendo pacientes com doenças inflamatórias.(45,46)

Conforme comentado previamente, há falta de estudos em hemorragia alveolar pela raridade da síndrome e pela miscelânea de diagnósticos envolvidos. Um grupo francês (Prost N; Parrot A; Cadranel J et al; 2009; ainda não publicado(80) realizou um estudo que, apesar de não contemplar a análise histológica, vale a pena ser comentado por ser uma das maiores casuísticas em hemorragia alveolar. Trata-se de um estudo retrospectivo observacional de coorte que incluiu 97 pacientes com o diagnóstico de hemorragia alveolar cuja amostra se assemelha mais à do nosso trabalho pois são incluídos não somente os pacientes portadores de doenças inflamatórias e auto-imunes, mas também os pacientes com diagnóstico de insuficiência cardíaca esquerda, distúrbios de coagulação, infecção, edema pós extubação ou pós mergulho e reação à drogas. Foram excluídos, no entanto, os pacientes com imunossupressão, inclusive os usuários de corticóides

em dose maior que o equivalente a 20 mg de prednisona. O objetivo do trabalho foi avaliar fatores associados à mortalidade hospitalar (24,7% - fatores associados: choque, taxa de filtração glomerular menor que 60 mL/min, DHL sérica maior que duas vezes o valor normal) e mortalidade geral (37,1% - fatores associados: idade maior que 60 anos, doença cardiovascular prévia e insuficiência renal crônica com necessidade de hemodiálise). A comparação dos dados clínicos e laboratoriais deste estudo com nossa amostra encontra-se na **Tabela 7.3.2**.

Dados	Cadranel et al 2009 Hemorragia alveolar / clínica	Borges ER, 2009 Hemorragia alveolar/ autópsia
Idade (anos) mediana/média	52 / não disponível	35,5 / 37,5
Sexo masculino	62,90%	60,40%
Uso anticoagulante	13,40%	24,40%
Ventilação mecânica	17,50%	77%
Hemoglobina, g/dL mediana/média	10,7 / não disponível	9,6 / 10,17
Plaquetas/microlitro mediana / média	280.000 / não disponível	45.500 / 76.210

Tabela 7.3.2 - Comparação entre os dados clínicos e laboratoriais da amostra de Cadranel et al e nossa amostra.

Dos dados avaliados, todos, exceto idade e sexo, apontam para uma menor gravidade dos pacientes do estudo francês. Este resultado era obviamente esperado visto que a mortalidade do estudo foi 37,1% enquanto o nosso estudo foi feito somente com pacientes que evoluíram a óbito. Infelizmente nós não temos disponíveis os dados isolados dos pacientes que evoluíram a óbito no estudo francês que permitiriam uma melhor comparação. Vale notar que nossa população é extremamente jovem, mesmo se excluirmos da análise os pacientes recém-nascidos a idade média ainda seria 43,1 anos. Mesmo os pacientes do estudo francês tendo uma idade um pouco mais elevada que nossa amostra, eram jovens,

mostrando-nos que a hemorragia alveolar fatal acomete pacientes jovens, numa faixa da população economicamente ativa.

Em relação à classificação clínica dos pacientes, Cadranet et al utilizaram critérios diferentes dos nossos, tendo cada paciente sido classificado por dois pesquisadores com bases em relatos clínicos e exames complementares e com maior liberdade diagnóstica, enquanto nossos pacientes foram classificados somente baseados no diagnóstico clínico do médico assistente e obrigatoriamente em uma das quatro causas de sangramento previamente estabelecidas. A **Tabela 7.3.3** mostra a classificação clínica nos dois estudos.

Síndrome clínica	Cadranet et al, 2009	Borges ER, 2009
Inflamatória	36%	18,75%
Congestão	26,80%	29,17%
Infecção	6,10%	27,08
Coagulopatia	4,10%	25%
Outros	27%	-----

Tabela 7.3.3 - Comparação entre nossos dados e do trabalho de Cadranet et al em relação à classificação clínica.

Apesar do estudo francês também ter sido realizado em um Hospital terciário, houve algumas diferenças nas características dos pacientes que podem, em parte, ser explicadas por características de nossa amostra que serão discutidas nas limitações do estudo e pela maneira como foi feita a classificação dos pacientes. A maior prevalência de coagulopatia em nosso estudo pode ser reflexo da exclusão do estudo francês de pacientes portadores de imunodeficiências, inclusive neoplasias hematológicas, neoplasias sólidas em quimioterapia e insuficiência renal que, na nossa amostra foram responsáveis por 6 dos 12 casos de sangramento por

coagulopatia. A exclusão de pacientes imunossuprimidos também pode justificar a diferença no número de pacientes classificados como infecção em cada estudo.

Um outro estudo de um grupo francês que contou com a participação do Doutor Cadranel (81) avaliou pacientes portadores de poliangeíte microscópica que apresentaram hemorragia alveolar, excluídos os diagnósticos de infecção e congestão pulmonar. Neste estudo a idade média foi 55,8 (+/- 16,7) anos e somente 41% dos pacientes eram homens. Foi o estudo com a menor hemoglobina média (8,1 +/- 1,8 g/dL) entre os avaliados. Somente 10% dos pacientes foi submetido à ventilação mecânica, 28% necessitou diálise e a mortalidade foi de 31%.

Um dos objetivos secundários do nosso estudo foi a correlação de achados histológicos com as síndromes clínicas sendo que algumas destas correlações merecem comentários. Observamos uma maior prevalência de esclerose arterial nos pacientes classificados clinicamente como inflamação. A esclerose arterial está presente em casos de hipertensão pulmonar e acometimento pulmonar de doenças autoimunes e do colágeno (82,83). Infelizmente não temos os dados de medidas de pressão pulmonar dos nossos pacientes e dos 9 classificados como síndrome inflamatória, 4 eram portadores de LES.

Os pacientes classificados como tendo congestão como a principal causa de sangramento apresentaram uma maior ocorrência de sangramento focal (se comparado à infecção e a coagulopatia, mas não à inflamação), um menor acometimento intersticial e uma maior prevalência de sangramento predominantemente intersticial, apesar desta última não ter significância estatística. Estes dados corroboram para a fisiopatologia descrita para a hemorragia alveolar nestes casos, secundária ao aumento da pressão hidrostática, com um menor componente inflamatório.

7.4 Limitações do estudo

Dentre as limitações de nosso estudo, destaca-se a que diz respeito ao universo da nossa amostra. Apesar de ser um hospital escola, nem todos os óbitos que acontecem no HCFMUSP são enviados para a necropsia. Conforme descrito em Métodos, são enviados a necropsia os casos que os médicos assistentes julgarem ter dúvida diagnóstica ou interesse acadêmico. Geralmente os pacientes com doenças crônicas como, por exemplo, doenças inflamatórias, autoimunes e cardiopatias, são acompanhados por longos períodos nos ambulatórios de especialidades do complexo HCFMUSP e há uma tendência de não mandá-los a necropsia após seu óbito. Assim, possivelmente nossa amostra apresentou maior quantidade de pacientes com diagnóstico recente ou agudo. Analisando os prontuários apenas 15 pacientes apresentavam fichas de acompanhamento ambulatorial e/ou mais de uma internação. Os 33 restantes faleceram em sua primeira passagem pelo hospital reforçando a hipótese exposta acima.

Os parâmetros histológicos a serem analisados foram outra limitação. Como exposto acima, são poucos os trabalhos com análise histológica em hemorragia alveolar, e a escolha dos padrões respeitou os poucos estudos já publicados e nossa opinião pessoal. Assim, podemos ter deixado de analisar padrões importantes e, talvez, tenhamos incluído padrões considerados fúteis. A primeira grande dificuldade para a realização do estudo foi definir quais padrões histológicos seriam importantes para avaliarmos. A maior parte dos estudos existentes avaliou pacientes já com o diagnóstico clínico de vasculites, doenças autoimunes e do colágeno, privilegiando a descrição dos padrões histológicos mais encontrados nestas doenças. Como nossa intenção era de estudar a hemorragia alveolar

independente da causa clínica, nós definimos os padrões a serem estudados incluindo as alterações já descritas em biópsia pulmonar para doenças inflamatórias, infecciosas, vasculites, congestão pulmonar e coagulopatia. (69)

Dos padrões histológicos estudados o que mais suscitou dúvida foi a presença de hemorragia predominantemente intersticial. Há uma descrição formal deste padrão na literatura para recém nascidos (84) mas para adultos normalmente encontramos citações de hemorragia branda e hemorragia alveolar secundária ao aumento da pressão hidrostática, mais comum em congestão pulmonar, que conferem com o padrão por nós nomeado de hemorragia predominantemente intersticial.

Nosso estudo foi realizado exclusivamente com material de necropsias e não sabemos se nossos resultados podem ser extrapolados para estudos realizados com material de biópsia, isto porque, talvez, algumas das alterações que encontramos sejam resultado do processo de falência de múltiplos órgãos e tecidos e não da hemorragia alveolar propriamente dita. Sobre este aspecto, Travis et al relatam em seu estudo que 2 dos pacientes que foram submetidos à biópsia pulmonar e apresentavam capilarite, faleceram 7 e 10 dias após e, na realização da necropsia, nenhum dos dois apresentava mais a capilarite(66). Chama a atenção também o fato de , no estudo de Cadranel et al, os pacientes apresentarem níveis de plaquetas melhores que nossos pacientes e um menor número de pacientes que utilizou ventilação mecânica, falando a favor de nossos pacientes apresentarem mais alterações relacionadas a falência de múltiplos órgãos e tecidos.

A classificação clínica de nossos pacientes é outra possível limitação do estudo por vários motivos. Nós utilizamos os laudos e resumo de pedido da necrópsia especial e a opinião do médico assistente para classificar os pacientes

mas não fizemos uma análise crítica dos dados clínicos, laboratoriais e de exames complementares. Por tratar-se de hospital escola, todos os casos são vistos e discutidos por residentes e assistentes de cada disciplina, inclusive no Departamento de Patologia, responsável pelas necrópsias. Assim, a possibilidade de erro de classificação torna-se, na nossa opinião, remota.

Se analisarmos os dados clínicos e laboratoriais dos nossos pacientes, veremos que não houve diferença estatística entre os quatro diagnósticos em relação aos vários parâmetros analisados (**Tabela 7.4.1**), podendo significar que nossa classificação não foi efetiva. Porém, se considerarmos que todos os pacientes evoluíram para disfunção de múltiplos órgãos e sistemas, esta pode ser a explicação para a ausência de diferença entre os dados clínicos analisados. Por outro lado, considerando a correlação entre os achados histológicos e as síndromes clínicas, podemos notar que os pacientes classificados como tendo clinicamente uma síndrome infecciosa, independente do sítio primário da infecção, apresentaram de fato uma maior prevalência de sinais de infecção no tecido pulmonar, o que corrobora com nossa classificação visto que 84,4% dos pacientes fizeram uso de antibióticos mas apenas 27,08% foram classificados primariamente como portadores de infecção e são estes últimos que apresentaram correlação histológica. O mesmo raciocínio pode ser usado em relação aos pacientes classificados clinicamente como portadores de congestão, pois os achados histológicos de menor prevalência de fibrina e acometimento intersticial e maior prevalência de sangramento focal que os demais pacientes, falam a favor de um sangramento secundário ao aumento de pressão hidrostática, que é o esperado na congestão pulmonar. A própria coleta de dados, por tratar-se de estudo

retrospectivo e não haver uniformidade no preenchimento do prontuário, pode ser considerada uma limitação.

Dados laboratoriais	Congestão	Coagulação	Infecção	Inflamação	p
Plaquetas/ μ L	66.500	79.727	61.625	101.667	NS
	-59.335	-147.510	-48.115	-59.386	
Hemoglobina g/dL	9.9(2.88)	10.7 (2.00)	9.5(1,73)	11.0 (2.4)	NS
Creatinina mg/dL	2.5(1.7)	1.3 (0.7)	2.4 (1.6)	2.5 (2.3)	NS
INR	2.7(0.8)	2.4 (1.0)	3.1 (2.1)	2.4 (1.4)	NS

Tabela 7.4.1 - Comparação dos dados laboratoriais entre as síndromes clínicas. Os dados são apresentados em média(desvio padrão). Não houve diferença estatística entre eles.

Nossa opção por classificar o pacientes somente na principal síndrome clínica desenvolvida pode ser muito criticada, pois muitos pacientes durante a internação apresentaram outra síndrome diferente daquela que foram classificados, havendo uma sobreposição entre elas. Porém, a principal síndrome clínica foi a responsável pelo óbito e, por conseguinte, pela hemorragia alveolar fatal.

Ao não limitarmos a idade dos pacientes avaliados, acabamos por incluir oito pacientes menores de um ano, sendo quatro recém-nascidos com o diagnóstico de prematuridade que foram classificados clinicamente como portadores de síndrome inflamatória correspondendo a quase 50% dos pacientes classificados nesta síndrome. Por tratar-se de mecanismo fisiopatológico diferente a inclusão dos recém-nascidos pode gerar críticas e influenciar os resultados.⁽⁸⁵⁾ Se excluirmos estes casos, no entanto, nos desviamos do objetivo primário do estudo que é a descrição dos achados histológicos de todos os pacientes que faleceram por hemorragia alveolar. Os pacientes classificados como síndrome inflamatória tiveram maior prevalência de fibrina, esclerose arterial e sangramento focal que as demais síndromes. Se retirarmos da análise os casos de prematuridade, os resultados são

semelhantes, exceto pela redução da prevalência de sangramento focal e da redução da casuística.

8. CONCLUSÕES

8. Conclusões

1. A análise histológica detalhada do tecido pulmonar das 48 autópsias mostrou que 87,5% dos pacientes apresentaram hemorragia pulmonar de característica difusa (87,5%), predominantemente alveolar (79,2%), sem sinais de recorrência (79,2%) e com presença de fibrina (81,3%). Presença de sinais histológicos de infecção ocorreu em 50% dos casos, acometimento venoso em 41,7%, capilarite em 41,7%, acometimento intersticial em 35,4%, esclerose arterial em 31,3%, trombose intra-vascular em 27,1% e sinais de vasculite em 8,3% dos casos analisados.

2.a. A revisão dos prontuários médicos revelou uma população jovem, predominantemente masculina, que apesar da *causa mortis* ser hemorragia alveolar na necropsia, os pacientes apresentaram falência de múltiplos órgãos e tecidos, caracterizada por falência cardiovascular(uso de drogas vasoativas), respiratória (ventilação mecânica), hematológica/coagulação (plaquetopenia, anemia e alargamento do TP) e renal (aumento da creatinina e, em alguns casos, uso de diálise).

2.b. Foi possível a classificação preferencial em 4 síndromes clínicas: congestão pulmonar (29,17%), coagulopatia (25%), sepse (27,08%) e inflamação (18,75%).

2.c. Houve significância estatística entre os padrões histológicos analisados e as síndromes clínicas:

- Coagulopatia: Ausência de sangramento recorrente e menor presença de fibrina.
- Congestão: Menor acometimento intersticial, maior presença de sangramento focal com menos fibrina.
- Infecção: presença de fibrina e sinais de infecção persistente no tecido pulmonar
- Inflamação, foram mais comuns os achados de esclerose arterial, presença de fibrina e sangramento focal.

9. PERSPECTIVAS FUTURAS

9. Perspectivas Futuras

Este é o primeiro estudo que propõe uma sistematização na avaliação histológica da hemorragia alveolar. Esta análise aprofundada do tecido pulmonar revelou detalhes que apresentaram associação estatística com o acometimento orgânico preferencial do paciente antes do episódio fatal de hemorragia alveolar : distúrbio coagulativo, congestivo, infeccioso ou inflamatório. Assim, o sangramento grave decorreu como consequência de mecanismos distintos como uma coagulopatia com sangramento maciço e óbito; congestão pulmonar grave com sangramentos focais até o êxito letal. A persistência de quadros infecciosos do tecido pulmonar esteve associada a deposição de fibrina e hemorragia fatal. Finalmente, os quadros de síndrome inflamatória com hemorragia pulmonar grave ,onde não foi detectado sinais de infecção persistente, mas sim uma esclerose arterial importante associada a sangramento focal e deposição de fibrina. Este estudo sugere que possa haver mecanismos fisiopatológicos diversos para a ocorrência de hemorragia pulmonar fatal. Como perspectiva futura seria interessante a sistematização e padronização da análise das biópsias pulmonares nos casos de hemorragia alveolar para realização de análise aprofundada do material histológico para o entendimento dos mecanismos em vida para ocorrência do sangramento alveolar e possível elucidação diagnóstica da causa do sangramento.

Durante a realização deste estudo tivemos a oportunidade de estudar alguns casos mais detalhadamente com o auxílio da microscopia confocal a laser que nos permitiu verificar através de uma visão microscópica amplificada a ocorrência de rupturas de ramos das artérias pulmonares nos casos de hemorragia fatal, assim

como lesões estruturais do endotélio vascular. A quebra da barreira endotelial e a manutenção da arquitetura epitelial explicou os casos de sangramento de predomínio intersticial. Já a quebra das barreiras endoteliais e epiteliais concomitantes explicaram os casos de hemorragia intersticial e alveolar encontrados em alguns casos. Assim, a análise através da microscopia confocal permite a visualização dos focos de sangramento assim como das estruturas endoteliais, epiteliais e vasculares pulmonares. A marcação com diferentes anticorpos (anti-endotélio e anti-epitélio) permite a diferenciação e caracterização das estruturas que muitas vezes são de difícil visualização na análise histológica do tecido pulmonar nos quadros de hemorragia pulmonar maciça.

“ Há quem diga que todas as noites são de sonhos. Mas há também quem diga que nem todas, só as de verão. No fundo isso não tem muita importância. O que interessa mesmo não são as noites em si, são os sonhos. Sonhos que o homem sonha sempre. Em todos os lugares, em todas as épocas do ano, dormindo ou acordado”

William Shakespeare

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

10. Referências Bibliográficas

1. Ustunsoz B, Bozlar U, Ors F, Gurkok S, Balkan A, Ilica T. Bronchial artery embolization: experience with 10 cases. *Diagn Interv Radiol*. 2006; 12(1):43 – 46
2. Gómez-Román JJ. Diffuse alveolar hemorrhage. *Arch Bronconeumol* 2008; 44(8): 428 – 436
3. Corder R. Hemoptysis. *Emerg Med Clin North Am*. 2003;21(2):421-35
4. Vincent B, Flahault A, Antoine M, Wislez M, Parrot A, Mayaud C and Cadranet J: AIDS-Related Alveolar Hemorrhage: A Prospective Study of 273 BAL Procedures. *Chest* 2001, 120(4) 1078-1084
5. Santos-Ocampo AS, Mandell BF, Fessler BJ: Alveolar Hemorrhage in Systemic Lupus Erythematosus. *Chest* 2000, 118(4) 1083-1090
6. Macri A, Stoica R, Ion I, Danila E, Tanaseanu S. Wegener granulomatosis with severe alveolar hemorrhagic syndrome. *Pneumologia* 2007;56(3): 137 – 141
7. Franks TJ; Koss MN. Pulmonary capillaritis. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6(5): 430 – 435
8. Frankel SK, Cosgrove GP, Fischer A, Meehan RT, Brown KK. Update in the diagnosis and management of pulmonary vasculites. *Chest* 2006; 129:452 - 465
9. Cohem S: Diffuse Pulmonary Hemorrhage: Evolutionary “Flaw” or Consequence of Evolutionary Progress?. *Am J Med Sci* 2002, 323(3) 130-139

10. Lazor R; Bigay-Game L; Cordier JF et al. Alveolar hemorrhage in anti-basement membrane antibody disease: a series of 28 cases. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86(3): 181 – 193
11. Capizzi SA, Specks U. Does infection play a role in the pathogenesis of pulmonary vasculitis? *Semin Respir Infect.* 2003;18(1): 17-22
12. Somer T, Finegold SM. Vasculitides associated with infections, immunization and antimicrobial drugs. *Clin Infect Dis.* 1995;20(4):1010-36
13. Vlahakis NE, Rickman OB, Morgenthaler TI. Sirolimus-induced alveolar hemorrhage. *Chest* 2002; 122(4):255S
14. Ali A, Hashem M, Rosman HS, Kazmouz G, Gardin JM, Schrieber TL. Use of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and spontaneous pulmonary hemorrhage. *J Invasive Cardiol* 2003;15(4):186-8
15. Kalra S, Bell MR, Rihal CS. Alveolar hemorrhage as a complication of treatment with abciximab. *Chest* 2001;120(1):126-31
16. Bernard GR. Acute Respiratory Distress Syndrome: a historical perspective. *Am J Resp Crit Care Med* 2005; 172:798 – 806
17. Specks U: Diffuse alveolar hemorrhage syndromes. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 12-17
18. Dweik RA, Arroliga AC, Cash JM: Alveolar Hemorrhage in Patients with Rheumatic Disease. *Rheum Dis Clin N Am* 1997; 23(2) 395-410
19. Green RJ, Ruoss SJ, Kraft SA, Berry GJ and Raffin TA: Pulmonary Capillaritis and Alveolar Hemorrhage: Update on Diagnosis and Management. *Chest* 1996; 110(5) 1305-1316

20. Dine AP, Werner SL. Pediatric hemoptysis with pulmonary hemorrhage and respiratory failure. *Am J Emerg Med* 2008; 26(5): 639
21. Fartoukh M, Parrot A, Khalil A. Aetiology, diagnosis and management of infective causes of severe haemoptysis in intensive care unit. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14(3):195 – 202
22. Barbas CSV, Borges ER, Antunes T. Vasculites pulmonares: quando suspeitar e como fazer o diagnóstico. *J Bras Pneumol* 2005;31(1):4 – 8
23. Bruzzi JF, Remy-Jardin M, Delhay D, Teisseire A, Khalil C, Remy J. Multidetector row CT of hemoptysis. *Radiographics* 2006;26(1):3 – 22
24. Ioachimescu OC, Stoller JK. Diffuse alveolar hemorrhage: diagnosing it and finding the cause. *Cleve Clin J Med* 2008;75(4):258 - 265
25. Rodriguez W, Hanania N, Guy E, Guntupalli J: Pulmonary-Renal Syndromes in the Intensive Care Unit. *Crit Care Clin* 2002; 18(4): 881-895
26. Schwarz MI, Brown KK: Small Vessel Vasculitis of the Lung. *Thorax* 2000, 55(6): 502-510
27. Borges ER, Ab'Saber AM, Barbas CSV. Síndromes hemorrágicas pulmonares. *J Bras Pneumol* 2005;31(1):36 – 43
28. Cosgrove GP, Schwarz MI. Vasculitis & the diffuse alveolar hemorrhage syndromes. *Current Diagnosis and Treatment in Pulmonary Medicine* 2003;20:204 - 212
29. Langford CA: Vasculitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(2, part 3): S602-S612

30. Schwarz MI; Sutarik JM Tuder RM et al. Pulmonary capillaritis and diffuse alveolar hemorrhage: a primary manifestation of polymyositis. *Am J Resp Crit care Med* 1995; 151(6): 2037 – 2040
31. Thomas JK, Jayaprakash K, Misiriya KJ, Khadar SA, Pappachan JM. Catastrophic pulmonary alveolar hemorrhage complicating warfarin therapy. *J Assoc Physicians India* 2008;56:34
32. Carloni A, Piciocchi S, Giannakakis K, Nori G, Zobel BB, Poletti V. Diffuse alveolar hemorrhage after leflunomide therapy in a patient with rheumatoid arthritis. *J Thorac Imaging* 2008; 23(1):57 – 59
33. Bennett S, RemoL, Osborn E, Statler J. CMV inducer hemorrhage in HIV: a case report. *Chest* 2001;120(4):374S
34. Upadhyay D, Corbridge T, Jain M, Shah R. Pulmonary hiperinfection with *strongyloides stercoralis*. *Am J Med.* 2001;111(2):167-69
35. Papiris SA, Manali ED, Kalomenidis I, Kapotsis GE, Karakatsani A, Roussos C. Bench-to-bedside review: pulmonary-renal syndromes – an update for the intensivist. *Crit Care* 2007;11(3):213
36. Carvalho CRR, Bethlem EP: Pulmonary Complications of Leptospirosis. *Clin Chest Med* 2002; 23(2): 468-479
37. Luks AM, Lakshminarayanan S, Hirschmann JV. Leptospirosis presenting as diffuse alveolar hemorrhage: case report and literature review. *Chest* 2003;123(2):639-43
38. De Lassance A; Fleury-Feith J; Cordonnier C et al. Alveolar hemorrhage: diagnostic criteria and results in 194 immunocompromised hosts. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(1):157 – 163

39. Schreiber J, Knolle J, Kachel R, Schüick R. Differential diagnosis of diffuse pulmonary haemorrhage. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13(1):12 – 17
40. Antunes T, Barbas CSV. Granulomatose de Wegener. *J Bras Pneumol* 2005;31(1):27 – 31
41. Leavitt, R. Y., A. S. Fauci, D. A. Bloch, B. A. Michel, G. G. Hunder, W. P. Arend, L. H. Calabrese, J. F. Fries, J. T. Lie, R. W. Lightfoot, Jr., and et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33(8):1101-7.
42. Pagnoux C. Wegener granulomatosis and microscopic polyangiitis, *Rev Prat* 2008;58(5):522 – 532
43. Roane DW, Griger DR. An approach to diagnosis and initial treatment of systemic vasculitis. *Am Fam Physician*. 1999;60(5):1421-30
44. Russel KA, Fass DN, Specks U. Antineutrophil cytoplasmatic antibodies reacting with the pro form of proteinase 3 and disease activity in patients with Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheum*. 2001;44(2):463-8
45. de Groot K, Reinhold-Keller E. Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Z Rheumatol* 2009;68(1):49 – 64
46. Cordier JF. Pulmonary manifestation of the vasculitides. *Rev Prat* 2008; 58(5): 492 – 498
47. Capdevila AA, Irrazábal LC et al: Respiratory Failure Due to Lupus Pneumonitis: Case Report and Review of the Literature. *Clin Pulm Med* 2003; 10(3): 136-142

48. Asherson RA, Espinosa G, Cervera R, Font J, Carles Reverter J. Catastrophic antiphospholipid syndrome: proposed guidelines diagnosis and treatment. *J Clin Rheumatol*. 2002;8(3):157-65
49. Chunh MH, Lee HG, Kwon SS, Kim YS, Park SH. Pulmonary arterial aneurysms in primary antiphospholipid syndrome. *J Comput Assist Tomogr*. 2001;26(4):608-12
50. Lee JG, Joo KW, Yoon HJ et al. Diffuse alveolar hemorrhage in lupus nephritis. *Clin Nephrol*. 2001;55(4):282-8
51. Teixeira A, Genereau T, Sutton L, Herson S, Cherin P. Implication of occult alveolar hemorrhage in Henoch-Schonlein purpura . *J Clin Rheumatol*. 2002;8(5):287-8
52. Mills, J. A., B. A. Michel, D. A. Bloch, L. H. Calabrese, G. G. Hunder, W. P. Arend, S. M. Edworthy, A. S. Fauci, R. Y. Leavitt, J. T. Lie, and et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schonlein purpura. *Arthritis Rheum* 1990; 33(8):1114-21.
53. Santana AN, Antunes T, Barros JM, Kairalla RA, Carvalho CRR, Barbas CSV. Pulmonary involvement in Behçet disease: a good, single-center experience with the use of immunosuppressants. *J Bras Pneumol* 2008
54. Espinosa G, Cervera R, Font J, Asherson RA: The Lung in the Antiphospholipid Syndrome. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 195-198
55. Jaffery HH, Patel PC, Abbas M, Stagner LC. Churg Strauss Syndrome with massive hemoptysis. *Chest* 2002;122(4):256S-7S
56. Masi AT; Hunder GG; Lie JT; Leavitt RY et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 1990; 33(8): 1094 – 1100

57. Lightfoot, R. W., Jr., B. A. Michel, D. A. Bloch, G. G. Hunder, N. J. Zvaifler, D. J. McShane, W. P. Arend, L. H. Calabrese, R. Y. Leavitt, J. T. Lie, and et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum* 1990; 33(8):1088-93
58. Guo X, Gopalan R, Ugbarugba S, Stringer H, Heisler M, Foreman M, Nzerue C. Hepatitis B-related polyarteritis nodosa complicated by pulmonary hemorrhage . *Chest* 2001;119(5):1608-10
59. Manganelli P, Fietta P, Carotti M, Pesci A Salaffi F. Respiratory system involvement in systemic vasculitides. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(2):S48 – 59
60. Schwarz MI, Fontenot AP: Drug-induced diffuse alveolar hemorrhage syndrome and vasculitis. *Clin Chest Med* 2004; 25: 133-140
61. Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GPP, Lorenzi Filho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, Munoz C Oliveira R, Takagaki TY, Cravalho CRR: Effect of a Protective-Ventilation Strategy on Mortality in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 347-354
62. Humeira B, Edwards CJ: Intravenous Pulses of Methylprednisolone for Systemic Lupus Erythomatosus. *Semin Arthritis Rheum* 2003; 32: 370-377
63. Hernandez ME, Lovrekovic G, Schears G, Helfaer M, Friedman D et al. Acute onset of Wegener's granulomatosis and diffuse alveolar hemorrhage treated successfully by extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Crit Care Med*. 2002;3(1):63-6
64. Eriksson P, Jacobsson L, Lindell A, Nilsson JA, Skogh T. Improved outcome in Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis? A retrospective analysis of 95 cases in two cohorts. *J Intern Med* 2009;265(4): 496 – 506

65. Phillip R, Luqmani R. Mortality in systemic vasculites: a systematic review. Clin Exo Rheumatol 2008;26(5):S94 - 104
66. Travis WD, Colby TV, Lombard C, Carpenter HA. A Clinicopathologic study of 34 cases of diffuse pulmonary hemorrhage with lung biopsy confirmation. Am J Surg Pathol 1990;14(12):1112-1125
67. West JB, Mathieu-Costello O. Vulnerability of pulmonary capillaries in heart disease. Circulation 1995;92:622 – 631
68. Tsukimoto, K., O. Mathieu-Costello, R. Prediletto, A. R. Elliott, and J. B. West. Ultrastructural appearances of pulmonary capillaries at high transmural pressures. J Appl Physiol 1991; 71(2):573-82.
69. Robboy SJ; Minna JD; Colman RW; Birndorf NI; Lopas H. Pulmonary hemorrhage syndrome as a manifestation of disseminated intravascular coagulation: analysis of ten cases. Chest 1973; 63(5): 718 – 721
70. Canzian M, Barbas CSV, Capelozzi VL et al. Semiquantitative Assessment of surgical lung biopsy : predictive value and impact on survival of patients with diffuse pulmonary infiltrate. Clinics 2007;62(1):23-30
71. Hyde DM, King TE Jr, Colby TV et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. Quantitative assessment of lung pathology. Comparison of semiquantitative and a morphometric histopathologic scoring system. Am Rev Respir Dis 1992;146:1042-1047
72. Johnson , R. A. and Wichern, D.W. (1992). Applied Multivariate Statistical Analysis . 3rd ed., Prentice-Hall, New Jersey
73. Agresti, A. (1990). Categorical Data Analysis. John Wiley & Sons, New York

74. Terasaki Y, Akuta T, Terasaki M, Sawa T, Mori T, Okamoto T et al. Guanine Nitration in Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Its Implication for Carcinogenesis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2006; 174: 665 - 673
75. Leslie KO, Colby TV et al. Pathologic approach to pulmonary hemorrhage. *Ann Diagn Pathol* 2001;5:309 – 319
76. De Pasquale CG. Surfactant protein-B in chronic heart failure: an insight to the alveolocapillary barrier. *Rev Esp Cardiol* 2009 Feb;62(2):117 – 119
77. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:294–323
78. Tsuno K, Prato P, Kolobow T. Acute lung injury from mechanical ventilation at moderately high airway pressures. *J Appl Physiol* 1990;69:956 – 961
79. Slutsky AS. Lung injury caused by mechanical ventilation. *Chest* 1999;116(1):9S – 15S
80. Prost N, Parrot A, Cadranel J et al. Diffuse pulmonary hemorrhage in immunocompetent patients: factors associated with in-hospital and long-term mortality. 2009. Submitted
81. Lauque D; Cadranel J; Cordier JF et al. Microscopic polyangiitis with alveolar hemorrhage: a study of 29 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79(4): 222 – 233
82. Humbert M. Update in pulmonary hypertension 2008. *Am J Resp Crit Care Med* 2009; 179:650 – 656
83. Condliffe R, Kiely DG, DeSoyza J et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Resp Crit Care Med* 2009; 179:151-157

84. Esterly JR, Oppenheimer EH. Massive pulmonary hemorrhage in the new born: 1. Pathologic considerations. *The Journal of Pediatrics* 1966; 69(1):3 – 11
85. Smyth J, Allen A, MacMurray B et al. Double-blind, randomized, placebo controlled Canadian multicenter trial of two doses of synthetic surfactant or air placebo in 224 infants weighing 500 to 749 grams with respiratory distress syndrome. *The Journal of Pediatrics* 1995;126(5):S81-S89

11. ANEXOS

Anexo 1 – Tabela de dados histológicos dos 48 pacientes.

Paciente	Idade	Recente x Antiga	Difusa x Focal	Intersticial x Alveolar	Capilarite	Fibrina	Vasculite	Esclerose Aterial	Trombose	Acometimento Venoso	Infecção	Membrana Hialina	Acometimento Intersticial
3312338I	49a,f	R	D	I	N	N	N	N	N	S	N	N	N
5171122D	70a,m	A	D	I	N	S	N	N	S	N	N	N	N
3307936A	36a,m	R	D	A	S	S	N	N	N	N	S	N	N
3310829A	58a,f	R	D	A	S	S	N	S	S	N	S	N	N
3308369H	22a,f	R	D	A	N	S	N	N	S	S	N	S	N
99- 1305	15a,m	R	D	A	N	N	N	N	N	N	N	N	S
3311800K	52a,m	R	D	A	N	N	N	N	S	S	N	N	N
1991294	30a,m	R	D	A	S	S	N	N	N	N	S	N	N
2986473A	36a,f	R	D	A	S	S	N	N	S	N	S	N	N
3221443B	79a,m	R	D	A	N	S	N	N	S	N	N	N	N
60511635K	16a,f	R	D	A	S	S	S	N	N	N	N	S	N
13500651K	25a,m	R	D	A	S	S	N	N	N	N	S	N	S
2507326K	53a,m	R	D	A	S	S	N	N	N	N	S	N	S
19900016072	74a,m	R	F	I	N	N	N	N	N	S	N	N	N
3314326D	22a,m	R	D	A	S	S	N	N	N	N	S	N	N
2919136J	43a,f	R	D	A	S	S	N	N	N	N	S	S	S
2535318D	40a,m	R	D	A	S	S	N	N	N	N	S	N	N
3376081D	30a,m	A	D	A	S	S	S	N	N	N	S	N	S
13544137I	56a,m	R	D	A	S	S	N	S	N	S	S	N	S
2645186B	45a,f	R	D	A	N	S	N	N	N	N	S	S	N
2490058K	92a,f	R	F	A	S	S	N	N	S	S	N	N	N
13573638H	71a,m	R	D	A	S	N	N	S	N	S	S	N	N
5073905E	48a,m	A	D	I	N	S	N	N	N	S	N	N	N
2838708J	24a,m	A	D	A	N	S	N	S	N	N	N	S	S
13463384	53a,m	R	D	I	S	S	N	S	S	S	N	N	N
13458972F	63a,f	R	D	A	N	S	N	S	N	S	N	N	N
2858601I	19a,f	R	D	A	N	S	N	S	S	S	N	N	N
1033793G	30a,f	R	D	A	N	S	N	N	N	N	S	N	N
13478683B	33a,m	A	D	A	S	S	N	N	S	N	S	N	S
13457761A	22a,m	R	D	A	N	S	N	N	N	S	S	N	N
3048951C	47a,f	R	D	A	S	N	N	N	N	S	S	N	S
13587705A	22a,m	R	D	I	N	S	N	N	N	N	N	N	N
13521842I	67a,f	R	D	A	N	S	N	N	N	N	S	S	N
13438838F	55a,m	R	D	A	N	S	N	N	N	N	N	N	S
4076405G	63a,f	R	D	A	N	S	N	N	N	N	S	N	N
13587486J	47a,m	R	D	A	N	S	N	S	N	N	S	S	S
13617034A	35a,f	R	D	A	N	S	N	N	N	N	N	N	S
19920574	39a,f	R	D	I	N	N	N	N	S	S	S	N	N
13544330H	17a,f	A	F	A	S	S	N	S	S	S	S	S	N
03- 1016	28a,m	A	D	A	N	S	N	S	N	S	S	N	N
6080876J	05m,m	A	D	A	S	S	N	N	N	N	N	S	S
5283031E	3m,f	A	D	A	N	N	N	S	N	S	N	N	N
13525426	RN,m	R	F	A	N	S	S	N	N	S	N	S	N
6083840J	RN,m	R	D	A	N	S	S	S	N	N	N	N	S
13541808D	RN,m	R	F	I	N	S	N	N	N	S	N	S	S
5265110J	1a,m	A	D	I	S	S	N	S	N	N	S	N	S
6097714D	6m,f	R	D	A	N	N	N	S	S	S	N	N	N
6085747H	RN,m	R	F	I	N	S	N	S	N	N	N	S	S

Anexo 2 – Tabela de dados clinicos dos 48 pacientes.

Paciente	Corticóide	Anticoagulante	Antibiótico	Droga Vasoativa	Díálise	Tempo de internação	VM	Plaqueta	Hb	Cr	INR	Suspeita	Diagnóstico
3312338I	S	S	N	N	N	11	6	66.000	12,1	1,1	3,3	N	cong
5171122D	S	N	S	S	N	9	4	55.000	8,400	0,9	3,1	S	cong
3307936A	N	S	S	S	N	5	1	150.000	11,0	1,3	1,6	N	infec
3310829A	N	S	S	S	N	10	1	30.000	9,3	2,5	1,7	N	cong
3308369H	S	N	S	N	N	2	0	12.000	10,2	1,7	2,8	N	civd
99- 1305	N	N	S	N	N	13	4	75.000	11,3	ND	ND	S	civd
3311800K	N	N	S	S	N	5	4	10.000	9,7	1,8	ND	S	civd
1991294	N	S	S	S	N	10	2	150.000	14,3	ND	1,9	S	cong
2986473A	S	S	S	N	N	8	3	10.000	10,5	1,3	2,4	S	civd
3221443B	N	N	N	S	N	12	1	15.000	8,1	0,7	4,0	N	civd
60511635K	S	N	S	S	N	14	12	78.000	13,0	1,1	1,2	S	sirs
13500651K	N	N	S	S	N	5	2	202.000	13,7	ND	ND	S	sirs
2507326K	S	N	S	S	N	3	0	49.000	10,9	0,8	1,1	N	civd
1,99E+10	N	N	S	S	N	4	3	85.000	12,3	3,1	1,8	S	cong
3314326D	N	S	S	N	N	17	5	120.000	12,5	ND	2,7	N	infec
2919136J	S	N	S	S	N	3	1	ND	ND	ND	ND	S	civd
2535318D	N	N	S	S	N	18	5	30.000	8,9	0,8	1,4	S	infec
3376081D	N	N	S	N	N	4	0	38.000	8,3	3,9	2,1	N	infec
13544137I	S	S	S	N	N	20	0	67.000	10,4	1,5	3,1	N	infec
2645186B	N	N	S	S	N	7	5	31.000	8,7	ND	ND	N	civd
2490058K	S	N	S	S	S	19	3	5.000	10,4	6,8	4,2	N	cong
13573638H	N	S	S	N	N	30	25	155.000	15,1	ND	2,5	S	civd
5073905E	N	S	N	S	N	1	1	217.000	16,4	1,5	1,4	N	cong
2838708J	S	N	S	S	S	32	30	100.000	10,5	2,3	1,8	S	sirs
13463384K	N	N	S	S	N	7	6	ND	ND	ND	3,3	S	infec
13458972F	S	N	S	S	N	7	1	486.000	12,7	0,7	ND	N	civd
2858601I	S	S	S	S	S	6	6	21.000	7,5	6,5	4,6	S	sirs
1033793G	S	N	S	N	N	1	0	ND	ND	ND	ND	N	infec
13476683B	N	N	S	S	S	9	8	27.000	8,7	5,3	8,0	S	infec
13457761A	S	N	S	S	N	18	5	42.000	9,1	2,1	1,4	S	infec
3048951C	S	N	S	S	N	10	7	40.000	9,4	1,2	3,0	N	cong
13587705A	N	N	S	N	S	8	0	20.000	6,9	4,9	3,2	N	cong
13521842I	S	N	S	S	N	42	3	3.000	8,2	1,8	2,3	S	cong
13438838F	N	N	N	N	N	1	0	19.000	9,5	2,4	1,8	S	civd
4076405G	N	N	S	N	N	1	0	34.000	7,6	2,1	ND	N	cong
13587486J	N	N	S	S	N	7	1	ND	ND	ND	ND	S	infec
13617034A	S	S	N	N	N	7	1	19.000	7,0	2,1	4,6	S	infec
19920574	N	N	S	S	N	20	4	ND	ND	ND	ND	N	civd
13544330H	S	N	S	S	N	57	36	120.000	12	1,7	1,6	S	sirs
03- 1016	N	N	N	S	N	7	2	36.000	7,0	1,9	2,8	S	cong
6080876J	ND	ND	ND	ND	ND	11	ND	ND	ND	ND	ND	N	infec
5283031E	S	N	S	S	N	13	4	90.000	8,0	3,4	3,2	N	cong
13525426	N	N	S	S	N	6	5	100.000	8,0	1,5	ND	S	cong
6083840J	S	N	S	S	N	7	6	ND	ND	ND	ND	N	sirs
13541808D	N	N	S	S	N	3	3	89.000	9,0	0,9	3,0	S	sirs
5265110J	N	N	N	S	S	8	7	ND	ND	ND	ND	N	infec
6097714D	S	ND	ND	ND	ND	7	ND	ND	ND	ND	ND	N	sirs
6085747H	ND	ND	ND	ND	ND	11	ND	ND	ND	ND	ND	N	sirs