

# Alveolites Subclínicas - Perspectiva Imunológica \*

A.J.A. ROBALO CORDEIRO \*\* - Coimbra - Portugal

## RESUMO

Definem-se as diversas modalidades de alveolite, considerando-se entre as formas evolutivas a alveolite subclínica (ASC) como processo integrado num quadro de normalidade clinicorradiológica pulmonar. Analisam-se as variantes comuns de ASC (linfocitária, neutrofílica e mista respectivamente, ASC-L, ASC-N, ASC-M) e a metodologia do seu diagnóstico, com relevo para a lavagem broncoalveolar (LBA) e para a tomografia axial computadorizada de alta resolução (TAC-AR), num contexto de compromisso alveolointerstitial. Pesquisam-se quadros de ASC em 77 indivíduos sugestivos de seus portadores: Grupo A - Conectivopatias (Artrite Reumatoide - AR; Síndromes de Sjogren, primário e secundário - SSp, SSs - n = 22); Grupo B - criadores de pombos (n = 13); Grupo C - indivíduos submetidos a tratamento com Amiodarona (n = 21); Grupo D - trabalhadores expostos à inalação de fibras de asbeto (n = 10); Grupo E - mineiros sujeitos à inalação de sílica (n = 15). Juntam-se, a estes 77 indivíduos, dois grupos comparativos afins: 7 indivíduos com conectivopatias e telerradiografias torácicas com alterações suspeitas ou mínimas e 13 mineiros submetidos à inalação de sílica e com telerradiografias do tórax do tipo Z.

As ASCs foram mais frequentes: no grupo A, AR - 33% ASC-L, 42% ASC-N, 25% ASC-M (total = 50%); SSs - 29% ASC-L, 43% ASC-N, 14% ASC-M (total = 58%); SSp - 100% ASC-L, 60% ASC-N, 60% ASC-M (total 100%); no grupo B, nos

columbófilos com (70% ASC-L, 30% ASC-N, 30% ASC-M; total = 70%) do que sem precipitinas séricas (33% ASC-L); no grupo C, nos que recebiam tratamento há mais (63% ASC-L, 25% ASC-N, 25% ASC-M; total = 63%) ou há menos de 24 meses (39% ASC-L, 8% ASC-N; total = 47%); no grupo D (só com ASC-L), nos trabalhadores com mais (100% ASC-L) do que com menos de 1 corpo asbestótico por ml de expectoração/líquido de LLBA (20% ASC-L). No grupo E, encontraram-se 27% ASC-L.

Conclui-se pela elevada incidência de ASCs em conectivopatias, nomeadamente neutrofílicas; pelo maior risco dos columbófilos precipitino-positivos (únicos com ASC-N); pela elevada taxa de ASCs em indivíduos em tratamento com Amiodarona; pela frequência relativamente baixa (só de ASC-Ls) em indivíduos sujeitos à inalação de sílica e naqueles com baixa concentração de corpos asbestóticos nas suas secreções broncopulmonares.

Também outros estudos se revelaram úteis na detecção e no esclarecimento das ASCs, cujo interesse se discute numa perspectiva de evolução e prognóstico.

**PALAVRAS-CHAVE:** Alveolite. Alveolite Subclínica. Lavagem broncoalveolar. Conectivopatia. Artrite reumatoide. Síndrome de Sjogren. Criadores de pombos. Amiodarona. Asbestose. Silicose.

## SUMMARY

### SUBCLINICAL ALVEOLITIS - - IMMUNOLOGIC PERSPECTIVE

*The Alveolitis, with emphasis to its subclinical modality (SCA), are discussed and the characteristics of the later (clinical and X-Rays normality), as well as its chief cellular types (lymphocytic, neutrophilic, mixed) and the methodology of its diagnosis (namely*

\* Texto relativo a aspectos abordados na "Conferência Professor Lopo de Carvalho" (XXV Curso de Pneumologia para pós-graduados da Faculdade de Medicina de Lisboa; Lisboa, 9 de Abril de 1992)

\*\* Professor Catedrático de Pneumologia da Faculdade de Medicina de Coimbra - Director do Serviço de Pneumologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra e do Centro de Imunologia da Faculdade de Medicina de Coimbra.

*the Bronchoalveolar Lavage and the High-Resolution Scanning), are also presented in a context of alveolointerstitial involvement. A study was performed on 77 patients suggestive of presenting SCA (Rheumatoid Arthritis primary and secondary Sjogren Syndromes; pigeon breeders; Amiodarone-treated patients; asbestos and silica - exposed workers) and yet on 7 patients with collagenosis and minimal chest X-Ray involvement and on 13 silica-exposed miners with Z type chest X-Rays.*

*A great incidence of lymphocytic and neutrophilic SCAs in collagenosis (RA-33% and 42%; sSS-29% and 43%) was found; its number was greater in pigeon breeders with than in those without serum precipitins (lymphocytic modality, respectively, 70% and 33%); the incidence was higher in Amiodarone-treated patients during more (lymphocytic-63%; neutrophilic - 25%) than during less (respectively, 39% and 8%) than 24 months; it was also higher (and only of lymphocytic modality) in asbestos-exposed workers with more (100%) than in those with less (20%) than 1 asbestos body per ml of bronchopulmonary secretions; and it was found in 27% (only lymphocytic) of silica-exposed miners.*

*These and other presented data are discussed in the evolutionary, prognostic and diagnostic perspectives of SCA.*

**KEY-WORDS:** *Alveolitis. Subclinical Alveolitis. Bronchoalveolar Lavage. Collagenosis. Rheumatoid Arthritis. Sjogren Syndrome. Pigeon's breeders. Amiodarone. Asbestosis. Silicosis.*

## 1. CONCEITO

A resposta das unidades respiratórias terminais a qualquer tipo de agressão, aerógena ou hematógena, traduz-se por uma reacção com predomínio alveolar ou intersticial, cujo grau de mútua interacção alveolointerstitial dependerá da natureza, da intensidade e da duração das agressões.

São múltiplos, em intensidade e em gradação cronobiológica, os quadros histopatológicos de alveolite: descamativa (com lesão do epitélio e seu destacamento da inserção parietal); exsudativo/edematosa (com acumulação intracelular de líquido proveniente de capilares intersticiais); hemorrágica (com inflamação intensa e consequente exsudação hemática); reaccional/celular (com afluxo alveolar de células inflamatórias e imunocompetentes - macrófagos, polimorfonucleares, linfócitos, eosinófilos); alérgica (com fenómenos celulares - linfocitários e eosinofílicos - e bioquímicos IgE, Complemento, etc); característicos; fibrinosa (com predomínio proteico, nomeadamente de fibrina, nos

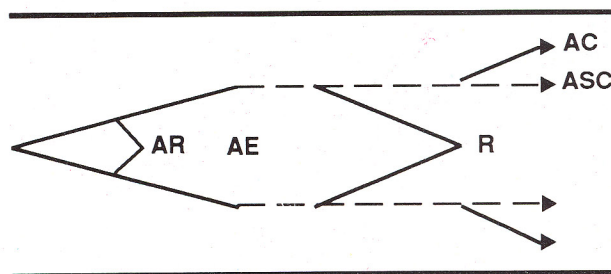
espaços alveolares); necrosante (com lesão irreversível tecidual); proliferativa (com reorganização epitelial de células cuboides, à custa dos Pneumócitos Tipo II; com proliferação fibroblástica e consequente reorganização das estruturas intercelulares); organizada ("organizing pneumonia" com gomos fibrogénios intraluminais e concomitante compromisso bronquiolar); fibrosa (com invasão fibrogénica maciça das estruturas alveolointerstitiais e consequente exclusão funcional de unidades terminais do pulmão).

As causas susceptíveis de originarem lesões de alveolite são diversas: inalação de gases, vapores e fumos tóxicos; inalação de partículas inanimadas, minerais e orgânicas, e de agentes animados (virus, rickettsias, bactérias, fungos, parasitas); processos sistemáticos variados, susceptíveis de diferenciada agressão bioquímica (patologia conectivovascular, sarcoidose, histiocitose X, doença inflamatória intestinal, etc.); parasitoses sistemáticas, processos pulmonares intrínsecos (proteinose alveolar); traumatismos torácicos e quadros de choque (pulmão de choque).

No espectro da sua proteiforme capacidade reaccional, os alvéolos (e o seu suporte intersticial septal, com que se encontram intimamente correlacionados, em condições normais como no âmbito da fisiopatologia do PP) são susceptíveis de reacções de intensidade e expressão clínica muito diversificadas desde respostas assintomáticas e mesmo insuspeitadas até aos graves quadros clínicos da Síndrome de Dificuldades Respiratórias do Adulto (SDRA) e das fibroses pulmonares.<sup>1,3,4</sup>

Designamos, para efeitos de sistematização e de compreensão patogénica, por **alveolites reaccionais** os processos de resposta das unidades terminais do pulmão às agressões correntes - gases, fumos, partículas, agentes infecciosos, etc. -, susceptíveis de resolução rápida, assintomática e espontânea, à custa dos mecanismos de defesa habitualmente presentes.

Se, no entanto, por características dos agressores (natureza, concentração, etc.) ou do terreno (nível de



*Figura 1 - Alveolites reaccional (AR) e evolutiva (AE), esta podendo progredir - Alveolite clínica (AC) ou subclínica (ASC) - ou caminhar para a resolução (R). Ver texto.*

competência inflamatório/imunológica), o PP não for eficaz na sua resposta - que então se poderá manter e até amplificar - instaurar-se-á (Figura 1) uma **alveolite evolutiva**, susceptível de diversos percursos: (a) resolução, em prazo variável e sob evolução sempre clinicamente inaparente; (b) progressão para quadros clínicos diferenciados, de acordo com a natureza da agressão (pneumonia; aveolite alérgica extrínseca/pneumonite de hipersensibilidade; pneumoconiose; etc.); (c) manutenção, em baixo nível reaccional, sob a forma de **alveolite subclínica** (ASC).

Considera-se esta última modalidade das alveolites como um processo evolutivo infraclínico e infraradiológico, susceptível de caminhar (a) quer para a manutenção por períodos indeterminados, (b) quer para a resolução, (c) quer para uma evolução, eventualmente, de características cíclicas, (d) quer, ainda, para a progressão clinicoradiológica.<sup>5, 17</sup>

Assim encarada, a ASC não constitui mais do que uma das vertentes do "limite inferior" dos processos inflamatório alveolares - o qual, na verdade, é também preenchido pelas alveolites evolutivas preclínicas e pelas formas espontaneamente curáveis.

Mas ela distingue-se das outras alveolites evolutivas, adquirindo estatuto autónomo, pelas suas características intrínsecas, quer constitua a expressão regional de uma disfunção metabólica/inflamatória/imunológica geral, quer se apresente como processo específico, proinflamatório e prolesional, do território do PP. Num caso como no outro, a ASC pode manter-se, como tal, alimentada por agressões continuadas; no entanto, que as suas capacidades evolutiva e lesional não serão unívocas, sugerem-no, por exemplo, a variabilidade do compromisso da função respiratória e das alterações estruturais detectáveis por Tomografia Axial Computorizada de Alta Resolução (TAC-AR). Aliás, este último exame, nomeadamente nas suas correlações com a LBA tem-se revelado de muita utilidade no diagnóstico precoce, prerradiológico, das afecções pulmonares em geral.<sup>18, 19, 20, 21, 29</sup>

O grau de tendência da ASC para a progressão e para a exteriorização clínica é de difícil avaliação, cabendo, para o seu esclarecimento, papel importante aos estudos longitudinais.

O diagnóstico de ASC - que, como já se salientou, inclui, como critério - definidor, exames telerradiográficos normais - é, habitualmente, estabelecido com fundamento na LBA, a qual permite a distinção entre suas diversas modalidades através do exame diferencial da celularidade recolhida (percentagens - e números absolutos por mililitro - de macrófagos, de linfócitos, de polimorfonucleares

neutrófilos e eosinófilos). A aceitação, como ASCs mais frequentes, das modalidades linfocitária (ASC-L) e neutrofílica (ASC-N) - e, naturalmente, de formas mistas (ASC-M) - não fará esquecer o papel essencial dos macrófagos alveolares, cuja intervenção patogénica tem sido demonstrada em ASCs.<sup>22</sup>

No entanto, o recurso a outra metodologia constitui útil suporte na detecção das ASCs. Assim, a TAC, perante processos suspeitos mas com radiologia torácica convencional sem alterações, poderá detectar compromisso alveolointerstitial quando utilizada em alta resolução, por vezes até precedendo a LBA na detecção das ASCs<sup>18, 20, 21</sup>; entre as técnicas cintigráficas, o 67 Gálio (mais vocacionado para a detecção de processos inflamatórios já instituídos, nomeadamente com quadros granulomatosos) tem-se revelado útil com vista à detecção da ASC, e estudos da permeabilidade alveolocapilar com 99m Tc-DTPA (Ácido Dietileno - Triamino - Pentacético) parecem promissores, também antecipando-se à LBA<sup>13, 23</sup>; os exames da função respiratória, nomeadamente a avaliação da difusão alveolocapilar (DLCO), afiguram-se, mais úteis que os radiológicos convencionais na sugestão preclínica de um compromisso alveolointerstitial; e, finalmente, o recurso a estudos histopatológicos, aliás condicionado pela metodologia de obtenção das biópsias, nem sempre se revela decisivo na definição destes quadros.

De um modo geral, compete à LBA lugar primordial na detecção das ASCs, permitindo a identificação (a) de quadros linfocitários, como em granulomatoses extratorácicas (doença de Crohn, sarcoidose, cirrose biliar primária) e em algumas conectivopatias (artrite reumatoide, lupus eritematoso disseminado, síndrome de Sjogren), ou (b) de quadros neutrofílicos em outras situações (esclerose sistemática progressiva, dermatomiosite). Aliás, admite-se que a análise correlativa desta investigação e com a TAC-AR poderá, mesmo, sugerir a diferenciação entre um simples fenómeno reaccional local, sem afecção ulterior previsível, e uma capacidade evolutiva para provável patologia interstitial, assim como entre a quiescência (ou mesmo a eventual reversibilidade) de um quadro de alveolite latente e a sua evolução com ulterior deterioração alveolointerstitial.<sup>16, 17, 21, 24, 28</sup>

Pode afigurar-se discutível o interesse de estudos orientados na detecção de ASCs.

No entanto e para além da sua óbvia utilidade quanto ao esclarecimento dos mecanismos patogénicos das situações em análise, é aceitável admitir-se não só que a evicção dos agressores em causa (aerógenos, medicamentosos ou outros) possa vir a condicionar,

em indivíduos com ASCs evolutivas, um retrocesso no quadro reaccional alveolointerstitial, como também que a evolução morfofuncional de determinados processos de ASC, nomeadamente quanto às perspetivas perjorativas vinculadas à presença de neutrófilos, possa vir a beneficiar com a instauração de medidas terapêuticas adequadas.

Aceita-se, no entanto, que só a difusão e o aprofundamento de estudos desta natureza, assim como a realização de investigações de natureza longitudinal, permitirão uma melhor compreensão do percurso patogénico das ASCs e do seu próprio significado a nível do PP. Daí o interesse destes estudos - e do seu óbvio condicionamento, na selecção de indivíduos para pesquisa de ASCs, por questões de natureza ética.

## 2. INVESTIGAÇÃO

O estudo que se apresenta foi realizado no âmbito do Centro de Pneumologia da Universidade de Coimbra (CnC3), com intervenção, conforme as suas modalidades e circunstâncias dos Hospitais da Universidade de Coimbra (Serviços Clínicos de Pneumologia, Medicina III, Dermatologia, Gastroenterologia, Cardiologia, Doenças Infecciosas e Imagiologia), da Faculdade de Medicina de Coimbra (Centro de Imunologia, Centro de Biofísica, Instituto de Patologia Geral) e de entidades não hospitalouniversitárias (com relevo para as Minas da Panasqueira e para a Federação Portuguesa de Columbofilia).

Os estudos empreendidos, integrados em Projectos de investigação (aliás ainda em curso) do CnC3, têm abrangido domínios muito diversificados, dirigindo-se a: indivíduos portadores de conectivopatias (Projecto 3I); a criadores de pombos (Projecto 1G); a indivíduos sob tratamento com Amiodarona (Projecto 1M); a trabalhadores sujeitos à inalação profissional de partículas minerais - fibras de asbesto (Projecto 2C) e sílica (Projecto 1A); a indivíduos portadores de doenças inflamatórias intestinais (Projectos 1N), de sarcoidoses cutâneas (Projecto 1O) e de SIDA (Projecto 1F).

O estudo do aparelho respiratório destes doentes foi realizado no âmbito do nosso núcleo pneumológico hospitalouniversitário, sendo responsáveis pelos aspectos genéricos da investigação dos Projectos, respectivamente: Prof. Armando Porto/Dr. Francisco Severo; Prof. Segorbe Luís; Prof. Mário Freitas; Doutor M. Fontes Baganha; Prof. Robalo Cordeiro; Prof. Diniz Freitas; Doutor Poiares Baptista; Prof. Meliço Silvestre/Doutor M. Fontes Baganha.

Foram, até à data, estudados 77 indivíduos com os critérios mínimos - ausência de queixas do foro respiratório e normalidade da telerradiografia torácica - para a definição de ASCs.

Dever-se-lhes-á juntar, aliás, mais 20 (submetidos aos mesmo protocolos) já susceptíveis de integração no quadro das Alveolites (clínica negativa, mas radiologia suspeita ou mínima: 13 mineiros expostos à sílica e com telerradiografias torácicas rotuladas de Z; 7 doentes com conectivopatias e lesões radiológicas subnormais ou mínimas.

O estudo deste universo alargado de 97 indivíduos incluiu, em todos os casos, a realização de LBAs e de exames funcionais respiratórios; por vezes, associaram-se, também, TAC-ARs, estudos tomodensitométricos pulmonares, análises da permeabilidade alveolocapilar com o 99m TcDTPA, estudos bioquímicos diversos (no LBA - citocinas, fracção oxidada do Inibidor alfa 1 das Proteases, fosfolipídios, imunoglobulinas; nas secreções brônquicas - corpos asbestósicos; no sangue - autoanticorpos; precipitinas antipombo, enzima sérico da conversão da angiotensina; etc.) e biópsias transbrônquicas. Destes parâmetros se irão apresentando os respectivos resultados integrados na exposição da diversa casuística.

Foi sobre o LLBA, nomeadamente sobre a sua celularidade, que recaiu especial atenção quanto à caracterização das ASCs e à sua definição patogénica. Consideramos portadores de: (a) alveolites linfocitárias os que apresentavam valores percentuais de linfócitos  $\geq 18$ , nível exigente apontado também por Wallaert; (b) alveolites neutrofilicas os indivíduos com taxas de neutrófilos  $\geq 5\%$  (4% para Wallaert; e (c) alveolites mistas os que apresentavam concomitantemente, os referidos níveis de linfócitos e de neutrófilos.<sup>17, 28</sup>

A par destes dados da celularidade do LBA, estudaram-se, também, os linfócitos com fenótipos CD2, CD22, CD4 e CD8, assim como, em alguns casos, outros fenótipos linfocitários (CD11b, CD28, CD29, CD45R, CD56), identificáveis com diversas funções celulares (citotóxica, com ou sem restrição HLA; auxiliar; supressora; memorizante). No sangue periférico, estudaram-se as subpopulações linfocitárias CD2, CD22, CD4 e CD8 - e, por vezes, também as outras atrás indicadas; também se realizaram testes de transformação linfoblástica.

Foram, ainda, realizados outros estudos, por vezes no contexto específico de cada sector e, na maioria dos casos, de natureza bioquímica. A eles se farão, quando parecer justificar-se, as devidas referências.

Grupos estudados		ASC-L			ASC-N			ASC-M		Total de ASC
		% de casos	Média linfóc.	Linfóc. máx. (%)	% de casos	Média neutr.	Neutrof. máx. (%)	% de casos	% L/N + elev.	
Conectivopatias	AR	33	30 ± 10	43	42	13 ± 12	34	25	29/34	50
	SSs	29	28 ± 8	39	43	18 ± 11	37	14	20/37	58
	SSp	100	27 ± 9	35	60	7 ± 8	31	60	21/31	100
Exposição a pombos	Pp +	70	30 ± 15	52	30	8 ± 2,6	11	30	50/7	70
	Pp -	33	33 *	33	-	-	-	-	-	33
Tratam/o c/ Amlodarona	< 24 meses	39	31 ± 17	58	8	6% %	6	-	-	47
	≥ 24 meses	63	32 ± 7	44	25	6,5 ± 0,7	7	25	44/6	63
Exposição a asbesto	> 1 c. asb./ml	100	30 ± 3	34	-	-	-	-	-	100
	> 1 c. asb./ml	20	18 *	18	-	-	-	-	-	20
Exposição a sílica		27	25 ± 5	32	-	-	-	-	-	27

Quadro I - Alveolites subclínicas, linfocitárias (ASC-L), neutrofílicas (ASC-N), e mistas (ASC-M) nos grupos populacionais estudados. AR - Artrite Reumatoide; SSs - SSp - Síndromes de Sjögren, secundária e primária; Pp + Pp - Precipitino-positivos e negativos; c. asb. - corpo asbestótico; \* caso único

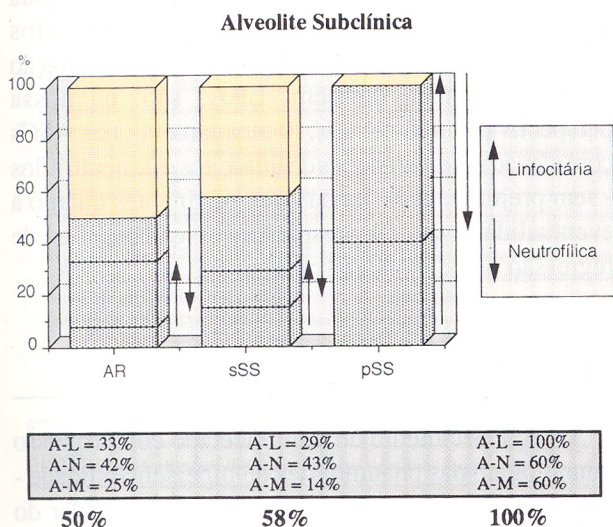


Figura 2 - Alveolite subclínica (ASC) na Artrite Reumatoide (AR) e nas Síndromes de Sjögren, primitiva (pSS) ou secundária (sSS). A-L, A-N e A-M, respectivamente, ASCs do tipo linfocitário, neutrofílico ou misto. Percentagens na base: total de ASCs em cada grupo estudado.

### 3. RESULTADOS E COMENTÁRIOS

Apresentam-se, em rubricas diferenciadas, os resultados dos estudos empreendidos, em cada grupo populacional, relativamente à detecção da ASC.

Em face da diversidade das rubricas, entendeu-se justificar-se, também, a apresentação de comentários sectoriais.

#### 3.1. CONECTIVOPATIAS

Foram estudados 22 doentes com Artrite Reumatoide (AR) e Síndrome de Sjögren, primária

(SSp) ou secundária (SSs) - em número, respectivamente, de 7, 10 e 5 (seleccionados entre, respectivamente, 12, 14 e 5, todos submetidos a LBA mas que, por carência de alguns dados, se não incluíram no universo estudado), - sem queixas respiratórias e com telerradiografias torácicas normais (n = 15) ou com lesões suspeitas e/ou mínimas (n = 7).

O número de alveolites neutrofílicas detectadas, no grupo alargado das 31 conectivopatias, foi superior ao das linfocitárias na AR, com ou sem SS; nas formas primárias desta Síndrome, no entanto, predominaram as linfocitárias (presentes em todos os casos) (Quadro I e Figura 2).

Aliás, as percentagens genéricas de linfócitos encontravam-se elevadas na SSp (26,7 ± 9,9%; p < 0,001 relativamente aos nossos controlos normais - 8,3 ± 4,6%) e, embora sem diferenciação estatisticamente significativa, nas situações de AR com alterações radiológicas (16,7 ± 13,2%). Quanto aos neutrófilos, as médias mais elevadas, embora não significativamente, pertenciam à AR com radiologia normal (8,6 ± 15,9% - contra 4,5 ± 4,4% nos casos com radiologia alterada) e à SSp (7,2 ± 8,2%), esta sempre sem alterações radiológicas.

Diferenciando-se, pelos seus quadros radiológicos, os casos de alveolite detectados pela LBA, verificou-se que as alveolites linfocitárias surgiram sempre, na AR, em indivíduos com alterações radiológicas; na SS (p ou s), nos portadores de telerradiografias normais. Quanto às alveolites neutrofílicas, distribuíam-se, na AR e na SSs, pelos dois grupos radiológicos; na SSp, todos os casos eram, obviamente, do foro radiológico normal.

Os valores máximos de linfocitose e de neutrofilia, aliás em percentagens muito elevadas, estão apresentados o Quadro II.

Quanto às subpopulações linfocitárias no LLBA, as variações eram grandes e de interpretação menos fácil em casuística reduzida. Apenas se sublinha, a título de exemplificação das divergências apontadas, que se encontraram relações CD4/CD8, no SSs, de 0,7 e de 2,7 - e que a média geral de todas as conectivopatias se situou em  $2 \pm 1,6$  (CD4 =  $44 \pm 18\%$ ; CD8 =  $32 \pm 15\%$ ). As alveolites linfocitárias eram, aliás, de predomínio CD4 +.

Encontrou-se, também, uma correlação linear, estatisticamente significativa, entre os valores da linfocitose do LLBA e a duração das queixas imputáveis à conectivopatia (aliás, sempre estudada sem terapêutica corticoide).

Em 6 biópsias pulmonares transbrônquicas efectuadas, os resultados foram, na nossa perspectiva, inconclusivos.

Sob o ponto de vista imagiológico, os exames por TAC apresentaram, em todos os casos (com ou sem alterações telerradiográficas torácicas), imagens sugestivas de compromisso intersticial (de aspectos de "vidro despolido" a linhas septais, micronodulações, opacidades subpleurais e formações quísticas periféricas).

O estudo da depuração do  $99 \text{ mTc DTPA}$  em cada pulmão, no seu conjunto e em três áreas diferenciadas (superior, média e inferior), permitiu demonstrar que, pelo menos em uma das áreas pesquisadas, a depuração era inferior ao limite da normalidade (80 minutos) em 4 das 5 conectivopatias radiologicamente normais e nas 5 com telerradiografias subnormais em que foi realizado - a sugerir um aumento, pelo menos localizado, da permeabilidade alveolocapilar. Alterações, no mesmo sentido, da depuração da DTPA haviam, aliás, sido recentemente apontadas em pneumonites de hipersensibilidade (em criadores de pombos e em "pulmões de fazendeiros)".<sup>13, 23</sup>

Os estudos realizados, em doentes com diversos tipos de conectivopatias, sobre a repercussão pulmonar da sua afecção sistémica têm sido numerosos, em indivíduos com ou sem patologia pulmonar evidente e mesmo em Portugal.<sup>7, 8, 15, 24, 25, 26, 27, 29, 30, 31-36</sup> Encontram-se descritas, em geral, alveolites linfocitárias (com elevação da relação CD4/CD8, embora, por vezes, com diminuição na AR e também, em geral, na SS; por vezes, encontraram-se alveolites neutrofilicas. O componente linfocitário das alveolites mistas da AR parece conferir-lhe, aliás, melhor prognóstico.<sup>17, 24, 27, 29</sup>

Em outras conectivopatias (esclerose sistémica progressiva, dermatomiosite), o quadro dominante é de alveolite neutrofilica, com elevação de linfócitos CD8 +.<sup>17, 24, 27</sup>

A nossa elevada taxa de detecção de alveolites na AR e na SSs (respectivamente de 50% e de 58%) é ainda ultrapassada pela sua frequência na SSp (100% em cinco casos) - o que justifica o confronto com a experiência alheia, nomeadamente com as altas taxas de alveolite linfocitária descritas na SSp.<sup>21, 28, 30</sup> Face (a) à correlação encontrada entre as percentagens de linfócitos no LLBA e a duração dos sintomas nas respectivas conectivopatias, (b) à detecção, pela TAC, de alterações intersticiais, (c) às alterações alveolocapilares evidenciadas pela DTPA, e, ainda, (d) às elevadas percentagens, por vezes encontradas, de linfócitos e de neutrófilos - considera-se prudente uma vigilância funcional pulmonar muito estreita destes doentes; e admite-se a vantagem da administração de corticosteroides, eventualmente preventiva da sua deterioração funcional e estrutural. Estudos longitudinais de tais doentes (Rx, TAC-AR, exploração funcional - mas, também, LBA) são, na nossa perspectiva, fundamentais, nomeadamente nas ASCs com elevadas percentagens de linfócitos e de neutrófilos - sem prejuízo, aliás, de dúvidas pertinentes quanto à eventualidade das suas espontâneas capacidades de regressão ou de evolução cíclica.<sup>17, 21</sup>

### 3.2. EXPOSIÇÃO A POMBOS

O reconhecimento do multifacetado compromisso imunológico nas pneumonites de hipersensibilidade - nomeadamente quanto ao envolvimento celular do PP em vertentes supressoras e citotóxicas - assim como a já recuada comprovação da eclosão de processos desta natureza em columbófilos, assintomáticos ou não, e de expressões funcional e imunopatogénica, bem estudadas, justificou o seu rastreio (estudos epidemiológicos, clínicos, radiológicos, funcionais e outros, nomeadamente do PP), empreendido em 200 columbófilos da região Centro.<sup>10, 11, 14, 37, 42, 43, 47</sup>

Alguns deles - em número de 13, não fumadores, com média de idades de  $40,6 \pm 18$  e com uma história de exposição a pombos de  $11,1 \pm 9,4$  anos - apresentavam normalidade clinicorradiológica pulmonar e, portanto, as condições mínimas para a pesquisa de ASC. Resolveu-se diferenciá-los em dois grupos, consoante eram (Grupo A - 10 casos) ou não (Grupo B - 3 casos) portadores de precipitinas séricas específicas da agressão inalatória.

O estudo do seu PP permitiu pôr em evidência, nos LLBAs: (a) celularidade por mililitro mais elevada, embora sem diferenças significativas entre si, no Grupo A ( $24,7 \pm 11$ ) do que no Grupo B ( $14,7 \pm 13,6$ ); (b) percentagem de linfócitos também superior nas mesmas condições ( $25 \pm 14$  vs  $17 \pm 14$ ), sem alteração sensível dos neutrófilos, ( $4,1 \pm 2$  vs  $3,3 \pm 6$ ); (c) no Grupo A, menores percentagens de linfócitos CD4 ( $49 \pm 14$  vs  $58 \pm 14$ ) e maiores de CD8 ( $39 \pm 13$  vs  $31 \pm 13$ ) do que no Grupo B, donde menor relação CD/CD8 no Grupo A ( $1,41 \pm 0,8$  vs  $1,88 \pm 0,7$ ).

Sendo reconhecida a inversão da relação CD/CD8 em pneumonites de hipersensibilidade, julga-se de salientar: (a) a sua relativa diminuição média nestas ASCs de criadores de pombos precipitino-positivos; (b) as discrepâncias entre estudos anteriores desta

só o Grupo A, em 30% dos indivíduos (com neutrofilia máxima de 11%); (c) mistas, naturalmente, também só no Grupo A, em todos os casos de alveolite neutrofílica; (d) totais de ASCs nos Grupos A e B, respectivamente, de 70% e 30% (Quadro I e Figura 3). Na verdade, as elevadas taxas de ASCs linfocitárias na totalidade destes 13 columbófilos (62%) e a maior intensidade do compromisso do PP nos precipitino-positivos implica, além do seu afastamento em relação aos pombos, também a sua criteriosa vigilância respiratória, radiológica e funcional.

### 3.3. TERAPÊUTICA COM AMIODARONA

Em cerca de 4-6%, de 5-7 ou de 10% dos doentes, a Amiodarona, com o seu tropismo patogénico pulmonar, é susceptível de dar origem a processos de pneumonite, habitualmente caracterizada por compromisso alveolointerstitial do tipo da pneumonite de hipersensibilidade (alveolite linfocitária CD8 + com inversão da relação CD4/CD8, embora outras modalidades de alveolite - e até a possibilidade de LLBAs normais - tenham, também, sido descritas)<sup>48-51</sup>.

O estudo que se apresenta foi efectuado em 21 indivíduos (20 do sexo feminino e 1 do sexo masculino, com média de idades de  $61,9 \pm 8,9$  anos) submetidos a tratamento ritmizante cardíaco pela Amiodarona, com normalidade clinicoradiológica pulmonar e que, face à permissibilidade das suas condições cardio-circulatórias, deram o seu consentimento para o seu estudo, programado numa tentativa de detecção de fases precoces de pneumopatia (exploração funcional respiratória; lavagem broncoalveolar; estudo - bioquímico e imunológico - do sangue periférico).

Os exames celulares realizados no LLBA incluíram, além da celularidade por mililitro e da sua diferenciação percentual, uma investigação - aliás, também efectuada no sangue periférico - sobre fenótipos linfocitários (CD2, CD22, CD4, CD8, CD56, e expressão HLA-DR). Estudou-se, também a capacidade de transformação linfoblástica face à Amiodarona. Sob o ponto de vista bioquímico, dosearam-se, além de parâmetros correntes, os fosfolípidios do LLBA.

A maioria da população sobre que incidiu este estudo estava submetida à dose diária de 200 mgs de Amiodarona (18 casos); nos três restantes, a dose diária era de 100, 300 e 400 mgs.

Sendo muito diversificadas as durações dos tratamentos - entre 6 a 108 meses -, tentou-se o seu escalonamento em dois níveis: duração inferior a 24 meses (Grupo I - 13 casos; duração média de  $19,7 \pm 6,3$  meses) e igual ou superior a 24 meses (Grupo II - 8 casos; duração média de  $48,7 \pm 26$  meses).

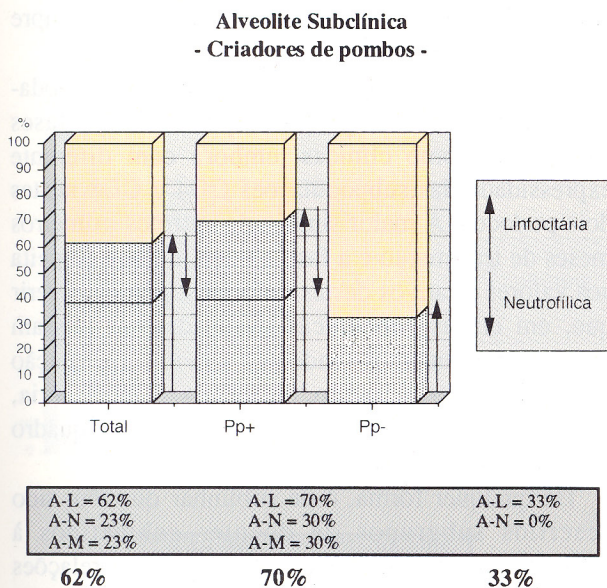


Figura 3 - Alveolite subclínica em criadores de pombos. Como na Figura 2.

natureza (médias de 1,84 em 7 casos de ASC; de 1,53 em 6 casos; de 1,13 em 5 casos; de 0,88 em 8 casos; e de 0,7 em 5 casos (10,11,14); (c) o reduzido número de estudos desta natureza (total de 44 casos, incluídos os nossos 13, equivalentes a cerca de 30%)<sup>14</sup>. A dinâmica destas ASCs não só constitui, na verdade, promissora via de investigação longitudinal, como os criadores de pombos nestas circunstâncias deveriam ser alertados para o interesse de exames futuros - para além, naturalmente, da necessidade do abandono da columbofilia.

O mesmo, aliás, se deverá sublinhar quanto aos portadores de ASCs: (a) linfocitárias em 70% dos columbófilos do Grupo A (com linfocitose máxima de 52% e em 33% (só 1 caso) do Grupo B; (b) neutrofílicas

A análise da celularidade do LLBA pôs em evidência o seu aumento, aliás não significativo, por mililitro ( $12,6 \pm 17,5$  vs  $9 \pm 4$ , nos controlos normais) assim como o aumento significativo da percentagem dos linfócitos ( $20,7 \pm 14,6$  vs  $8,3 \pm 4,6$ ;  $p < 0,001$ ) e a diminuição, também significativa, da dos neutrófilos ( $2,5 \pm 2,2$  vs  $4,4 \pm 2,7$ ;  $p < 0,02$ ). Aliás, no Grupo II detectaram-se percentagens mais elevadas de linfócitos e de neutrófilos do que no Grupo I, embora sem diferenciação estatisticamente significativa

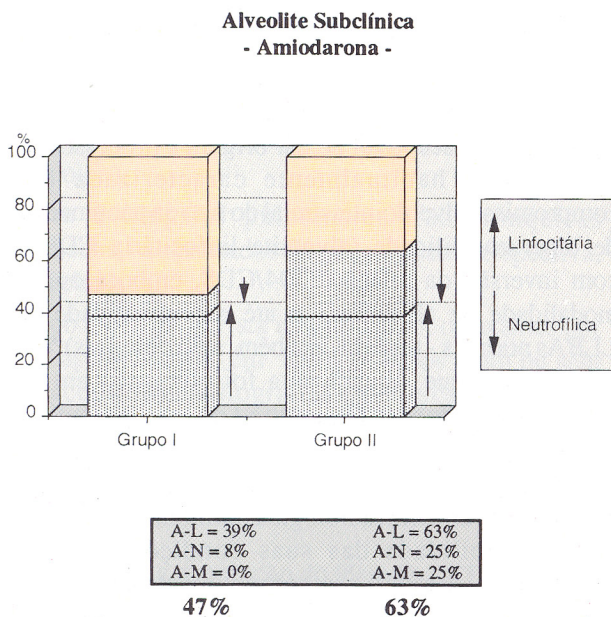


Figura 4 - Alveolite subclínica em indivíduos em tratamento com Amiodarona. Como na Figura 2.

(respectivamente;  $24,6 \pm 12,1$  vs  $18 \pm 16$ ;  $3,25 \pm 1,9$  vs  $2,8 \pm 2,7$ ). Verificou-se, assim: (a) serem pequenas (de 0 a 7%) as variações dos neutrófilos (que, de facto, no universo estudado, apenas três vezes ultrapassaram o limite estabelecido para a ASC neutrofílica: 6% no Grupo I; 6% e 7% no Grupo II); (b) a linfocitose exprimir melhor o tipo de alterações presentes no PP, escalonando-se de 8% a 44%.

Aliás, as subpopulações CD4 encontravam-se elevadas nos dois grupos (I -  $44,8 \pm 15\%$ ; II -  $61,9 \pm 8,6$ ), sendo o maior aumento do grupo II significativo, em relação ao do grupo I ( $p < 0,02$ ), e as CD8 apenas no grupo I ( $44,7 \pm 16$  vs  $27,2 \pm 8,4$  no grupo II -  $p < 0,02$ ), donde uma elevação da relação CD4/CD8 no grupo II ( $2,47 \pm 0,8$ ), significativamente divergente ( $p < 0,005$ ) em relação aos valores ( $1,24 \pm 0,8$ ) no grupo I; na totalidade dos 21 indivíduos, a relação era de  $1,73 \pm 1$ . No sangue, eram muito pequenas, a este respeito, as diferenças entre os dois grupos.

Antes de se comentarem estes dados, saliente-se (Quadro I e Figura 4) a maior incidência de ASCs linfocitárias nos tratamentos a mais longo prazo (63% vs 39% abaixo dos 24 meses) e também, embora com reduzida casuística, das ASCs neutrofílicas no mesmo grupo II (25% - 2 em 8 casos - vs 8% no grupo I - 1 em 13 casos). No total, encontraram-se 47% de ASCs no Grupo I e 63% no Grupo II.

A interpretação de todos estes dados não é clara<sup>8,9</sup>.

Por um lado, a elevada taxa de ASCs linfocitárias encontrada na população estudada (10 em 21, isto é, 47,6%) não se coaduna com a incidência habitual, muito inferior, da lesão pulmonar atribuída à Amiodarona, o que poderá significar que estas ASCs traduzirão um processo inflamatório/imunológico local, desencadeado pelo agente sensibilizador (38% de testes de transformação linfoblástica positivos, no sangue; elevada expressão HLA-DR, aliás maior no sangue -  $12,9 \pm 5,3$  - do que no LLBA -  $5,2 \pm 3,3$ ) e nem sempre susceptível de progressão.

Por outro lado, a alveolite linfocitária da Amiodarona parece ser um processo presente em fases subclínicas como clínicas, embora com diferente expressividade das subpopulações CD4 e CD8 nestes dois períodos. A maior similitude entre os primeiros meses de tratamento e a fase clínica, no que respeita aos valores relativos destes fenótipos, parece sugerir que, em etapas subclínicas avançadas, se possam instaurar mecanismos tendentes a evitar a evolução progressiva do primeiro período - a qual seria, eventualmente, susceptível de conduzir ao quadro clínico da pneumonite.

De qualquer forma, é de sublinhar que têm sido descritos subgrupos de doentes submetidos à Amiodarona com alveolites CD4 + e com relações CD4/CD8 elevadas; que processos de citotoxicidade poderão modular estes fenómenos no PP (células NK elevadas no sangue -  $18,7 \pm 10,4\%$ , em relação aos valores de  $3,1 \pm 3,8\%$  no LLBA no conjunto dos nossos 21 casos); é que, face a estas dúvidas pertinentes, se deverão vigiar, estreitamente, os portadores de ASCs mais acentuadas, com a reserva de que a sua evolução clinicorradiológica venha a sugerir a suspensão do fármaco<sup>50</sup>.

### 3.4. EXPOSIÇÃO AO ASBESTO

A detecção de quadros de alveolite linfocitária em trabalhadores submetidos à inalação de fibras de asbesto, nomeadamente nos portadores de fibrose pleural mas sem patologia intersticial pulmonar assinalável clínica e radiologicamente justificou a programação deste estudo.<sup>5, 6, 16, 52, 53, 54</sup>



Assim, 10 trabalhadores expostos à inalação de fibras de asbesto, todos do sexo masculino e não fumadores, com médias de idades de  $57,8 \pm 7,59$  anos e de exposição ao asbesto de  $26,4 \pm 7,6$  anos e com funções respiratórias normais (5 casos) ou alterados (5 casos - 2 síndromes restritivas, 2 obstrutivas e 1 mista), foram seleccionados para um estudo destinado à detecção de patologia alveolointerstitial do tipo da ASC, em face da sua ausência de sintomatologia clínica e da normalidade do parênquima em telerradiografias torácicas. Estes trabalhadores - todos, aliás, apresentando alterações pleurais ao exame telerradiográfico (6 espessamentos e 4 calcificações) - foram divididos em dois grupos de cinco, consoante apresentavam mais (Grupo I), ou menos (Grupo II), de 1 corpo asbestósico por mililitro de produto respiratório observado (expectoração e/ou LLBA).

Todos foram submetidos aos seguintes exames:

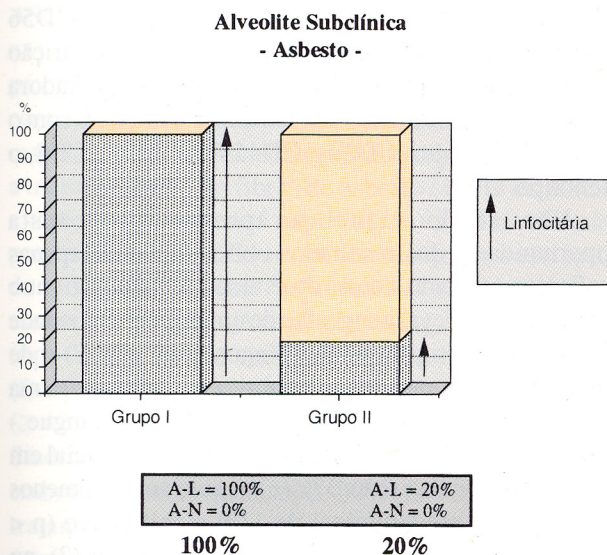


Figura 5 - Alveolite subclínica em trabalhadores expostos à inalação de fibras de Asbesto. Como na Figura 2.

tomodensitometria quantitativa pulmonar; LBA - celularidade, total ou diferenciada, com inclusão dos fenótipos linfocitários CD2, CD22, CD4 e CD8, bioquímica corrente, taxa de oxidação do Inibidor alfa 1 das Proteases; estudos imunológicos (entre os quais os referidos fenótipos linfocitários) e bioquímicos corrente no sangue venoso periférico.

A percentagem de alveolites linfocitárias foi, no Grupo I, de 100% (taxas de linfócitos superiores a 18% nos cinco casos; média de  $30 \pm 8\%$ ) e apenas de 20% no Grupo II (1 só caso, aliás com 18%; média de  $14 \pm 3\%$ ); não se detectou nenhum caso de alveolite neutrofilica (médias iguais nos dois grupos:  $3 \pm 1\%$ )

(Quadro I e Figura 5). As alveolites eram CD4 + (médias, nos Grupos I e II, respectivamente, de  $65 \pm 4\%$  e de  $51 \pm 6$  -  $p < 0,01$ ) o que, associado às taxas normais de linfócitos CD8 (respectivamente:  $28 \pm 7\%$  e  $33 \pm 9\%$ ), justificou os valores de CD4/CD8 significativamente mais elevados no grupo I que no II (respectivamente,  $2,5 \pm 0,6$  vs  $1,7 \pm 0,5$ ;  $p < 0,05$ ). Os valores elevados desta relação no Grupo I, presumivelmente mais exposto às fibras de asbesto - e, aliás, em concordância com as relações aumentadas habituais na asbestose -, não foram confirmados no sangue dos mesmos trabalhadores (Grupo I -  $1,5 \pm 0,4$ ; Grupo II -  $1,4 \pm 0,3$ ). De salientar, no entanto, que, embora estes dados sejam concordantes com os habitualmente encontrados na asbestose, têm, também, sido descritos outros quadros celulares no PP. <sup>6</sup>

Uma maior actividade metabólica no PP dos indivíduos do Grupo I foi evidenciada através da sua maior taxa de oxidação do Inibidor alfa-1 das Proteases ( $31,2 \pm 15\%$ ) em relação à do Grupo II ( $13,2 \pm 5,7\%$ ) -  $p < 0,05$ ).

Os estudos tomodensitométricos pulmonares evidenciaram maior densidade pulmonar global no Grupo I (média de  $-698,6 \pm 21,4$ ) do que no Grupo II ( $-700,2 \pm 48,17$ ) e acentuação destes dados quando a análise era efectuada relativamente às regiões pulmonares inferiores (Grupo I:  $-655,43 \pm 33,55$ ; Grupo II:  $-660,12 \pm 33,92$ ).

Se se tiver em conta a sugestão de que, nos indivíduos do Grupo I (face à sua concentração na expectoração e no LLBA), haverá mais de 1000 corpos asbestósicos por grama de tecido pulmonar, aceitar-se-á a verosimilhança da instauração de quadros de ASCs nos seus PPs, tal como os resultados destes estudos sugerem sob diversas perspectivas (alveolites linfocitárias CD4 +; actividade metabólica oxidante aumentada no PP; provável alteração estrutural alveolointerstitial traduzível por tomodensitometria) <sup>5,6</sup>. O conjunto destes resultados, numa perspectiva prognóstica, deverá ser encarado criteriosamente e, enquanto se não dispuser de dados prospectivos concretos, de forma a acautelarem-se os trabalhadores com ASCs. De salientar, desde já, o interesse, evidente neste estudo, da contagem de corpos asbestósicos na expectoração de trabalhadores expostos, face ao seu sugestivo significado relativamente à concomitância de ASCs.

### 3.5. EXPOSIÇÃO À SÍLICA

No âmbito mais lato da compreensão das pneumoconioses, a investigação dirigida aos mecanismos de agressão e defesa pulmonares na silicose

tem mantido actualizado interesse, nomeadamente quanto às suas modalidades reaccionais precoces.<sup>7,52,54-61</sup>

Esta investigação foi programada, com vista, de um modo geral, a um melhor esclarecimento patogénico da silicose, nomeadamente através do estudo de trabalhadores expostos à inalação de sílica mas sem alterações clinicoradiológicas pulmonares. Foram, assim, examinados 15 trabalhadores das Minas da Panasqueira, com média de exposição silicogénica de 17,3 ± 7,6 anos, sendo 11 fumadores e 6 portadores de síndromes funcionais do tipo obstrutivo. Serviram de comparação 13 mineiros assintomáticos mas com

significativa, em relação ao Grupo 0 e à população normal ( $p < 0,001$ ), uma diminuição da relação CD4/CD8 ( $0,92 \pm 0,16$ ), à custa de significativa diminuição de CD4 ( $38 \pm 5,1\%$ ) e aumento de CD8 ( $41 \pm 48\%$ ). No grupo dos silicóticos, as alterações eram, ainda, mais acentuadas ( $CD4 = 22,3 \pm 5,7\%$ ;  $CD8 = 47,9 \pm 4,9\%$ ;  $CD4/CD8 = 0,8 \pm 0,12$ ); e, no sangue destes três grupos expostos à sílica, as variações destas subpopulações linfocitárias eram paralelas às dos seus LLBAs.

Nos 4 mineiros do Grupo O com ASC linfocitárias, estas subpopulações não diferiam, significativamente, das da média do grupo em que se integravam: assim, as suas relações CD4/CD8 eram de 1,16, 1,36, 1,37 e 1,39, sendo a média do Grupo 0, consoante já se sublinhou, de  $1,32 \pm 0,12$ .

Nesta série de mineiros do Grupo 0 (assim como nos do Grupo Z, como comparação), estudaram-se, ainda, no LLBA e no sangue, outros fenótipos linfocitários distribuídos pelos linfócitos CD4 e CD8. Assim, relativamente à avaliação de actividade citotóxica, determinaram-se as taxas de CD56 (actividade NK, sem restrição HLA) e CD28 (restrição HLA); quanto às capacidades linfocitárias auxiliadora e supressora, estudaram-se, em dupla marcação com o CD4, os fenótipos CD29 e CD45 R, e, com o CD8, o fenotipo 11b.

Não sendo viável a apresentação, nesta oportunidade, dos resultados obtidos, poderá apenas salientar-se, como síntese do estudo comparativo entre os Grupos 0 e Z: (a) a sugestão de uma maior actividade inicial NK (dirigida a macrófagos com sílica?) e de uma ulterior capacidade (citotóxica?) CD28; (b) uma pequena - mas significativa ( $p < 0,01$ ) no sangue - elevação de CD29 no Grupo 0 (intervenção inicial em memória/diferenciação B?); (c) quanto aos fenómenos supressores, predomínios: de 11b, significativo ( $p < 0,05$ ), no Grupo 0 (portanto inicial?); ulterior (?), no Grupo Z (também significativamente -  $p < 0,005$ ), de CD45R.

Acentue-se, ainda, a elevação dos valores da Interleucina-6 apenas nos LLBs do Grupo 0 ( $0,34 \pm 0,4$  vs  $0,14$  vs  $0,16$  fmol/ml no Grupo Z), sendo idênticos os seus valores no sangue, assim como os das Interleucinas-1, alfa e beta: reacção inflamatória predominante em fases relativamente precoces?

Parece, assim, poder deduzir-se que a reacção pulmonar à inalação de sílica será polifacetada, com intervenção celular relativamente precoce (em relação à instituição de alterações radiológicas e talvez funcionais), embora a sua expressão como ASCs (aliás, nos nossos casos, só de natureza linfocitária) seja relativamente modesta. Uma cuidadosa vigilância dos trabalhadores portadores de ASC parece, naturalmente, impor-se.

#### Alveolite Subclínica - Sílica -

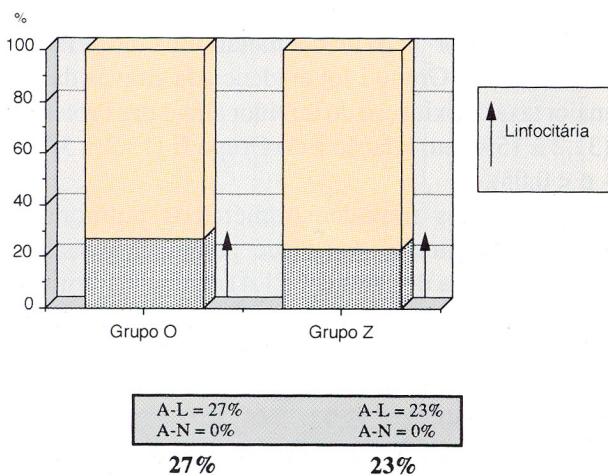


Figura 6 - Alveolite subclínica em mineiros expostos à inalação de sílica. Como na Figura 2.

telerradiografias torácicas suspeitas (Z) e 10 trabalhadores com silicose (p-m-n).<sup>12</sup>

No Grupo 0 (telerradiografias normais), detectaram-se 27% (4/15) de ASCs linfocitárias, com  $25 \pm 4,2\%$  como média das suas linfocitoses e com 32% como a percentagem mais elevada das linfocitoses dos seus LLBAs (Quadro I e Figura 6); no Grupo Z, encontraram-se 23% de ASC linfocitárias (3/13), com  $25,3 \pm 4,3\%$  como média das linfocitoses destes 3 casos e 30% como a percentagem mais elevada de linfócitos. Em nenhum dos dois grupos se puseram em evidência ASCs neutrofilicas.

De um modo geral, o estudo, no LLBA, das subpopulações linfocitárias CD4 e CD8 permitiu demonstrar, no Grupo 0, uma elevação, aliás significativa em relação ao normal ( $p < 0,05$ ), do fenotipo CD4 ( $43 \pm 3,4\%$ , vs  $37,9 \pm 9,2\%$ ) e um menor aumento das células CD8 ( $32,8 \pm 2,6\%$  vs  $29,9 \pm 5,1\%$ ), donde o valor normal da média das relações CD4/CD8 ( $1,32 \pm 0,12$  vs  $1,3 \pm 0,1$ ); no Grupo Z, já era

#### 4. SÍNTESE

A apresentação sectorial dos resultados e a sua discussão diferenciada aconselham, agora, apenas breves comentários de síntese.

Já se sublinhou a oportunidade da pesquisa de ASCs, nomeadamente em relação a uma tríplice questão: por quê, como e em quem detectar.

Julga-se, agora, apenas, de salientar, com fundamento nos estudos empreendidos: (a) o papel importante da LBA, cuja análise permitirá diferenciar as diversas modalidades celulares de ASC, com as implicações prognósticas oportunamente realçadas; (b) a utilidade da TAC-AR e dos estudos tomográficos na avaliação precoce de lesões parenquimatosas no território terminal do pulmão (aliás frequentemente indissociáveis de um contexto de compromisso alveolointerstitial), mau grado a ausência, por vezes, de paralelismo entre os dados da LBA e da TAC-AR; (c) as elevadas percentagens de ASC que se encontraram, na presente investigação, nas conectivopatias, em criadores de pombos precipitino-positivos e em indivíduos sob tratamento com Amiodarona; (d) a flagrante discrepância, a este respeito, entre trabalhadores presumivelmente expostos a maior inalação de fibras de asbesto (100% de ASCs e trabalhadores menos expostos; (e) a relativamente pequena taxa de ASCs em mineiros sujeitos à inalação de sílica (27%), aliás sobreponível às de mineiros assintomáticos mas já com telerradiografias suspeitas (tipo Z) de compromisso pneumoconiótico (23%); (f) as elevadas percentagens de ASCs neutrofilicas ( $\geq 42\%$ ) nas conectivopatias (Artrite Reumatoide e Síndromes de Sjogren) e também a sua detecção, embora em taxas menores ( $\geq 30\%$ ) nos indivíduos em tratamento com Amiodarona e nos columbófilos precipitino-positivos - a par da sua total ausência nos trabalhadores expostos à inalação de partículas minerais (asbesto, sílica); (g) a detecção de ASCs mistas (entre 14 e 60% dos casos) apenas em conectivopatias, em criadores de pombos precipitino-positivos e em indivíduos sob tratamento com Amiodarona a longo prazo; (h) o promissor papel, na detecção precoce de compromisso alveolointerstitial, do estudo da depuração do  $^{99m}\text{Tc}$  DTPA no PP; (i) a vantagem, quanto a um melhor conhecimento dos mecanismos patogénicos envolvidos - e até do significado das interrelações CD4 + / CD8 + -, em se alargar (como se fez) o âmbito dos fenótipos linfocitários em estudo, assim como em se pesquisar o papel dos mediadores inflamatório/imunológicos sugestivamente implicados.

Quando considerado necessária pela intensidade das ASCs ou pela evolução das situações, a evicção

dos agentes responsáveis e talvez uma modulação terapêutica (em estudo) serão aspectos a considerar no âmbito do prognóstico destes processos. Mas a sua diversidade etiológica, as características privativas da sua celularidade e também as incertezas quanto ao seu próprio significado biológico - em processos de origem inalatória (onde parece evidente a electividade do compromisso respiratório) ou sistémica (como compromisso pulmonar electivo), - sugerem a necessidade da difusão dos estudos sobre as ASCs, nomeadamente do tipo longitudinal.

Sendo irrecusável a realidade da ASC e das reacções que lhe são habitualmente inerentes no território alveolointerstitial, impõe-se, pois, a sua criteriosa definição, numa perspectiva patogénica e preclínica.

#### AGRADECIMENTOS

Aos Responsáveis, referenciados no texto, pelos Projectos de investigação neste âmbito e aos seus colaboradores nele envolvidos, assim como aos apoios recebidos no Serviço de Imagiologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra (Dr. Telo de Moraes e Dr<sup>a</sup> Luísa Teixeira), e nos de Imunologia (Prof. Santos Rosa, Dr<sup>a</sup> Maria Adelaide Lima, Dr<sup>a</sup> Maria de Fátima Garção), de Patologia Geral (Prof. Raúl de Azevedo-Bernarda, Dr. Luís Mesquita, Dr<sup>a</sup> Lina Carvalho) e Biofísica (Prof. Pedroso de Lima, Dr<sup>a</sup> Filomena Botelho) da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; também a todos os colaboradores do núcleo hospitalouniversitário de Pneumologia, directa ou indirectamente envolvidos nestes estudos; e à Dr<sup>a</sup> Mafalda Bento, pelo seu apoio de secretariado e dactilografia.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Agostini C, Semenzato G.: Immune response in the lung: basic principles - *Lung, Suppl.* 1990; 1001 - 1012.
2. Du Bois RM: Recent advances in the immunology of interstitial lung disease - *Clinic Experim Allergy.* 1991; 21:9 - 16.
3. Nugent KM, Peterson MW, Jolles H, Monick MM, Hunninghake GW: Correlation of chest roentgenograms with pulmonary function and bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease - *Chest.* 1989; 96: 1224 - 27.
4. Lambo D: Idiopathic interstitial fibrosis - *Lung, Suppl.* 1990; 993 - 997.
5. Baganha MF, Abreu F, Teixeira ML, Lima MAM, Rosa MAS, Marques MAT, Macedo M, Pêgo A, Moraes JCT, Robalo Cordeiro AJA: Subclinical alveolitis in asbestos exposed workers - *Europ. Resp. Rev, Suppl.* 1991; 7s.
6. Baganha MF, Abreu F, Macedo M, Marques MAT, Pêgo A, Teixeira ML, Lima MAM, Santos Rosa MA, Sousa A, Leite I, Ferreira JM, Chieira L, Moraes JCT, Robalo Cordeiro AJA:

- A alveolite subclínica da exposição ao asbesto - *Via Pneumol.* 1991; 1:27 - 38.
7. Calhoun WL, Christman JW, Ershler WB, Graham WGB, Davis GS: Raised immunoglobulin concentrations in bronchoalveolar lavage fluid of healthy granite workers - *Thorax.* 1986; 41:166 - 173.
  8. Freitas MS, Pêgo A, Robalo Cordeiro C, Morais ME, Sousa A, Morais J, Leite I, Alcobia R, Robalo Cordeiro AJA: Subclinical alveolitis in Amiodarone treated patients - *Eur Resp Rev, Suppl.* 1991; 11s.
  9. Freitas MS, Pêgo A, Robalo Cordeiro C, Morais ME, Morais J, Lima MAM, Sousa A, Macedo M, Teixeira AM, Nogueira LM, Leite I, Alcobia C, Robalo Cordeiro AJA: Reacção subclínica do pulmão profundo à Amiodarona - *Via Pneumol.* 1991; 1:19 - 25.
  10. Keller RH, Fink JN, Lyman S, Pederson G: Immunoregulation in hypersensitivity pneumonitis. I. Differences in T-cell and macrophage suppressor activity in symptomatic pigeon breeders - *Journ Clin Immunol.* 1982; 2:46 - 54.
  11. Leatherman JW, Michael AF, Kronenberg RS, Schwartz BS, Hoidal JR: Evaluation of cell-mediated immunity in the lung by monoclonal antibodies in hypersensitivity pneumonitis and asymptomatic pigeon breeders (abstracted) - *Ann Rev Resp Dis.* 127. 1983; Suppl.:62.
  12. Robalo Cordeiro AJA, Leite ACP, Lima MAM, Robalo Cordeiro C, Simão P, Abreu F, Mesquita L, Agnelo L, Santos Rosa MA: Pesquisa de alveolite subclínica em mineiros expostos à inalação da sílica - *Soc Port Pat Resp, abstracted.* 1991.
  13. Shemekel B, Wollmer P, Venge P, Linden M, Blo-Bulow B: Transfer of 99m TcDTPA and bronchoalveolar lavage findings in patients with asymptomatic extrinsic allergic alveolitis - *Thorax.* 1990; 45:525 - 529.
  14. Segorbe Luis A, Fava Abreu A, Robalo Cordeiro C, Todo Bom A, Loureiro C, Fernandes AM, Pereira MC, Franco A, Telo de Morais, Palmeiro A, Garção F, Paiva de Carvalho JH, Cardoso Oliveira L, Robalo Cordeiro AJA: Subclinical alveolitis in pigeon breeders - *Sarcoidosis*, 6, 1989; Suppl.: 61.
  15. Todo Bom A, Chieira C, Filipe C, Leite I, Teixeira L, Botelho F, Palmeiro A, Santos A, Andrade L, Morais T, Severo F, Robalo Cordeiro AJA: Alveolite subclínica na Artrite Reumatoide - *Via Pneumol.* 1991; 4:1 - 9.
  16. Wallace JM, Oishi JS, Barbers RG, Batra P, Aberle DR: Bronchoalveolar lavage cell and lymphocyte phenotype profiles in healthy asbestos-exposed shipyard workers - *Ann Rev Resp Dis.* 1989; 139: 33 - 38.
  17. Wallaert B: Subclinical Alveolitis in Immunologic Systemic Disorders: *Lung.* 1990; Suppl: 974 - 983.
  18. Dansin E, Remy J, Wallaert B, Tonnel AB: Interet de la tomodesitometrie thoracique en coupes fines au courts des connectivites et des granulomatoses extrathoraciques - *Rev Mal, Resp.* 1988; 6, Suppl.: 1, R16.
  19. Muller NL, Miller RR: Computed tomography of chronic diffuse infiltrative lung disease: *Ann Rev Resp Dis.* 1990; 142:1206 - 1215.
  20. Muller NL, Ostrow DN: High resolution computed tomography of chronic interstitial lung disease - *Clin in Chest Medicine.* 1991; 12:97 - 113.
  21. Dansin E, Wallaert B, Remy-Jardim M, Perez T, Hatron PY, Remy J, Tonnel AB: Etude de la tomodesitometrie thoracique de haute resolution et du lavage broncho-alveolaire - *Rev Mal, Resp.* 1991; 8:551 - 558.
  22. Perez PGT, Lassalle P, Duquesnoy B, Farre JM, Tonnel AB, Capton A: Increased TNF - secretion by alveolar macrophages from patients with rheumatoid arthritis - *Ann Rev Resp Dis.* 1991; 143:593 - 597.
  23. Bourke SJ, Banham SW, Mckillop JH, Boyd G: Clearance of 99m TcDTPA in pigeon fancier's hypersensitivity pneumonitis - *Ann Rev Resp Dis.* 1990; 142:1168 - 1171.
  24. Garcia JNG, Arhami N, Killan D, Garcia PL, Keogh BA: Bronchoalveolar lavage fluid evaluation in rheumatoid arthritis - *Ann Rev Resp Dis.* 1986; 133:450 - 545.
  25. Gilligan DM, O' Connor CM, Ward K, Moloney D, Bresnihan B, Fitzgerald MX: Bronchoalveolar lavage in patients with mild and severe rheumatoid lung disease - *Thorax.* 1990; 45:591 - 596.
  26. Popp W, Ritschka L, Scherak O, Braun O, Kolarz G, Rauscher H, Zwick H: Bronchoalveolar lavage in rheumatoid arthritis and secondary Sjogren's Syndrome - *Lung.* 1990; 168:221 - 231.
  27. Tishler M, Grief J, Fireman E, Yaron M, Topilsky M: Bronchoalveolar lavage: a sensitive tool for early diagnosis of pulmonary involvement in rheumatoid arthritis - *J Rheumatol.* 1986; 13:547 - 50.
  28. Wallaert B, Prin L, Hatron PY, Ramon P, Tonnel AB, Voisin C: Lymphocyte subpopulations in bronchoalveolar lavage in Sjogren's Syndrome - *Chest.* 1987; 92:1025 - 1031.
  29. Balbi B, Consulich E, Riso A, Sacco O, Balzano E, Rossi GA: The interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis: evidence for imbalance of helper T-lymphocyte subpopulations at sites of disease activity - *Bull Eur Physiopathol Resp.* 1987; 23: 241 - 247.
  30. Hatron PY, Wallert B, Gosset D, Tonnel AB, Gosselin B, Devulder B: Subclinical lung inflammation in primary Sjogren's Syndrome - *Arthritis Rheum.* 1987; 30:1226 - 31.
  31. Azevedo P, Mendes AC, Vasconcelos C, Teles de Araújo A, Freitas e Costa M: Alveolite nas conectivopatias com expressão pulmonar - *Actas de VII Congresso da Soc Port Pat Resp.* Lisboa, 1991; C82.
  32. Carmo MM, Branco JC, Matos AA, Tavares V, Silva IR: Parâmetros ventilatórios e pressões respiratórias em doentes com artrite reumatoide - *Actes da Reunião da Soc Port Pat. Resp.* 1989; 8.
  33. Ferreira L, Carvalheira Santos A, Almodovar T, Berta Marques, Barbara C, Figueirinhas J, Amaral-Marques R, Ramiro Avila: Envolvimento pulmonar na artrite reumatoide e esclerose sistémica progressiva - *Actas da Reunião da Soc Port Pat Resp.* Funchal, 1989; 30.
  34. Filipe C, Todo Bom A, Severo F, Leite I, Chieira C, Santos A, Morais T, Moura J, Reis C, Poro A: O envolvimento pulmonar na artrite reumatoide e Síndrome de Sjogren. Estudo prospectivo (Resultados preliminares) - *Rev Port Reumatol.* 1991; 17: 391 - 394.
  35. Severo FR, Filipe C, Chieira CMS, Morais JCT, Santos A, Todo Bom A, Andrade L, Franco A, Leite I, Palmeiro A, Robalo Cordeiro AJA: Subclinical alveolitis in rheumatoid arthritis and Sjogren's Syndrome - *Eur Rev Resp Suppl.* 1991; 19s.
  36. Torres da Costa J, Falcão M, Carbalhada F, Principe E, Azevedo M: Manifestações pulmonares em doente com lupus eritematoso disseminado - *Actas da Reunião da Soc Port Pat Resp.* Funchal, 1989; 31.
  37. Costabel U, Bross KJ, Matthys H: Augmentation of natural killer cells in the bronchoalveolar lavage fluid of hypersensitivity pneumonitis compared to pulmonary sarcoidosis (Abstract): *Ann Rev Resp Dis.* 1983; 127, Suppl.: 68.
  38. Costabel U, Bross KJ, Marxen J, Matthys H: T-lymphocitosis in bronchoalveolar lavage fluid of hypersensitivity pneumonitis - *Eur Resp J.* 1992; 5:5 - 7.
  39. Milburn HJ: Lymphocyte subsets in hypersensitivity pneumonitis - *Eur Resp J.* 1992; 5:5 - 7.
  40. Semenzato G, Trentin L, Zambello R, Agostini DC, Cipriani A, Marcer G: Different types of cytotoxic lymphocytes recovered from the lung of patients with hypersensitivity pneumonitis - *Ann Rev Resp Dis.* 1988; 137:70 - 74.

41. Semenzato G, Trentin L: Cellular immune response in the lung of hypersensitivity pneumonitis - *Eur Resp J*. 1990; 3:357 - 359.
42. Trentin L, Mignone N, Zambello R, Francia di Celli P, Aina F, Feruglio C, Bullian P, Masciarelli M, Agostini C, Cipriano A, Marcer G, Foa F, Semenzato G: Mechanisms accounting for lymphocitic alveolitis in hypersensitivity pneumonitis - *J Immunol*. 1990; 145:2147 - 2154.
43. Boyd G: Pulmonary function changes in Pigeon Francier's lung - *Respiratory Medicine*. 1990; 84:5 - 7.
44. Barquin N, Sansores R, Chapela R, Perez-Tamayo R, Selman M: Immunoregulatory abnormalities in patients with pigeon breeder's disease - *Lung*. 1990; 168:103 - 110.
45. Moore VL, Pederson GM, Hauser WC, Fink JM: A study of lung lavage materials in patients with hypersensitivity pneumonitis: in vitro response to mitogen in pigeon breeder's disease - *J. Allergy Clin Immunol*. 1990; 65:365 - 370.
46. Moritz ED, Smiejan JM, Keigh BA, Crystal RG: Nonfibrotic pigeon breeder's syndrome: a disorder characterized by a chronic suppressor T-cell alveolitis (abstracted) - *Clin Resp*. 1982; 30:435.
47. Segorbe Luis A: Estudo da repercussão respiratória em criadores de pombos - *Via Pneumol*. 1991; 4:129 - 145.
48. Israel-Biet D, Labrune S, Huchon GH: Drug-induced lung disease: 1990 review - *Eur Resp J*. 1991; 4:465 - 478.
49. Obermiller T, Lakshminarayan S: Drug-induced hypersensitivity reactions in the lung, *Immunol and Allergy Clinics of North America*. 1991; 11:577 - 594.
50. Martin II WJ, Rosenow EC: Amiodarone pulmonary toxicity recognition and pathogenesis (part 2) - *Chest (93/6)*. 1988; 1242 - 1248.
51. Kennedy JI, Myers JL, Plums VJ, Fulmer JCD: Amiodarone pulmonary toxicity. Clinic radiologic and pathologic correlations - *Arch Intern Med*. 1987; 147:50 - 56.
52. Bégin RO, Masse S, Cantin AM, Bisson G, Bergeron D: Nouvelles méthodes de détection précoce de la fibrose pulmonaire dans l'asbestose et la silicose - *Rev Mal Resp*. 1988; 5:417 - 428.
53. Bégin RO, Cantin S, Massé S: Recent advances in the pathogenesis and clinical assessment of mineral dust pneumoconioses: asbestosis, silicosis and coal pneumoconioses - *Eur Resp J*. 1989; 2:988 - 1001.
54. Schwartz DA: New developments in asbestos-induced pleural disease - *Chest*. 1991; 99:191 - 198.
55. Bégin RO, Cantin AM, Boileau RD, Bisson GUY: Spectrum of alveolitis in quartz-exposed human subjects - *Chest*. 1987; 92:1061 - 1067.
56. Bégin RO, Ostiguy G, Cantin A, Bergeron D: Lung function in silica-exposed workers. A relationship to disease severity assessed by CT scan - *Chest*. 1988; 94:539 - 545.
57. Delgado L, Lisboa C, Costa JT, Caminha J, Winck JC, Moura e Sá J, Fleming Torrinha JA: Bronchoalveolar T-cells populations and superoxide production in human silicosis - *Join Meeting SEP-SEPCR, Abstract*. 1990.
58. Fortin F, Wallaert B, Bart F, Fournier E, Lassalle Ph, Gosselin B, Laffite JJ, Voisin C: Intérêt du lavage bronchoalvéolaire dans le diagnostic des affections pulmonaires associées aux pneumoconioses - *Rev Mal Resp*. 1988; 6, Suppl.:1,R16.
59. Robalo Cordeiro AJA, Leite ACP, Santos Rosa MA, Lima MAM, Robalo Cordeiro C, Gaspar E, Pêgo A: A alveolite da silicose - *Via Pneumol*. 1988; 2:113 - 125.
60. Robalo Cordeiro AJA, Leite ACP, Santos Rosa, MA, Lima MAM, Gaspar E, Pêgo A, Robalo Cordeiro C, Azevedo-Bernarda R: Reação precoce pulmonar à agressão pela sílica - *Via Pneumol*. 1990; 1:35 - 52.
61. Robalo Cordeiro AJA, Leite ACP, Pêgo A, Lima MAM, Gaspar ME, Santos Rosa MA, Robalo Cordeiro C: Early lymphocitic involvement in the experimental lung injury by silica - *Eur Rev Resp Suppl*. 1991; 115.