

Destaques das Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*

Highlights of the Brazilian Thoracic Association
Guidelines for Interstitial Lung Diseases

Bruno Guedes Baldi, Carlos Alberto de Castro Pereira, Adalberto Sperb Rubin, Alfredo Nicodemos da Cruz Santana, André Nathan Costa, Carlos Roberto Ribeiro Carvalho, Eduardo Algranti, Eduardo Mello de Capitani, Eduardo Pamplona Bethlem, Ester Nei Aparecida Martins Coletta, Jaqueline Sonoe Ota Arakaki, José Antônio Baddini Martinez, Jozélio Freire de Carvalho, Leila John Marques Steidle, Marcelo Jorge Jacó Rocha, Mariana Silva Lima, Maria Raquel Soares, Marlova Luzzi Caramori, Miguel Abidon Aidé, Rimarcs Gomes Ferreira, Ronaldo Adib Kairalla, Rudolf Krawczenko Feitoza de Oliveira, Sérgio Jezler, Sílvia Carla Sousa Rodrigues, Suzana Pinheiro Pimenta

Resumo

As doenças pulmonares intersticiais (DPIs) são afecções heterogêneas, envolvendo um elevado número de condições, cuja abordagem ainda é um grande desafio para o pneumologista. As Diretrizes de DPIs da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, publicadas em 2012, foram estabelecidas com o intuito de fornecer aos pneumologistas brasileiros um instrumento que possa facilitar a abordagem dos pacientes com DPIs, padronizando-se os critérios utilizados para a definição diagnóstica das diferentes condições, além de orientar sobre o melhor tratamento nas diferentes situações. Esse artigo teve como objetivo descrever resumidamente os principais destaques dessas diretrizes.

Descritores: Doenças pulmonares intersticiais; Guias como assunto; Brasil.

Abstract

Interstitial lung diseases (ILDs) are heterogeneous disorders, involving a large number of conditions, the approach to which continues to pose an enormous challenge for pulmonologists. The 2012 Brazilian Thoracic Association ILD Guidelines were established in order to provide Brazilian pulmonologists with an instrument that can facilitate the management of patients with ILDs, standardizing the criteria used for the diagnosis of different conditions and offering guidance on the best treatment in various situations. The objective of this article was to briefly describe the highlights of those guidelines.

Keywords: Lung diseases, interstitial; Guidelines as topic; Brazil.

* Trabalho realizado na Comissão de Doenças Intersticiais, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Brasília, DF, Brasil. Endereço para correspondência: Bruno Guedes Baldi. Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, 5º andar, CEP 05403-900, São Paulo, SP, Brasil.

Tel. 55 11 2661-5695. Fax: 55 11 2661-5695. E-mail: bruno.guedes2@terra.com.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 4/5/2012. Aprovado, após revisão, em 11/6/2012.

Introdução

As doenças pulmonares intersticiais (DPIs) são afecções heterogêneas, consistindo num elevado número de condições, cuja abordagem ainda é um grande desafio para o pneumologista. Em função de semelhanças na apresentação, também estão incluídas nesse grupo diversas formas de bronquiolite, doenças de preenchimento alveolar e vasculites pulmonares.

O diagnóstico das DPIs frequentemente é tardio, muitas vezes por desconhecimento do profissional e por carência de recursos locais. As DPIs apresentam prognóstico e tratamento variáveis, e, além disso, algumas condições desse grupo não apresentam uma opção terapêutica farmacológica que modifique a evolução. Um dos principais fatores que limita a abordagem das DPIs é o escasso número de serviços nacionais com estrutura multidisciplinar para isso, uma vez que é fundamental a participação de pneumologistas, radiologistas e patologistas especializados na avaliação dos pacientes com DPIs. Nesse contexto, foram estabelecidas as Diretrizes Brasileiras de DPIs da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), com o intuito de fornecer aos pneumologistas brasileiros um instrumento que possa facilitar a abordagem dos pacientes com DPIs, padronizando-se os critérios utilizados para a definição diagnóstica das diferentes patologias, além de orientar sobre o melhor tratamento nas diferentes situações.

O objetivo do presente artigo foi descrever resumidamente os principais destaques das Diretrizes Brasileiras de DPIs da SBPT, publicadas em 2012.

Métodos

Um grupo de especialistas nacionais, com reconhecida experiência na abordagem das DPIs, foi reunido para a elaboração dessas diretrizes. Realizou-se uma revisão a partir de uma pesquisa atualizada dos principais artigos relacionados ao tema nas bases de dados Medline, SciELO e LILACS, enfatizando-se a busca pela melhor evidência disponível, associada à opinião do grupo de consultores especializados. Após a entrega de todo o material, houve uma revisão final com todos os autores.

Os principais destaques das diretrizes em questão estão divididos nos tópicos abaixo.

Classificação das doenças pulmonares intersticiais

Uma classificação para as DPIs foi estabelecida para agrupar as doenças de acordo com critérios clínicos, radiológicos e histológicos; facilitar a comunicação entre os profissionais; facilitar a realização de registros epidemiológicos e de ensaios clínicos; e, principalmente, aperfeiçoar a abordagem dos pacientes. Na classificação descrita (Figura 1), alguns pontos merecem destaque: a inclusão das doenças tabaco-relacionadas, incluindo a fibrose associada ao tabaco e a fibrose associada ao enfisema⁽¹⁻³⁾; o acréscimo da pneumonia intersticial bronquiocêntrica entre as pneumonias intersticiais idiopáticas^(4,5); e a criação do grupo das doenças linfoides, caracterizadas por proliferação linfocitária.⁽⁶⁾

Abordagem diagnóstica não invasiva

Em relação à abordagem diagnóstica não invasiva das DPIs, além da avaliação clínica e ocupacional detalhada, alguns exames foram salientados, como radiografia de tórax, TC de tórax, testes de função pulmonar e testes de exercício, cujos principais destaques estão resumidos a seguir.

Na radiografia de tórax, que pode ser normal na DPI, ressaltou-se que devem ser avaliados os volumes pulmonares, o padrão e a distribuição da doença, além de achados extrapulmonares. Além disso, é fundamental rever todas as radiografias prévias para avaliar a progressão ou a estabilidade da doença.⁽⁷⁾ A TCAR, que deve ser realizada em inspiração e em expiração, foi descrita como fundamental no diagnóstico diferencial das DPIs, podendo muitas vezes, quando associada ao quadro clínico e funcional, ser conclusiva para o diagnóstico. Os principais padrões relacionados às DPIs identificados na TCAR são os padrões septal, reticular, cístico, nodular, em vidro fosco e de consolidação.⁽⁸⁻¹⁰⁾

As principais alterações funcionais observadas nas DPIs foram descritas. O padrão classicamente associado às DPIs é o restritivo, com redução da DLCO, que é o teste mais sensível e muitas vezes o primeiro a se modificar nas DPIs. Reduções da SpO₂ podem ser observadas ao repouso e ao exercício.⁽¹¹⁻¹³⁾ Testes de exercício cardiopulmonar e testes de caminhada de seis minutos são os principais métodos para a avaliação dos pacientes com DPI durante o esforço, observando-se que a

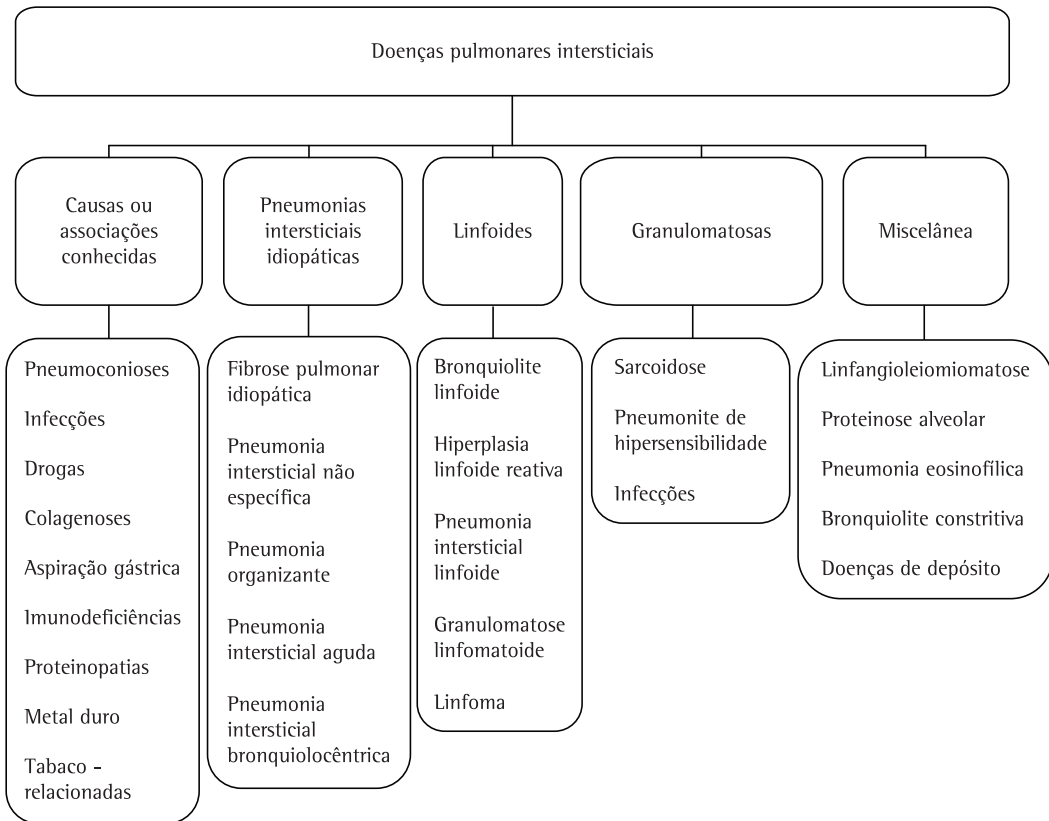


Figura 1 – Classificação das doenças pulmonares intersticiais utilizada nas Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.

limitação ao exercício tem origem multifatorial (fatores ventilatórios, cardiovasculares e periféricos). A avaliação funcional em repouso e ao esforço em pacientes com DPI tem como principais aplicações detectar precocemente a limitação, facilitar o diagnóstico diferencial, determinar a gravidade e a resposta ao tratamento e estabelecer o prognóstico.^(12,13)

Outros exames podem ser realizados de acordo com a suspeita clínica.

Abordagem diagnóstica invasiva

Os principais exames invasivos destacados foram LBA, biópsia transbrônquica (BTB) e biópsia cirúrgica. As diretrizes reforçaram que é fundamental a correlação dos achados dos métodos invasivos com dados clínicos, radiológicos e de outros exames complementares, idealmente envolvendo uma discussão multidisciplinar, principalmente com pneumologistas, radiologistas e patologistas.

Alguns aspectos relacionados a LBA na avaliação de pacientes com DPI foram valorizados, como o aspecto do líquido, o padrão celular, a presença de células neoplásicas e a pesquisa de agentes infecciosos e de efeitos citopáticos. A realização de LBA é mais importante e com maior probabilidade de auxiliar no diagnóstico em doenças que cursam com padrão em vidro fosco, consolidações e nódulos na TCAR, como na sarcoidose, pneumonite de hipersensibilidade (PH), proteinose alveolar pulmonar (PAP), hemorragia alveolar, doenças difusas agudas, doenças pulmonares eosinofílicas e infecções.^(14,15)

Nas seções relacionadas a biópsias, salientou-se que a decisão por realizar BTB ou biópsia cirúrgica em pacientes com DPI deve levar em conta a avaliação clínica, incluindo a idade, a história ocupacional e o estado funcional do paciente, assim como a localização e o padrão tomográfico das lesões. A BTB apresenta maior rendimento nas mesmas situações descritas para LBA,

especialmente quando houver envolvimento de estruturas bronquiolares e peribronquiolares.^(16,17)

As biópsias cirúrgicas podem ser obtidas por toracotomia limitada convencional (biópsia pulmonar aberta) ou por toracoscopia vídeoassistida, com rendimentos semelhantes nas DPIs.⁽¹⁸⁾ É fundamental a escolha do local da biópsia, que deve ser guiada pela TCAR, evitando-se áreas de faveolamento.⁽¹⁹⁾ Pulmão “terminal”, disfunção pulmonar acentuada, hipertensão pulmonar (relativa) e alto risco cardiovascular são contra-indicações ao procedimento.⁽²⁰⁾ A biópsia cirúrgica não deve ser realizada quando houver quadro clínico-radiológico típico, se o diagnóstico for definido por LBA ou BTB, ou na presença de doença fibrosante estável e com mínimas repercussões.

Fibrose pulmonar idiopática

Baseado principalmente nas diretrizes internacionais publicadas recentemente, foram apresentados os critérios para o diagnóstico da fibrose pulmonar idiopática (FPI), com maior valorização da TCAR, dispensando-se a realização de biópsia cirúrgica se houver o padrão tomográfico definitivo de pneumonia intersticial usual (PIU). Quando a biópsia for realizada, recomendou-se a realização de discussão multidisciplinar especializada (pneumologistas, radiologistas e patologistas) na abordagem diagnóstica.⁽²¹⁾

Diversos estudos terapêuticos foram revistos, a grande maioria com resultados frustrantes. Até o momento, não existe tratamento farmacológico que comprovadamente modifique a evolução da FPI. O tratamento se resume à realização de cuidados paliativos, à abordagem de comorbidades, ao encaminhamento precoce para o transplante de pulmão e à inclusão em ensaios randomizados com novas medicações. Perspectivas favoráveis com algumas drogas foram demonstradas, como a pirfenidona, os inibidores de tirosinoquinases e a N-acetilcisteína, mas ainda são aguardados resultados de estudos em andamento.⁽²¹⁻²⁴⁾

Pneumonia intersticial não específica

Alguns pontos foram enfatizados referentes à pneumonia intersticial não específica (PINE): a apresentação da PINE em duas formas (fibrótica e celular), de acordo com o predomínio de fibrose ou inflamação; a necessidade de se pesquisar

exaustivamente a presença de alguma doença de base, especialmente doenças do tecido conjuntivo (DTC), PH e exposição a drogas; e a melhor resposta a corticosteroide e imunossupressor comparativamente à PIU.⁽²⁵⁻²⁷⁾

Pneumonia em organização

Além da definição de pneumonia em organização (PO), as principais formas da doença – primária (PO criptogênica) e secundária, com suas principais causas – e os padrões radiológicos mais importantes (consolidações, massa/nódulo e opacidades reticulares) foram apresentados.⁽²⁸⁻³⁰⁾

Adicionalmente, as opções mais utilizadas para o diagnóstico foram descritas, e ressaltou-se ainda a resposta favorável a corticosteroides na maioria dos casos, apesar da possibilidade de recidiva.^(28,31)

Sarcoidose

O conceito da doença foi caracterizado, devendo-se descartar a presença de etiologia para a inflamação granulomatosa tecidual. Os critérios para o diagnóstico da doença também foram apresentados, combinando-se aspectos clínicos, radiológicos e/ou histológicos, nem sempre com a necessidade de confirmação tecidual.⁽³²⁾

Reforçou-se a BTB como o principal método para o diagnóstico da sarcoidose pulmonar, apresentando-se ainda a aspiração de linfonodo por agulha fina guiada por ultrassom endoscópico transesofágico ou por ultrassom endobrônquico como exames promissores.^(33,34)

Avaliação oftalmológica e cardíaca, teste de função pulmonar, radiografia de tórax, TCAR, hemograma, bioquímica sérica, avaliação do metabolismo do cálcio, PPD e urina I foram descritos como procedimentos necessários em todo paciente com diagnóstico recente de sarcoidose.

Em relação ao tratamento, foi lembrado que pode ocorrer remissão espontânea da doença, e as seguintes situações foram apresentadas como indicativas de tratamento: pacientes sintomáticos; quando houver comprometimento sistêmico relevante (neurológico, miocárdico ou presença de hipercalcemia); ou comprometimento pulmonar com disfunção significativa ou progressão da doença após um período de observação. Adicionalmente, ressaltou-se o uso de corticosteroides como medicação de escolha na maioria dos pacientes, podendo-se considerar

a utilização de drogas não esteroides, como metotrexato (segunda escolha), azatioprina, leflunomida, antagonistas do TNF- α e antimaláricos em algumas situações, por exemplo, quando houver falha ou efeitos adversos significativos associados aos esteroides.^(32,35)

PH

As exposições mais frequentemente relacionadas à PH foram descritas.⁽³⁶⁾ Definiram-se ainda os critérios para o diagnóstico da doença, valorizando-se os padrões tomográficos sugestivos e a possibilidade de confirmação a partir de características de LBA e BTB.⁽³⁷⁾

O principal aspecto apresentado em relação ao tratamento é a necessidade de afastamento da exposição, podendo-se associar corticosteroides, que determinam uma melhor resposta principalmente nas fases aguda e subaguda.⁽³⁷⁾

DTC

As principais DTC descritas como com maior prevalência nas DPIs foram a esclerose sistêmica progressiva, polimiosite/dermatomiosite, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren e doença mista do tecido conjuntivo. Os padrões apresentados como predominantes foram de PINE e PIU, e, como menos frequentes, PO, bronquiolites e pneumonia intersticial linfocitária.^(38,39) Foi salientada ainda a necessidade de se estar atento à presença de envolvimento extrapulmonar, que eventualmente pode se associar ao aparecimento de complicações pulmonares, como o acometimento da musculatura respiratória e alterações esofágicas.

Na avaliação inicial de rotina e no acompanhamento de portadores de DTC com envolvimento pulmonar, recomendou-se a realização de TCAR e prova de função pulmonar completa, com medida da DLCO, e avaliação da força dos músculos respiratórios, na presença de doença com potencial envolvimento muscular.⁽⁴⁰⁾

Em relação ao tratamento, deve sempre ser considerada a possibilidade de observação periódica, sem a instituição de qualquer droga, e eventualmente de encaminhamento para o transplante pulmonar em casos avançados. Quando houver necessidade de tratamento, os principais destaques relacionados às opções de escolha iniciais foram os seguintes: na esclerose sistêmica progressiva, combinação de ciclofosfamida e

prednisona em doses baixas; na polimiosite/dermatomiosite, corticosteroide com ou sem associação de imunossupressor.^(41,42)

Doenças tabaco-relacionadas

As principais DPIs relacionadas ao tabagismo foram apresentadas, incluindo bronquiolite respiratória com DPI, pneumonia intersticial descamativa, histiocitose pulmonar de células de Langerhans, FPI, a combinação de fibrose pulmonar com enfisema e a recentemente descrita fibrose pulmonar tabaco-relacionada, que muitas vezes podem se combinar em um mesmo paciente.^(1,3)

Essas doenças possuem apresentação clínica, funcional, radiológica e histológica variadas, além de prognóstico diferenciado. O principal aspecto destacado em relação ao tratamento é a cessação do tabagismo, que pode ser suficiente para a melhora do quadro.^(1,43)

Linfangioleiomiomatose

Na seção referente à linfangioleiomiomatose, destacaram-se os critérios para se estabelecer o diagnóstico da doença, enfatizando o fato de não haver necessidade de biópsia em todos os casos.⁽⁴⁴⁾ Citou-se ainda a importância da dosagem sérica do VEGF-D como critério diagnóstico, apesar de não amplamente disponível, desde que associado ao padrão tomográfico característico.⁽⁴⁵⁾

Destacou-se ainda que o bloqueio hormonal (com progesterona ou análogos de hormônio liberador de gonadotrofina) pode ser realizado em casos graves e/ou progressivos.^(44,46) Adicionalmente, algumas perspectivas favoráveis para o tratamento da linfangioleiomiomatose foram demonstradas, como o uso de doxiciclina (inibidor de metaloproteinase) e, principalmente, de sirolimo (inibidor de *mamalian target of rapamycin*). Entretanto, ainda há a necessidade da realização de ensaios clínicos para que seja estabelecido o real papel dessas medicações no tratamento da doença.^(47,48)

PAP

Em relação à PAP, as principais formas da doença – autoimune (mais frequente), secundária e genética – foram descritas, além de terem sido enfatizados os critérios para a confirmação do diagnóstico da doença, como o padrão tomográfico característico (pavimentação em

mosaico) associado aos achados de LBA e BTB, raramente com necessidade de biópsia cirúrgica.^(49,50)

Na abordagem terapêutica da PAP, os principais pontos destacados foram a lavagem pulmonar total (tratamento padrão até o momento) e, como perspectiva futura favorável, a utilização de GM-CSF, por via subcutânea ou inalatória.⁽⁵¹⁻⁵³⁾

Doenças difusas agudas

As principais causas de infiltrado pulmonar difuso agudo incluem infecções, toxicidade pulmonar por drogas, pneumonia intersticial aguda, pneumonia intersticial aguda associada à DTC, pneumonia eosinofílica aguda, PO criptogênica, PH e hemorragia alveolar difusa.⁽⁵⁴⁾

Os exames complementares descritos com maior importância na avaliação de pacientes com infiltrado pulmonar difuso agudo foram TCAR, broncoscopia com LBA (com avaliação citológica e microbiológica), BTB e biópsia cirúrgica.⁽⁵⁵⁾

A exacerbação aguda de DPI, classicamente associada à FPI, foi definida pelos seguintes critérios: diagnóstico prévio ou concorrente de FPI; piora ou desenvolvimento de dispneia sem causa aparente; TCAR com padrão PIU e áreas novas de vidro fosco e/ou consolidação; queda da oxigenação; e exclusão de infecções e de outros diagnósticos. O melhor tratamento da exacerbação aguda ainda não está definido, mas sugeriu-se o uso de corticosteroides em doses moderadas ou em pulsoterapia, podendo-se considerar a associação de ciclofosfamida.^(56,57)

Hipertensão pulmonar

Em relação à hipertensão pulmonar associada às DPIs, ressaltou-se que podem ser usadas fórmulas matemáticas para predizer sua presença, uma vez que o ecocardiograma tem limitações importantes para identificar hipertensão pulmonar nesse grupo de doenças, com elevado número de testes falso-positivos e falso-negativos. Entretanto, o método diagnóstico de escolha ainda é o cateterismo cardíaco direito.^(58,59)

Adicionalmente, as diretrizes reforçaram que não existe até o momento a indicação para a utilização de drogas que atuam na circulação pulmonar com ação antiproliferativa e vasodilatadora para o tratamento da hipertensão pulmonar associada às DPIs.

Transplante pulmonar

Na seção sobre transplante pulmonar, as principais condições que indicam o encaminhamento dos pacientes com DPI para a avaliação para transplante foram apresentadas, além das contraindicações para o procedimento. Adicionalmente, foi citada a necessidade de encaminhamento precoce dos pacientes para centros de transplante pulmonar, especialmente aqueles que apresentam pneumonias intersticiais idiopáticas, uma vez que o transplante é uma das poucas modalidades terapêuticas com impacto na sobrevida.^(60,61)

Referências

1. Vassallo R, Ryu JH. Tobacco smoke-related diffuse lung diseases. *Semin Respir Crit Care Med.* 2008;29(6):643-50. PMID:19221962. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0028-1101274>
2. Washko GR, Hunninghake GM, Fernandez IE, Nishino M, Okajima Y, Yamashiro T, et al. Lung volumes and emphysema in smokers with interstitial lung abnormalities. *N Engl J Med.* 2011;364(10):897-906. PMID:21388308 PMID:3074462. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1007285>
3. Katzenstein AL, Mukhopadhyay S, Zanardi C, Dexter E. Clinically occult interstitial fibrosis in smokers: classification and significance of a surprisingly common finding in lobectomy specimens. *Hum Pathol.* 2010;41(3):316-25. PMID:20004953. <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2009.09.003>
4. de Carvalho ME, Kairalla RA, Capelozzi VL, Deheinzelin D, do Nascimento Saldiva PH, de Carvalho CR. Centrilobular fibrosis: a novel histological pattern of idiopathic interstitial pneumonia. *Pathol Res Pract.* 2002;198(9):577-83. <http://dx.doi.org/10.1078/0344-0338-00305>
5. Yousem SA, Dacic S. Idiopathic bronchiolocentric interstitial pneumonia. *Mod Pathol.* 2002;15(11):1148-53. PMID:12429793. <http://dx.doi.org/10.1097/01.MP.0000037309.04985.B4>
6. Nicholson AG. Lymphocytic interstitial pneumonia and other lymphoproliferative disorders in the lung. *Semin Respir Crit Care Med.* 2001;22(4):409-22. PMID:16088689. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2001-17384>
7. Raghu G, Brown KK. Interstitial lung disease: clinical evaluation and keys to an accurate diagnosis. *Clin Chest Med.* 2004;25(3):409-19. PMID:15331183. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2004.05.007>
8. Schaefer-Prokop C, Prokop M, Fleischmann D, Herold C. High-resolution CT of diffuse interstitial lung disease: key findings in common disorders. *Eur Radiol.* 2001;11(3):373-9. PMID:11288840. <http://dx.doi.org/10.1007/s003300000648>
9. Grenier P, Chevret S, Beigelman C, Brauner MW, Chastang C, Valeyre D. Chronic diffuse infiltrative lung disease: determination of the diagnostic value of clinical data, chest radiography, and CT and Bayesian analysis. *Radiology.* 1994;191(2):383-9. PMID:8153310.
10. Silva CI, Marchiori E, Souza Júnior AS, Müller NL; Comissão de Imagem da Sociedade Brasileira de Pneumologia

- e Tisiologia. Illustrated Brazilian consensus of terms and fundamental patterns in chest CT scans. *J Bras Pneumol.* 2010;36(1):99-123. PMID:20209314. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132010000100016>
11. Chetta A, Marangio E, Olivieri D. Pulmonary function testing in interstitial lung diseases. *Respiration.* 2004;71(3):209-13. PMID:15133338. <http://dx.doi.org/10.1159/000077416>
 12. Lama VN, Martinez FJ. Resting and exercise physiology in interstitial lung diseases. *Clin Chest Med.* 2004;25(3):435-53, v. PMID:15331185. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2004.05.005>
 13. Alhamad EH, Lynch 3rd JP, Martinez FJ. Pulmonary function tests in interstitial lung disease: what role do they have? *Clin Chest Med.* 2001;22(4):715-50, ix. [http://dx.doi.org/10.1016/S0272-5231\(05\)70062-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0272-5231(05)70062-9)
 14. Wells AU. The clinical utility of bronchoalveolar lavage in diffuse parenchymal lung disease. *Eur Respir Rev.* 2010;19(117):237-41. PMID:20956199. <http://dx.doi.org/10.1183/09059180.00005510>
 15. Meyer KC, Raghu G. Bronchoalveolar lavage for the evaluation of interstitial lung disease: is it clinically useful? *Eur Respir J.* 2011;38(4):761-9. PMID:21540304. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00069509>
 16. Cazzato S, Zompatori M, Burzi M, Baruzzi G, Falcone F, Poletti V. Bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy in alveolar and/or ground-glass opacification. *Monaldi Arch Chest Dis.* 1999;54(2):115-9. PMID:10394823.
 17. Leslie KO, Gruden JF, Parish JM, Scholand MB. Transbronchial biopsy interpretation in the patient with diffuse parenchymal lung disease. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131(3):407-23. PMID:17516743.
 18. Miller JD, Urschel JD, Cox G, Olak J, Young JE, Kay JM, et al. A randomized, controlled trial comparing thoracoscopy and limited thoracotomy for lung biopsy in interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg.* 2000;70(5):1647-50. [http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975\(00\)01913-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975(00)01913-5)
 19. Sigurdsson MI, Isaksson HJ, Gudmundsson G, Gudbjartsson T. Diagnostic surgical lung biopsies for suspected interstitial lung diseases: a retrospective study. *Ann Thorac Surg.* 2009;88(1):227-32. PMID:19559230. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2009.04.002>
 20. Lettieri CJ, Veerappan GR, Helman DL, Mulligan CR, Shorr AF. Outcomes and safety of surgical lung biopsy for interstitial lung disease. *Chest.* 2005;127(5):1600-5. PMID:15888834. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.127.5.1600>
 21. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An Official ATS/ERJ/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(6):788-824. PMID:21471066. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.2009-040GL>
 22. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet.* 2011;377(9779):1760-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60405-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60405-4)
 23. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2011;365(12):1079-87. PMID:21992121. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1103690>
 24. Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Dekhuijzen R, Jansen HM, et al; IFIGENIA Study Group. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2005;353(21):2229-42. PMID:16306520. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa042976>
 25. Maher TM. Understanding nonspecific interstitial pneumonia: the need for a diagnostic gold standard. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(3):255-6; author reply 256. PMID:19158329.
 26. Fischer A, West SG, Swigris JJ, Brown KK, du Bois RM. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a call for clarification. *Chest.* 2010;138(2):251-6. PMID:20682528. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-0194>
 27. Corte TJ, Ellis R, Renzoni EA, Hansell DM, Nicholson AG, du Bois RM, et al. Use of intravenous cyclophosphamide in known or suspected, advanced non-specific interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2009;26(2):132-8. PMID:20560293.
 28. Cordier JF. Cryptogenic organising pneumonia. *Eur Respir J.* 2006;28(2):422-46. PMID:16880372. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.06.00013505>
 29. Polverosi R, Maffessanti M, Dalpiaz G. Organizing pneumonia: typical and atypical HRCT patterns. *Radiol Med.* 2006;111(2):202-12. PMID:16671378. <http://dx.doi.org/10.1007/s11547-006-0021-8>
 30. Fortuna FP, Perin C, Bortoli J, Geyer GR, Porto NS, Rubin AS. O espectro clínico e radiológico da pneumonia em organização: análise retrospectiva de 38 casos. *J Bras Pneumol.* 2002;28(6):317-23. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-35862002000600004>
 31. Schlesinger C, Koss MN. The organizing pneumonias: a critical review of current concepts and treatment. *Treat Respir Med.* 2006;5(3):193-206. PMID:16696589. <http://dx.doi.org/10.2165/00151829-200605030-00005>
 32. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(2):736-55. PMID:10430755.
 33. Annema JT, Veselić M, Rabe KF. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for the diagnosis of sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2005;25(3):405-9. PMID:15738281. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00098404>
 34. Garwood S, Judson MA, Silvestri G, Hoda R, Fraig M, Doelken P. Endobronchial ultrasound for the diagnosis of pulmonary sarcoidosis. *Chest.* 2007;132(4):1298-304. PMID:17890467. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.07-0998>
 35. Baughman RP, Costabel U, du Bois RM. Treatment of sarcoidosis. *Clin Chest Med.* 2008;29(3):533-48, ix-x. PMID:18539243. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2008.03.012>
 36. Selman M, Chapela R, Raghu G. Hypersensitivity pneumonitis: clinical manifestations, pathogenesis, diagnosis, and therapeutic strategies. *Semin Respir Med.* 1993;14:353-64. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-1006335>
 37. Lima MS, Coletta EN, Ferreira RG, Jasinowodolinski D, Arakaki JS, Rodrigues SC, et al. Subacute and chronic hypersensitivity pneumonitis: histopathological patterns and survival. *Respir Med.* 2009;103(4):508-15. PMID:19179061. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2008.12.016>
 38. Antoniou KM, Margaritopoulos G, Economidou F, Siafakas NM. Pivotal clinical dilemmas in collagen vascular diseases associated with interstitial lung involvement. *Eur Respir*

- J. 2009;33(4):882-96. PMID:19336591. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00152607>
39. Nicholson AG, Colby TV, Wells AU. Histopathological approach to patterns of interstitial pneumonia in patient with connective tissue disorders. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2002;19(1):10-7. PMID:12002379.
40. Wells AU. Pulmonary function tests in connective tissue disease. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28(4):379-88. PMID:17764056. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-985610>
41. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Roth MD, Furst DE, Silver RM, et al. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(10):1026-34. PMID:17717203 PMCID:2078679. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200702-326OC>
42. Labirua A, Lundberg IE. Interstitial lung disease and idiopathic inflammatory myopathies: progress and pitfalls. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22(6):633-8. PMID:20827201. <http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0b013e32833f1970>
43. Patel RR, Ryu JH, Vassallo R. Cigarette smoking and diffuse lung disease. *Drugs.* 2008;68(11):1511-27. PMID:18627208. <http://dx.doi.org/10.2165/00003495-200868110-00004>
44. Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, Cottin V, Costabel U, Harari S, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J.* 2010;35(1):14-26. PMID:20044458. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00076209>
45. Young LR, Vandyke R, Gulleman PM, Inoue Y, Brown KK, Schmidt LS, et al. Serum vascular endothelial growth factor-D prospectively distinguishes lymphangioleiomyomatosis from other diseases. *Chest.* 2010;138(3):674-81. PMID:20382711 PMCID:2940071. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-0573>
46. Baldi BG, Medeiros Junior P, Pimenta SP, Lopes RI, Kairalla RA, Carvalho CR. Evolution of pulmonary function after treatment with goserelin in patients with lymphangioleiomyomatosis. *J Bras Pneumol.* 2011;37(3):375-9. PMID:21755194. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132011000300015>
47. Pimenta SP, Baldi BG, Acencio MM, Kairalla RA, Carvalho CR. Doxycycline use in patients with lymphangioleiomyomatosis: safety and efficacy in metalloproteinase blockade. *J Bras Pneumol.* 2011;37(4):424-30. PMID:21881731. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132011000400003>
48. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med.* 2011;364(17):1595-606. PMID:21410393 PMCID:3118601. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1100391>
49. Borie R, Danel C, Debray MP, Taille C, Dombret MC, Aubier M, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir Rev.* 2011;20(120):98-107. PMID:21632797. <http://dx.doi.org/10.1183/09059180.00001311>
50. Huizar I, Kavuru MS. Alveolar proteinosis syndrome: pathogenesis, diagnosis, and management. *Curr Opin Pulm Med.* 2009;15(5):491-8. PMID:19561506. <http://dx.doi.org/10.1097/MCP.0b013e32832ea51c>
51. Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(2):215-35. PMID:12119235. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.2109105>
52. Venkateshiah SB, Yan TD, Bonfield TL, Thomassen MJ, Meziane M, Czich C, et al. An open-label trial of granulocyte macrophage colony stimulating factor therapy for moderate symptomatic pulmonary alveolar proteinosis. *Chest.* 2006;130(1):227-37. PMID:16840407. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.130.1.227>
53. Tazawa R, Trapnell BC, Inoue Y, Arai T, Takada T, Nasuhara Y, et al. Inhaled granulocyte/macrophage-colony stimulating factor as therapy for pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(12):1345-54. PMID:20167854 PMCID:2894410. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200906-0978OC>
54. Tomiyama N, Müller NL, Johkoh T, Honda O, Mihara N, Kozuka T, et al. Acute parenchymal lung disease in immunocompetent patients: diagnostic accuracy of high-resolution CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;174(6):1745-50. PMID:10845517.
55. Bulpa PA, Dive AM, Mertens L, Delos MA, Jamart J, Evrard PA, et al. Combined bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy: safety and yield in ventilated patients. *Eur Respir J.* 2003;21(3):489-94. PMID:12662007. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.03.00298303>
56. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, Brown KK, Kaner RJ, King TE Jr, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(7):636-43. PMID:17585107 PMCID:2094133. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200703-463PP>
57. Song JW, Hong SB, Lim CM, Koh Y, Kim DS. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J.* 2011;37(2):356-63. PMID:20595144. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00159709>
58. Zisman DA, Karlamangla AS, Kawut SM, Shlobin OA, Saggarr R, Ross DJ, et al. Validation of a method to screen for pulmonary hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2008;133(3):640-5. PMID:18198245 PMCID:2655111. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.07-2488>
59. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, Sutton MS, Zisman DA, Blumenthal NP, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(5):735-40. PMID:12480614. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200210-1130OC>
60. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update—a consensus report from the pulmonary scientific council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25(7):745-55. PMID:16818116. <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2006.03.011>
61. Kreider M, Kotloff RM. Selection of candidates for lung transplantation. *Proc Am Thorac Soc.* 2009;6(1):20-7. PMID:19131527. <http://dx.doi.org/10.1513/pats.200808-097GO>

Sobre os autores

Bruno Guedes Baldi

Médico Assistente, Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Carlos Alberto de Castro Pereira

Coordenador, Curso de Pós-Graduação de Doenças Pulmonares Intersticiais, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Adalberto Sperb Rubin

Professor Adjunto de Pneumologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre; Coordenador, Ambulatório de Doenças Intersticiais, Santa Casa de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

Alfredo Nicodemos da Cruz Santana

Médico Assistente Doutor e Supervisor da Residência Médica, Serviço de Doenças Torácicas, Hospital Regional da Asa Norte, SES, Brasília (DF) Brasil.

André Nathan Costa

Médico Colaborador, Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Carlos Roberto Ribeiro Carvalho

Professor Associado Livre-Docente e Diretor, Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Eduardo Algranti

Chefe, Serviço de Medicina, Fundação Jorge Duprat Figueiredo de Segurança e Medicina do Trabalho – FUNDACENTRO – São Paulo (SP) Brasil.

Eduardo Mello de Capitani

Professor Associado, Disciplina de Pneumologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP) Brasil.

Eduardo Pamplona Bethlem

Professor Associado de Pneumologia, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Ester Nei Aparecida Martins Coletta

Professora Adjunta, Departamento de Patologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo; Patologista, Serviço de Anatomia Patológica, Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Jaquelina Sonoe Ota Arakaki

Médica Assistente, Disciplina de Pneumologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

José Antônio Baddini Martinez

Professor Associado, Departamento de Clínica Médica; Coordenador, Divisão de Pneumologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.

Jozélio Freire de Carvalho

Professor Colaborador, Serviço de Reumatologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Leila John Marques Steidle

Professora Adjunta, Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal de Santa Catarina; Coordenadora da Residência Médica em Pneumologia, Hospital Universitário, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.

Marcelo Jorge Jacó Rocha

Médico Responsável, Ambulatório de Doenças Intersticiais, Hospital de Messejana, Fortaleza (CE) Brasil.

Mariana Silva Lima

Médica Responsável, Ambulatório de Doenças Intersticiais, Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Maria Raquel Soares

Médica Pneumologista, Ambulatório de Doenças Intersticiais, Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Marlova Luzzi Caramori

Médica Colaboradora, Grupo de Transplante Pulmonar, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Miguel Abidon Aidé

Professor Associado de Pneumologia, Universidade Federal Fluminense, Niterói (RJ) Brasil.

Rimarcs Gomes Ferreira

Professor Adjunto, Departamento de Patologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Ronaldo Adib Kairalla

Professor Assistente Doutor, Disciplina de Pneumologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; Coordenador, Núcleo Avançado de Tórax, Hospital Sírio Libanês, São Paulo (SP) Brasil.

Rudolf Krawczenko Feitoza de Oliveira

Pós-Graduando, Disciplina de Pneumologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Sérgio Jezler

Médico Pneumologista, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

Sílvia Carla Sousa Rodrigues

Médica Pneumologista Assistente, Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Suzana Pinheiro Pimenta

Médica Pneumologista, Hospital do Câncer Antônio Cândido Camargo, São Paulo (SP) Brasil.