REV PORT PNEUMOL IV (I): 51-111

XIII Congresso

de Pneumologia

Lisboa, 9 a 12 de Novembro de 1997

Textos

Marcadores de actividade das do intersticio pulmonar:
actual*

PEDRO SILVEIRA

lntemo Complementar de Pneumologia do Hospital de S. Joao -Porto

(Director: Prof. J. Agostinho Marques)

RESUMO

As do intersticio pulmonar abrangem urn vasto grupo de entidades, com criterios de diagnostico relativamente bern definidos, mas que apresentam dificuldades na sua abordagem ctinica, nomeada-mente na do seu estado de actividade. Este termo significa
progressio da o que nio e sinonimo de extensao da A
procura de marcadores de actividade das diferentes do
intersticio tern sido uma constante, o que se reflecte num grande oumero de trabalbos de sobre este tema. Neste texto, faz-
- se uma revisao dos estudos mais recentes· e dos marcadores com
potencial interesse num futur·o a curto/medio prazo, com a certeza de
que aioda nlio existe urn marcador, que, por si so, seja suficientemente

* Trabalho apresentado no Xln Congresso de Pneumo1ogia da SPP, em Nov 97 ell} Lisboa,
na sessllo "Revis6es de literatura - Patologia do interstlcio".

Janeiro/Fevereiro 1998 Vol. IV WI 51

REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

espedfico e sensivel para defmir o estado de actividade das do intersticio pulmonar.

Palavras-chave: Marcadores de actividade; Sarcoidose; Fibrose pulmonar.

ABSTRACT

Interstitial lung diseases include a large group of pathologies witb well defined diagnostic criteria, but they exhibit a lot of difficulties in their handling, namely in defining their activity state. Activity means progression, which is different from disease extension. The search of activity markers has been a constant, which is retlected by a great number of investigation papers concerning tbis subject. In this work, a revision of the most recent studies is made, focusing on the markers with potential interest in a short/medium period of time. At this moment, we still don't have a marker that, alone, is sensitive and. specifiic enough to define the state of activity of interstitial lung diseases.

Key-words: Activity markers; Sarcoidosis: Pulmonary fibrosis.

JNTRODU<;:AO

0 objectivo principal de qualquer clinico e tratar as
difercntcs patologias o mais prccocemente possivel,
evitando as situac;:ocs em que se formam lesoes irre-versiveis e causadoras de perturbac;:oes cr6nicas. Por vezes, a identificac;:ao de lesoes trataveis nao e facil nem linear, tendo sido criados alguns metodos, ou criterios, ou protocolos, a partir dos quais se definem cstrategias terapeuticas. Nas doenc;:as do intersticio pulmonar (DIP), tudo isto e verdadeiro. As grandes questoes sao "quando tratar?" c "quando parar?". Nao existem, ate a data, mareadorcs que, analizados individualmcnte, sejam a resposta para estas questoes. Para lhes tentarmos dar resposta, baseamo-nos num conjunto de dados, clinicos, radiol6gicos, funcionais, scricos e obtidos a partir de tecnicas mais ou meoos sofisticadas, como sejam a broncoalveolar e os exames com radiois6topos. E por vezes ficamos insatisfeitos, mesmo reunindo urn grande con junto de informaryoes. lsto porque todos estes dados apontam para urn estadiamento da doenc;:a, ou seja, a sua exten-sao. Mas pouco nos informam acerca da sua "activi-

52 Vol. IV N"l

dade". Nas DIP, o termo actividade signiftca progres-sao da doenc;:a 0 que e substancialmente diferente do grau de extensao da doenrya.
0 significado eHnico de actividade e exemplificado nas duas DIP mais frequentes. Na fibrose pulmonar idiopatica (FPI), "doenc;:a activa" pressupoe uma perda de func;:ao ao Iongo do tempo, e esta taxa de deteriorac;:ao frequentemente preve a evoluc;:ao futura da doenc;:a. A actividade na sarcoidose niio tern uma tao 6bvia com 0 progn6stico. lsto deve-se a grande percemagem de remissoes espontaneas, mesmo em doentes com doen9a activa. 0 grande desafio na sarcoidose e, nao s6 reconhecer doenc;:a activa, mas, de modo mais importante, reconhecer activa que vai entrar em remissao espontanea ou que vai estabili-zar ou progredir (1).
Grande parte dos estudos mais recentes concentram-se na identifica9ao de urn ou mais marca-dores de actividade das DIP, determinados, na maioria das situac;:oes, no soro ou no fluido de Javagem bron-coalveolar (BALF). Pouco se tern escrito, nos ultimos anos, sobre os metodos de avaliac;:ao tradicionais [telerradiografia (Rx) do t6rax, estudo funcional

Janeiro/Fevereiro 1998

respirat6rio (PFR), celulares da lavagem broncoalvcolar (BAL) e enzima de conversao da angiotensina no soro (S-ACE) ou no BALF (BALF-ACE)]. Pela sua importancia, alguns nao podem deixar de ser citados.

IMAGIOLOGIA

Tomografiia axiaJ computorizada (T A C) classica

Em relar;ao as tccnicas de imagem na avaliar;ao da actividade das DLP, tcm sido publicados alguns cstu-dos importantes, nomeadamente sobre o papcl da TAC convencional c de alta rcsoluc;ao. Em a primei-ra, saliento dois trabalhos, um na sarcoidose e outro na FPI. Em doentcs com arcoidose cujos critcrios de actividade foram a linfocitosc do BALe a BALF-ACE, loi encontrada urna relar;ao positiva entre a actividadc c a presenr;a de areas lineares septadas de grande atenuar;ao. No entanto, a principal conclusao deste estudo foi a relar;ao encontrada entre as alterar;oes funcionais c a extensao das areas alteradas na T AC, surgindo csta como urn mctodo de avaliar a extensao da docnr;a c, em menor grau, a actividade (2). No outro estudo, em 17 doentes com FPl e eriterios de progres-sao de doenr;a (aumento da dispneia, aparecimento de novas opacidades no R.x do t6rax ou dirninuir;ao da Pa02 superior a I 0 mmHg. no ultimo mes, scm evi-dencia de infeccao ou falencia cardiaca), a T AC foi classificada segundo 3 padr6es: opacificar;ao de predomlnio periferico, opacificar;ao multifocal c opaciiicacao difusa. No primeiro grupo, todos rcspon-deram a corticoterapia, no segundo, apenas metade responderarn e o tcrceiro foi o de pior progn6stico, em que 40% faleceram rapidamente (3).

T AC de alta

NaT AC de alta resotur;ao, saliento tambem alguns trabalhos. No primeiro, em 63 doentes com sarcoido-se (4} forarn encontradas imagens compativeis com

Janeiro/1-everetro 1998

Xlll CONGRESSO DE PNEUMOLOGJA: TEXTOS

linfadenopatias, opacidades nodulares, opacidades acinares (consolidar;oes), bronquioloectasias, bronqui-ectasias, cspessamento septal c areas de distorsao do parenquima. Apenas nas linfadenopatias e opacidades, quer nodulares, quer acinares, houve reversibilidade ap6s corticoterapia, pclo que foram relacionados com doenr;a activa. Todas as outras alterar;oes se mostra-ram irrcversiveis. Num outro estudo, em 21 doentes com sarcoidose foram correlacionadas as imagens da T AC de alta resolur;ao, com alguns marcadores scricos e do BAL. Foram cncontradas muito significativas entre a espcssura da parede broncovas-cular e a existcncia de n6dulos intra-parenquimatosos com a cclularidade do BALe os rcccptores sericos de IL-2 (marcadores de dos linf6citos T). Foram tambcm encontradas entre essas imagens c a pcrccntagcm de linf6citos, rclar;ao CD4/CD8, cxpressao HLA-DR c IL-2 dos linf6eitos do E\AL (5}. l::.m a FPI, foi cfcetuada TAC de alta rcsolur;ao a 52 doentes {6), sendo eonsiderados sinajs de doenr;a em progrcssao a cxistcncia de densi-dades em vidro dcspolido (em 80,8% dos casos), a presenr;a de mieron6dulos centrolobularcs (em 17,3%) I e a procmincncia de estruturas centrolobuJares (em 32,7%). Alcm destes sinais de actjvidade, foi demons-trado que a extcnsao da docnr;a sugerida pel a T AC corrclac10nava-sc com o grau de dispneia, padrao funcional, hipoxemia e DLCO, c correlacionava-sc inversarncntc com a perccntagem de Jinf6citos no BAL.

A TAC pode ser util noutras DIP, como ficou demonstrado num estudo de I 0 docntcs com linfan-

gioleiomiomatosc, as quais foram efectuadas PFR, prova de esforr;o e TAC de alta resolur;ao. Neste ultimo cxame foi efectuada uma analise quantitativa dos quistos parcnquimatosos ·anormais e criada uma cscala numerica para os classifiear. Este indicc relacionou-sc positivamente com o volume residual c com a P A-a 0 2 e negativamente como VEMS, DLCO e consumo de 0 2

, pelo que se coneluiu que a analise
quantitativa da TAC pode determinar a gravidade da (7). Nesta fase, e importantc referir um esrudo
em 46 doentcs com esta patotogia. E: o maior grupo

Vol. IV WI 53

REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

jamais estudado de doentes com linfangioleiomioma-tose eo 6nico trabalho sobre factores de progn6stico. Assim, a da relac;:ao VEMS/FVC, o aumento da capacidade pulmonar total, a de lesoes quisticas em deterimento da proliferac;:ao de musculo liso e 0 maior numero de areas atingidas detenninam pior progn6stico nos 2 a 5 anos ap6s a primeira consulta (Quadro I) (8).

QUADRO I
Factores de mau progn6stico na linfangioleiorniomatose
da VEMS I FVC
Aumento da capacidade pulmonar total
Predominio de lcsoes quisticas
Nurnero de areas atingidas na TAC
(adaptado da ref. R)

Rcccntemcnte foi estudado o papcl da TAC de alta na proteinose alveola r pulmonar (PAP),
tendo-sc vcrificado que a extcnsao c gravidade das opacidades em vidro despolido correlacionavam-se com a gravidade da restric;:ao funcional, DLCO c Pa 0 2

, mas tal tambem acontecia com os achados do Rx do t6rax (9), pelo que a T AC de alta c dispensavel no "follow-up" destes doentes.

MARCADORF.S INFLAMATORIOS

Enzima de conversao da angiotensina

Em 116 doentes com sarcoidose em cuja
inicial se ineluia a clinica, Rx do t6rax, PFR, S-ACE e cintiJograma com Ga67

, demonstrou-se que as
variaveis que, isoladamente, deterrninam persistencia de actividade ao Iongo do tempo sao a ausencia de eritema nodoso, o sexo masculino, a idade superior a 40 anos, a existencia de hipergamaglobulinemia, de uma S-ACE aumentada e de uma capacidade vital forc;:ada (FVC) inferior a 80% do previsto (Quadro II) (10). Neste estudo, o cintilograma com Ga67 nao tinha

54

QUADROU
Variaveis que, analizadas isoladamente, det.enninam a persis-tencia de actividade da sarcoidose ao Iongo do tempo Ausencia de eritema nodoso
Sexo maculino
I dade superior a 40 anos
Hipergamaglobulinemia
S-ACE aumentada
FVC menor 80%
(adaptado da ref. I 0)

qualquer interesse. Conelusoes semelhantes foram encontradas num trabalho em doentes com sarcoidose, em cujo "follow-up" se incluiam o Rx do t6rax, PFR e S-ACE (II). Uma detenninayao isolada desta ultima nao tinha qualquer interesse, mas o perfil ao Iongo do tempo poderia ser indicador de actividade. 0 BALe o cintilograma com Ga67 nao eram importantes no "follow-up".
A S-ACE e sintetizada nas celulas epiteli6ides do granuloma sarc6ide, pelo que o seu nfvel retlecte a "massa" de granulomas existentes no doente. A sua sensibilidade em deteetar alveolite intensa e de aproxi-madamente 50% e a especiticidade de 45%. Outras causas de deste enzima incluem a doenc;:a de Gaucher, lepra, beriliose, linfoma, coccidiomicose, linfangioleiomiomatose, osteoartrite, micobacterioses, hepatica e diabetes mellitus (Quadro ill). Num estudo de revisao, e dito, sobre a importancia deste

QUADRO ill
Causas de elevacao da enzima de conversao da angiotensina serica

PULMONARES SJSTEMICAS

Sarcoidose de Gaucher
Beriliose Lepra
Linfangioleiomiomatose Coccidiomicose
Micobacterioses hepaticas Diabetes mellitus
Osteoartrite
(adaptado da ref. 12)

Janeiro/Fevereiro 1998

marcador (12), que na da sarcoidose, nao e mais sensfvel que a clinica, Rx do t6rax e PFR. Segundo os mesmos autores, a intensidade da alveolite
no BAL nao se relaciona com a e em

ao cintilograma com Ga67

, nao se relaciona com a
avalia9ao funcionaJ, mas sim com a intensidade da alveolite.

Citocinas

Numerosas citocinas desernpenham urn papel
irnportante na patogenese das intersticiais,
nomeadamente na reac9ao inflarnat6ria, formac;ao do granuloma e subsequente fibrose. Varias interleuqui-nas tern sido estudadas, quer no soro, quer no BALF, com especial destaque para a !L-6 e !L-8 e as suas actividades pr6-inflarnat6rias. Em determinac;oes de LL-6 e IL-8 no BALF de doentes com sarcoidose,FPI e esclerose sistemica com envolvimento· pulmonar, verificou-se que as suas concentrac;oes estavam aumentadas em relayao aos controlos. Nesse mesmo trabalho, verificou-se uma correlac;ao positiva destes

80
r= 0,69
1/1 70

0 p< 0,000 1 't:J
"' 60 • 0 •
+:i -0 50 • - •

. 2 1/1
E ..2 •
:ll;::: 40

a-'E .... 30 Q) :l
't:J Q) • "' c:

"C 20 '> I •

; •

c.J 10

0
0 1 2

XIII CONGRESSO DE PNEUMOLOGIA: TEXTOS

marcadores com a percentagem de linf6citos e celulas
· CD3, no grupo de doentes com sarcoidose. Verificou--se ainda uma maior concentrac;ao dessas citocinas nos doentes com sarcoidose activa, em relac;ao aos doentes com sarcoidose inactiva (13). Num estudo sernelhante (14), em doentes com sarcoidose activa, observou-se tambem um aumento de LL-6 c fL-8 no BALF, aumen-to esse que se correlacionava com a percentagem de neutr6filos. A das citocinas sericas pode tambem traduzir actividade da sarcoidose, dado que foram encontrados elevac;oes de lL-8 no soro em doentes com essa patologia, especialmente em casos de doenc;a activa (15). 0 nivel de fL-8 serica correlacionava-se com a S-ACE, pelo que este marca-dor pode ser util na monitorizac;ao da actividade da sarcoidose. Tern sido tambem revisto o papel das citocinas, em especial da IL-8, na patogenese da FPI. Nestes doentes, os macr6fagos alveolares estao programados e orientados para a de LL-8, pelo que, na fase sub-aguda da FPI, esta citocina desempenha urn papel crucial no desenvolvimento da alveolite neutrofilica (Fig. I) (16). 0 pi or progn6stico da FPI, em relac;ao as fibroses secundanas a doenc;as

•

•
•

•

I

3 4 5
IL-8 (ng/ml)
(adaptado da ref. I 6)

Fig. 1 - entre os niveis delL- 8 no BALFe a actividade quimiotatica dos neutr6filos

Janeiro/Fevereiro 1998 Vol. IV WI 55

REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGJA

sistemicas esta relacionado com a produr;ao de IL-8 e o recrutamento de neutr6filos. Esta e demonstrada atraves da determinar;ao de IL-8 no BALF de doentes com FPI, esclerose sistcmica progressiva come sem atingimento pulmonar, sarcoi-dose e grupo controlo (17}. Os maiores aumentos ocorreram na FPI, tendo sido encontrada uma correla-positiva com o numero de neutr6filos do BAL. Neste trabalho, os niveis de IL-8 no BALF do grupo controlo era semclhante aos grupos sarcoidosc e esclerose sistemica sem atingimento pulmonar, mas nao est.a especificado se os doentes com sarcoidosc tinham ou nao doen9a activa. Nos casos de pneumo-nite de hiperseosibilidade, a IL-8 podc scr um marcador de fase aguda. Os macr6fagos alveolares sintctiz.am e libertam uma protcina inflamat6ria macrofagica -I (MTP-1) al fa e lL-8, responsaveis pelo quimiotactismo de linf6citos T CD8 activados e neutr6filos, respectivamente. Os niveis destas duas citocinas diminuem durante o tratamento, quer atravcs de corticoterapia, quer atraves da do antige-nio (18).

de adesao leucocitarias

As moleculas de adesao leucocit.arias sao proteinas que contribuem para o recrutamento de linf6citos ou de neutr6tilos (ICAM-1: molecula de adesao interce-lular; ELAM-1: molccula de adesao endotclio-leucoci-taria), favorecendo a sua adesao ao endotelio. A forma soluvel da ICAM-1 tern sido determinada, quer no soro. quer no BALF, e, em ambos os casos, os seus niveis parecem reflectir a actividade da sarcoidose (19.20). Foram encontradas correla9oes significativas entre a ICAM-1 serica e a S-ACE e os receptores sericos da IL-2 e entre a ICAM-1 do BALF e a percentagem de Jinf6citos. Com a melhoria do padrao radiol6gico vcrificararn-se redu9oes dos niveis de ICAM-1, quer no soro, quer no BALF, tendo o oposto acontecido quando se observava agravamento radiol6-gico. Estas de adesao tambem foram estudadas na FPI, onde se encontram aumentos,

56 Vol. IV WI

s6 da ICAM-1, mas tambem da ELAM-1, em compara-com indfviduos nonnais. Nestes doentes. em material de biopsia pulmonar, a ICAM-1 foi encontra-da em todo o intersticio pulmonar, associada a regioos de linfocitiria e a ELAM-1 foi exclusiva-mente encontrada nas regioes em favo de mel, em cujos espa9os acreos se acumulavam neutr6filos (21).

Antigeoio carcioembrionario (CEA)

Os niveis de CEA no soro e BALF estao aumenta-dos na PAP, correlacionando-se entre si (22). Alcm deste achado, foi demonstrado que os niveis sericos de CEA correlacionavam-se signiiicativamente com a dehidrogenase lactica (DHL) serica e com a P 02

•

sucessivas do CEA scrico parecem
reflectir a actividade e gravidade da PAP.

Radicais livres e 6xido nitrico (NO)

Varios autores tern concentrado a sua no estudo dos radicais livres e da sua import.ancia no desenvolvimento da FPI. Os radicais livres produzi-dos pelas celulas inflamat6rias sao mediadores do processo que detennina a fibrose, ap6s a agressao celular. Num trabaJho com 37 doentes c 16 controlos, foi observada intensa actividade scrica de radicais livres na FPI. Quando se dividiu esta entidade em doenya estavel e doenya progressiva, verificou-se que, na ultima, existia muito maior actividade dos radicais livres, especialmcnte OS conjugados do acido linoleico, e que tal facto nao era influenciado pela terapcutica (23). Num outro trabaJho importante, com 48 docmes com FPI e 21 controlos, foram determinados os niveis de nitrotirosina, urn produto fmaJ da reac9ao do NO com o aniao super6xido, ap6s nitra9ao das proteinas, e os niveis dos enzimas que geram o NO. Yerificou-se grande expressao de todos eles nos macr6fagos alveolares, neutr6filos e epitelio alveolar dos doentes com FPI, quando comparados com os controlos. Este facto toma-se rna is signi fi cativo nos estadios iniciais

Janeiro/Fevereiro 1998

da FPI, podendo estar relacionado com a sua progres-siio (24).

MARCAOORES OE ACTIVACAO CELULAR EOSJNOFILOS

Proteina cati6nica do eosin6filo (ECP)

Se o recrutamento de neutr6filos c fundamental na progressiio para a fibrose, o papel dos eosin6filos nao pode ser desvalorizado. 0 aparecimento de eosinofilia no BAL de doentes com FPI tern sido associado a urn

pior progn6stico. Os eosin6filos contcm substancias citot6xieas que tern sido implicadas na agrcssao tecidular. Uma dessas substancias c a ECP que surge como marcador da desgranular;ao de cosin6filos activados. Num estudo efcctuado em 83 doentes com FPI, fi brose pulmonar secunda ria a colagenoses, sarcoidose e grupo controlo, veri fico u-se wn aumento da percentagem de eosi n6filos no BALe urn aumcnto de ECP no BALF nos dois primeiros grupos (25). Estes doentes foram divididos em 3 grupos, segundo a progressao da doenya nos uhimos 6 meses: estavel, progressiva e aguda progressiva. As variaveis que mais significativamente eontribuiram para a discrimi-nar;ao dcstcs 3 grupos foram os niveis de ECP c peptideo procolagenio tipo Ill (PPifl) no BALF, sugerindo assim a existencia de doenr;a activa.

FTBROBLASTOS

Peptideo procolageoio tipo Ill e hialuronano

0 papel do PPm como marcador de actividade tern sido estudado por vanos autores, quer na FPl, quer na sarcoidose, com resul.tados aparentemente promisso-res. Num estudo com 99 doentes com sarcoidose activa, sarcoidose inactiva, outras DIP e grupo contro-lo, verificou-se que a grande distinr;ao entre os dois grupos de doentes com sarcoidose era feita atraves dos niveis de PPIII no BALF, pois estes estavam aumenta-

Janeiro/Fevereiro 1998

Xlll CONGRESSO DE PNEUMOLOGIA: TEXTOS

dos no grupo com doencya activa, em contraste com o grupo com inactiva (26). Neste estudo, nao foram encontradas diferenr;as entre os niveis de P2- mi-croglobulina, hialuronano, ACE e laminina no BALF (Quadro IV). Os niveis de SACE estavam aumenta-dos na sarcoidose, mas nao distinguiam os grupos com doencya activa ou inactiva. Este achado confirma a ideia anteriormente expressa de que a alta frequen-cia com que estes marcadores estao alterados na sarcoidose limita a sua utilidade na da

actividade da doenya, podendo, no entanto, scr util no "follow-up" destes doentes. Isto nao c apenas valido para a S-ACE, mas tambCm para os niveis de intcrfe-rao gama e receptores sericos de IL-2 (27).

QUADRO IV
Papel de vanos marcadores na distincao entre sarcoidose aetiva e inactiva

SARCOIDOSE activa inactiva

PPIII BALF T T i T

S-ACE T T

BALF-ACE T T

P2- microglobulina T l
H ialuronano T T

Laminina 0 0
(adaptado da ref 26)

Regrcssando ao PPIII, alcm da sua potencial utilidadc na de actividadc da sareoidose, pode tam bern rcvclar-se de particular interesse na FPI. Em doentes com FPI cstratificados em doenr;a estavel ou em progressao, verificou-se, apenas nos ultimos, urn aumento de PPill e de interferao gama no BALF (28). 0 factor de necrose tumoral alfa (TNF

a), factor de crescimento beta (TGF p) e IL-6 no BALF estavam aumentados em ambos os grupos e a IL-l diminuida (Quadro V). Conclusoes semelhantes foram encontradas em estudos Dinamarqueses, quer em doentes com FP, quer em doentes com sarcoidosc.

Vol. IV N" I 57

REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGlA

QUADROV
Papel de vanos marcadores na fibrose pulmonar idiopatica, na
entre estavel e progressiva

FPI estavel progressiva

PPIIl BALF i i l l

lnterferao y l l l l
TNF ex T T

l l . -

IL-6 T T

IL-1 l l
(adaptado da ref. 28)

0 dado novo destes trabalhos foi a do hialuronano como marcador de actividade destas patologias. Os doentes com fibrose progressiva tinham
maiores de hialuronano c albumina no
BALF c maiorcs de PPIII e imunoglo. bulinas sericas que os doentes com·t"tt;rose estavel (29). Num trabalho dos mesmos autores e com urn desenho semelhante, mas em doentes com sarcoidose
(30), foram encontradas significativas
entre o hialuronano serico c do BALFe a a) bum ina do BALF, entre o hialuronano serlco e a S-ACE, entre a relac;:ao do hialuronano BALF/soro c a albumina do BALFe entre o Rx do t6rax eo hialuronano serico, S-ACE, lgG e lgA sericas, VEMS, FVC, DLCO e capacidade pulmonar total. Neste estudo, e em relac;:ao ao PPIII, quer do BALF, quer serico, nao foram encontradas diferenr;as significativas.

Fosfolipase A2

A fosfolipase A2 nao pancreatica e urn enzima que
tern sido em biopsias pulmonares, no
tecido muscular liso, em estreita com os locais
de acumulayao de fibroblastos e deposiyao colage-nio, inclu.indo a camada fibroblastica que rodeia os granulomas epiteli6ides. A concentrar;ao de fosfolipa-

58

se A2 serica e significativamente maior em doentes com sarcoidose activa, nao tratados que em doent\!S em tratamento com cortic6ides e sarcoidose estavel ou inactiva (31).

Tenascina

0 papel de varias glicoproteinas tern sido estudado na F'Pl. A com a sua funr;ao anti-adesiva, pode estar impiicada na fonnar;ao de cicatrizes nos diferentes tecidos. Em material de biopsia pu.Lmonar de doentes com FPI, a tenascina foi identificada em areas com activa e em areas com lesoes mini-mas, mas nos locais onde ja existia cicatrizar;ao evidente e irreversivel, a presenc;:a de tenascina nao foi detectavel (32,33). Estes factossustentarn a hip6tese da utilidade da distribuic;:ao da tenascina para avaliac;:ao da actividade fibrogenica. Na FPI, alem desta actividade ftbr.ogenica, esta tam bern presente actividade antifibri-nolttica, pois esta demonstrado existirem niveis elevados do inibidor do activador do plasminogenio tecidular no BALF destes doentes, quando compara-dos com controlos (34). A presenya de actividade procoagulante, por aumento do factor tecidular no BALF, verifica-se nos doentes com FPI, especialmen-te com doen<;:a -progressiva, podendo este marcador definir a activiaade da FPJ.

MACROFAGOS

Factor•de necrose tumoral alfa, CDI4

0 TNF a libertado pelos macr6fagos alveolares tern sido implicado na patogenese da reac<;:ao inflama-t6ria. Foram identificados dois receptores sericos para este factor. As concentra9oes sericas destes receptores estlio aumentadas em doentes com sarcoidose activa, sendo que os nfveis de urn deles (receptor IJ.do TNF a) acompanham a evolur;ao clinica da sarcoidose (35). Foram caracterizados alguns fen6tipos de celulas capazes de produzirem TNP. a. Num trabalho com 31

Janeiro/Fevereiro 1998

doentes corn sarcoidose, foram registados ruvets superiores deste factor no BALF do grupo com sarcoidose activa, quer em ao grupo com inactiva, quer em aos controlos (36). A quantidade deste factor correlacionava-se positiva-mente com a expressao CD4 e CD2S dos linf6citos T e CD 14, VLA-4, FRO I e 27EIO dos rnacr6fagos alveolares. Esta sugere que estes antigenios sejam considerados como marcadores de
celular. Destes, o CD 14 foi estudado pelo mesmo grupo. Trata-se de urn antigenio de
miel6ide, receptor de estruturas lipopolissacarldeas e controla a de varias citocinas, existindo quer numa fonna soluvel, quer ligado as membranas celulares. Maiores concentracoes de CD 14 soluvel no

BALFe de macr6fagos alveolares com expressao CD 14 foram encontradas em doentes com sarcoidosc

activa, quer ao relayao a doentes com sarcoidose inactiva, FPI e controlos (37), pelo que este antigenio pode ser considcrado como marcador de actividade na sarcoidose (Fig.2).

-E
a,
c
-

100

80

60

40

20

0

XllJ CONGRESSO DE PNEUMOLOGIA: TEXTOS

Leucotrieno B4

Os macr6fagos intervem na inftamat6ria e nos processos imunopatogenicos da sarcoidose, nao s6 atraves do TNF a., mas tambem atraves de muitas outras substancias que sao capazes de sintetizar. Netas, estao incluidos os metabolitos do acido araqui-d6nico, nomeadamente a prostaglandina E2 e o leucotrieno B4. Nurn trabalho em doentes com sarcoi-

dose aetiva, verificou-se que os niveis de leucotrieno B4 eram l)laiores nestes doentes, quando comparados com os controlos. Tal nao se verificava ern relacao a prostaglandina E2 (38). No entanto, este trabalho nao compara doentes com sarcoidose nas suas diferentes fases de actividade, mas uma pista para futuras investigacoes.

Triptofano

Em alguns estudos, sao citados o triptofano e os

Sarcoid. Sarcoid. FPI Control.

Janeiro/Fevereiro 1998

Activa
(adaptado da ref. 37)

lnactiva

Fig. 2 - ConcentravOes de CD 14 soluvel no BALF

Voi.IVWI 59

REVISTA PORTUGUESA Dl:: PN I::U MOLOGIA

produtos do seu catabolismo como potenciais marca-dores de actividade das DfP. 0 triptofano e um dos 8 arninoacidos cssenciais, necessario para a sintcsc proteica e percursor de um importante neurotransmis-sor, a serotonina. Em resposta ao intcrfcrao gama, os macr6fagos alveolares activados expressarn um cnzima que acclera a do triptofano em cinurenina. Quando comparados com controlos, vcrificam-se nivcis sericos reduzidos de triptofano c aumcntados de cinurenina em varias DlP, nomcada-mcnte na FPI, fibrose pulmonar secundaria a colageooses e sarcoidose, podendo cstar relacionados com a actividadc dcstas patologias (39).

LINFOCITOS T

Linf6citos T I a+

A intensidadc da alvcolitc c da linfocitose no BAL
e a fcnotipagcrn linfocitaria, norncadarncnte a rcla9ao CD4/CD8 foram. ate ha pouco tempo. utilizados para dcfinir a actividadc da sarcoidosc, mas, sabc-se hoje, que isto nao corrcsponde a vcrdadc (40). Tern sido propostas algumas linfocitcirias como indicadores de actividadc e progn6stico, nomcadamente os linf6citos T Ia+ (CD3+ c HLA-DR+). Num cstudo abrangendo um grande nfunero de docntcs com sarcoi-dose (n=l66) e com urn "follow-up" de 3 anos em 50 dcles, foram observadas percentagens de linf6citos T I a+ que variaram entre 0,5 e 85,3/o, nao tendo sido estes valorcs influenciados pelo scxo, idade ou pclo facto de os docntes serem ou nao fumadores (4 1). Posteriorrnentc, os doentes que tiverarn o rcferido "follow-up", forarn divididos em do is grupos, consoante a percentagem de linf6citos T I a+ no BAL fosse inferior ou superior a 40%. No primciro grupo (< 40%), vcrificou-sc que aS-ACE norrnalizou no primciro ano e que em varios doentes, o RX do t6rax norrnalizou durante os 3 anos. Por outro I ado, no segundo grupo, a S-ACE mantcve-se clevada durante os 3 anos eo Rx do t6rax apcnas norrnalizou em I docnte. Este cstudo

das subpoputacOes linfocitarias no progn6stico a Iongo prazo da sarcoidose.

ENDOTELIO

Endotelinas

Como tcmos visto, ha potenciais m.arcadores de actividade das DIP que poderao ser validos para mais que urna doenca, nomeadamente as mais comuns. As endotelinas sao peptideos produzidos por diferentcs tipos de celulas, com accao vaso c broncoconstritora, cstimt.ilanqo a producao de tromboxano. A sua accao mitogenica no tccido muscular liso c fibroblastos c tambem conhccida, podendo a sua producao ser estimulada por citocinas inflamat6rias e pela hip6xia. Tern sido descritos niveis elevados de endotelinas em varias patologias, nomeadamente doenyas cardiovas-.culares, hipertcnsao arterial e pulmonar, doencas renais, esclerodcrmia, asma bronquica, sarcoidose e FPJ (Quadro VI) (42). Nesta ultima, verificaram-se altas conccntracoes de endotelina-1 serica que sc correlacionavarn significativamcntc com a duracao da (43), nao existindo diferencas entre os grupos
de doentes tratados ou nao com imunossupressorcs. Num outro trabalho, tambem de origem ltaliana, nao se verificaram com significado estatistico nos niveis scricos de endotelina-1 scrica em docntes com sarcoidosc, FPI, fibrose pulmonar local por sequela de tuberculose e grupo controlo (44). No cntanto, os nivcis de endotelina- 1 na urina de 24 horas, nestcs mcsmos doentes, cram significativamcn-

QUADROVI
Causas de clcvat;ao das endotelinas scricas

PULMONARES SISTEMICAS

Sarcoidosc Doenyas cardiovasculares
FPI renais
Asma bronquica arterial
Hipenensl!o pulmonar Esclerodennia
toma-se importante, pois vern dcmonstrar a importancia (adaptado da ref. 42)

60 Vol. IV WI Janeiro/Fevereiro 1998

te maiores no giupo com sarcoidose activa, quando comparados com qualquer outro grupo. Estes niveis correlacionavam-se com a linfocitose observada no

BAL e, ap6s corticoterapia, os niveis decresciam paralelamente a melhoria clinica (44).

PNEUMOCJTOS TIPO fl

Proteinas A e D do surfactante

Alem do papcl bern dcfinido do surfactante como regulador da tensao superficial dos alveolos, varios dos seus componentes tern urn efeito anti-inflamat6rio potente, importante nas defesas locais, especialmente as suas proteinas A e D (45). Estas, sao glicoproteinas hidrofilicas de baixo peso molecular, pertencentes a superfamiJia das lectinas. Os niveis de proteina A do surfactante no BALF estao diminuidos nos doentes com FPI, parecendo ser verdadeira a afirmacyao de que quanto menores forem esses niveis, menor sera a sobrevida (46). Este parece ser urn achado precoce na hist6ria natural da FPI, podcndo ser urn marcador de actividade e sobrevida numa fasc rcversivel da docncya. Por outro lado, a proteina D do surfactante esta au-mcntada no soro de doentes com FPI, colagenoses com atingimento pulmonar e PAP. Apenas ncstcs (Jltimos, esta tambem aumentada no BALF. Os niveis scricos desta proteina pareccm reflectir a actividadc

XIJI CONGRESSO DE PNEUMOLOGlA: TEXTOS

da FPi e das colagenoses e a gravidade da PAP (47).
Alem das da protcina 0, na PAP tambem
sc observam aumentos de proteina A no soro. lsto pode tambem ser verdadc noutras como a tuberculose puJmonar, enfisema, panbronquiolite,
pneumonia bactcriana e aos asbestos
(Quadro VTI) (48,49).

Fosf:itase alcalina (FA)

Este enzima e urn marcador de destruicyao tecidular c da dos pncum6citos tipo If e conscqucn-tc fibrose. Num estudo muito rccente, no qual se dcterminou a concentracyao de FA no BALF de 140 doentes, divididos em silicose, FPJ, sarcoidose nos seus diferentes estadios c grupo controlo, verificou-sc que a FA estava aumentada na FPl enos estadios II c
Ill da sa reo idose e a FA/album ina apcnas na
FPI e estadio lll da sarcoidose. As conclusoes deste cstudo apontam no senti do de sc considerar a relacyao
F A/albumina no BALF como marcador de progressao
para a fibrose (so).

KL-6

Final mente, uma rcfcrcncia para uma glicoproteina de grande peso molecular, cxpressa pclos pneum6citos

QUADROVfl
Nivcis scricos c no BALF das proteinas A c D do surfactante em vanas patologias
Prot. A Prot. D

BALF soro .BALF soro

Fibrose pulmonar idiopatica 1 N T

Proteinose alveolar pulmonar T T T

Colagenoses com atingimento pulmonar N T

Outras (tuberculose pulmonar, panbronquiolite, enfisema.. T
pneumonia., exposicAo aos asbestos
(adaplado das rcf.48 e 49)

Janciro/Fevereiro 1998 Voi. IVN° I 61

REVISTA PORTUGUESA DE PNEU MOLOGIA

tipo 11, e cujo estudo em vanas patologias tern estado a ser insistentemente realizado no Japao. Trata-se da KL-6, que pode ser util na monitorizac;:ao e avaliac;:ao da actividadc de vanas OTP. A KL-6 esta aumentada no soro e BALF dos doentes com atingimento do intersticio pulmonar, especialmente nos doentes com doenc;:a activa. Foi proposto urn valor "cut-off' de 700 U/ml, a partir do qual sc pode dizer que existe doenc;:a activa e criterio para iniciar corticoterapia (51). Esta afirmac;:ao e valida, pelo rnenos, para a FPI e para as pneumonites de hipersensibilidade. Nestas ultimas, ap6s remoc;:ao do antigenio e inicio de corticoterapia, observa-sc uma diminuic;:ao da concentrac;:ao de KL-6

no soro.

Obscrvaram-se corrclac;:oes da KL-6 serica com os nivcis de DHL. proteina C reactiva. Pa 02> DLCO c volume correntc. A KL-6 do BALF correlaciona-se com a celularidadc total c numero de linfocitos, neutr6filos c cosin6filos. Alem destas situac;:oes, a KL-6 tambCm csta aumcntado nas pneumonias intersticia-is, nomcadamcntc por Pneumocystis carinii c na tuberculose pulmonar. Nesta ultima, o aumento dos niveis de KL-6 no soro correlaciona-se positivamente com a extensao das lesocs radiograficas c negativa-mentc com a capacidadc vital (52).
A KL-6 foi tambcm estudada na sarcoidose, sendo os maiorcs valorcs scricos observados nos doentes ern estadio II c Ill, com padrao em vidro despolido c espessamento da parcdc broncovascular na TAC, com cintilograma com Ga67 positivo e com relac;:oes

BIBUOGRAFIA

I. R WINTERBAUER. Current concepts in and modes for

CD4/CD8 no BAL superiores a 3 (53). Estes resulta-dos sugerem que esta glicoproteioa podera ser um marcador serico da actividade da sarcoidose.

CONCLUSAO

Apesar das referencias a todos estes potenciais marcadores da actividadc das DIP, hoje ainda se utilizam os criterios classicos e referidos no inicio destc texto. Ainda nao existe urn teste com utilidade suficientemcntc comprovada que, por si s6, seja especifico c scnsivcl para aferir o estado de actividade de uma qualquer doenc;:a do intersticio. Sao necessari-os mais cstudos, para que existam consensos sobre a utilidade dos marcadores referidos. No entanto, o futuro a eles pertcncc e a utilizac;:ao do PPm, hialuro-nano, KL-6, molcculas de adesao, interleuquinas ou outros, poden1 scr uma rotina na nossa pnitica clinica futura.

AGRADECIMENTOS

0 autor agradece a revisao critica deste manuscrito ao Prof. Jose Agostinho Marques, ao Prof. Luis Delgado e ao Dr. Joiio Carlos Winck.

Correspondencia:
Pedro Silveira
Cidade do Salvador. 312- I • E
4450 Matosinhos

nol. 1997: 168: 79-83.

measurement of activity in imcrstitial lung disease. Curr 4. A DRAGO. M BATTAGLIA, MR RlMONDI et al. Signs
of inflammatory activity in thoracic sarcoidosis. A high-
resolution computerized tomography study. Radio! Med
(Torino) 1995; 89: 57-64.

2.

3.

62

Opinion Pulm Med 1995: I: 358-362.
M REMY -JARDIN. F GIRAUD. J REMY ct at Pulmonary sarcoidosis: role of cr in the evaluation of disease activity
and functional impairment and in prognosis assessment. 5. Radiology 1994: 191:675-680.
M AKIRA, H HAMADA, M SAKATANI et al. CT findings during phase of accelerated deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Roentge- 6.

Vol. IV N"l

A OBERSTEIN, H von ZITZEWITZ, F SCHWEDEN et al. Non invasive evaluation of the inflammatory activity in sarcoidosis with high-resolution computed tomography. Sarcoidosis Vase Diffuse Lung Dis 1997; 14: 65-72.
J POLAK, J HOMOLKA, M VASAKOV A et al. High-

Janeiro/Fevereiro 1998

resolution computer tomography in the diagnosis of cryptogenic fibrosing alveolitis. Correlation with pulmo-nary function and bronchoalveolar lavage. Cas Lek. Cesk, 1996; 135:4 17-422.
7. RS CRAUSMAN. DA.L YNCH, R.L MORTENSON et al.
Quantitative CT predicts the severity of physiologic dysfunction in patients with lymphangioleiomyomatosis. Chest 1.996; 109: 131 -137.
8. M KlTAlCHJ, K NISHiMURA, H ITOH et al. Pulmonary
lymphangioleiomyornatosis: a report of 46 patients inclu-ding a clinicopathologic study of prognostic factors. Am J Rcspir Crit Care Med 1995; 151: 527-533.
9. KN LEE, DLLEVlN. WR WEBB et al. Pulmonary alveo-
lar proteinosis. Highresolution cr, chest radiographic, and functional correlations. Chest 1997; Ill: 989- 995.

I 0. J MANA, A SALAZAR, R PUJOL et al. Are the pulmo-nary function tests and the markers of activity helpful to establish the prognosis of sarcoidosis? Respiration 1996;
63: 298-303.

II. RA De REMEE. Sarcoidosis. Mayo Cli.n Proc 1995; 70: 177-181.

12. OP SHARMA. S ALAM. Diagnosis. pathogenesis. and treatment of sarcoidosis. Curr Opinion Pulm Med 1995; I: 392-400.

13. H TAKlZA WA. M SATOH, H OKAZAKI et al. Increased IL-6 and LL-8 in bronchoalveolar lavage fluids (BALF) from patients with sarcoidosis: correlation with the clinical parameters.CiinExplmmunoll 997; 107:175-18 1.

14. RE GIRGIS, MA BASHA, M MALlARIK ct al. Cytokincs in the bronchoalvcolar lavage fluid of patients with active pulmonary sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152; 71 -75.

15. T YOKOYAMA, T KANDA, I KOBAYASHI et at. Serum levels of interleukin-8 as a marker of disease activity in patients with chronic sarcoidosis. J Med 1995; 26: 209-219.

16. H NAKAMURA, S rUJISHIMA, Y WAKJ et al. Priming of alveolar macrophages for interleukin-8 production in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Rcspir Crit Care Med 1995: 152: I 579-1586.

17. AM SOUTHCOTT. KP JONES, D L1 et al. Lnterleukin-8. Differential expression in lone fibrosing alveolitis and systemic sclerosis. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 1604-1612.

18. M. DENIS. Proinflammatory cytokines in hypersensitivity pneumonitis. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 164-169.

19. I BAUMER, G ZISSEL, M SCHLAAK et al. Shed soluble ICAM-1 molecules in bronchoalveolar lavage cell superna-tants and serum of patients with pulmonary sarcoidosis. Lt:ng, 1997; 175: 105-116.

Jaueiro/Fevereiro 1998

XW CONGRESSO DE PNEUMOLOGJA: TEXTOS

20. Y LSHJl, S KJTAMURA. Elevated levels of soluble LCAM-1 in serum and BAL fluid in patients with active sarcoido-
sis. Chest 1995: 107: 1636-1640.

21. A NAKAO, Y HASEGAWA, Y TSUCHI Y A et al. Expres-sion of cell adhesion molecules in the lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Chest 1995; I 08: 233-239.
22. T.FUJISH.LMA. Y. HONDA. N.SHJJU.BOetaLlncreased carcinocmbryonic antigen concentrations in sera and bronchoalveolar lavage fluids of patients with pulmonary alveolar proteinosis. Respiration 1995; 62: 317-321.
23. Cl JACK MJ JACKSON, ID JOHNSTON et al. Serum indicators of free radical activity in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 1918-1923.
24. D SALEH, PJ BARNES, A GlAlD. Increased production of the potent oxidant peroxynirrite in the lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 1763-1769.

25. K FUJIMOTO. K KUBO, S YAMAGUCHI et al. Eosinop-hil activation in patients with pulmonary fibrosis. Chest 1995; I 08: 48-54.
26. JP STRAUB, GJ Van KAMP, TC Van MAARSSEVEEN et al. Biochemical parameters in BAL of sarcoisosis. Sarcoidosis 1995; 12:5 1-57.
27. JC WElSSLER. Southwestern lntemal Medicine Conferen-ce: Sarcoidosis: immunology and clinical management. Am
J Med Sci 1994; 307: 233-245.

28. S KUROKI, A OHTA, N SUEOKA, et aJ. Dctem1ination of various cytokines and type Ill procollagen aminopeptide levels in bronchoalveolar lavage fluid of the patients with pulmonary fibrosis: inverse correlation between type 1.11 procollagen aminopcptide and interferon-gamma in progressive patients. Br J Rheumatol 1995; 34: 31-36.

29. N MiLMAN, MS KRlSTENSEN, K BENTSEN. Hyaluro-nan and procollagen type ILl aminoterrninal peptide in serum and bronchoalveolar lavage fluid from patients with pulmonary fibrosis. APMJS 1995; I 03: 749-754.

30. N MILMAN, MS KJUSTENSEN, K BENTSEN et al. Hyaluronan and procollagen type Ul aminoterminaJ peptide
in serum and bronchoalvcolar lavage fluid in patients with pulmonary sarcoidosis. Sarcoidosis 1995; 12: 38-41.
31. S ANDERSEN, L BJERMER, PK SELBO et al. Extracel-lular phospholipase A2 expression in sarcoidosis. Sarcoi-dosis Vase Diffuse Lung Dis 1996 Mar; 13: 70-76.
32. WA WALLACE, SE HOWIE, D LAMB et al. Tenascin immunoreactivity in cryptogenic fibrosing alveolitis. J Pathol.1995; 175:415-420.

33. C KUHN, RJ MASON. Lmmunolocalization of SPARC, tenascin, and thrombospondin in pulmonary fibrosis. Am
J Patholl995; 147: 1759-1769.
34. 1 KOTANI, ASATO, H HAYAKAWA et al. increased

Vol.lVN"I 63

REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

procoagulant and antitibrinolytic activities in the lungs with idiopathic pulmonary fibrosis. Thromb Res 1995; 77: 493-504.

35. T NAKAYAMA, S HASHIMOTO, E AMEMIYA et al. Elevation of plasmasoluble tumour necrosis factor recep-
tors (TNF-R) in sarcoidosis. Clin Exp lmmunol 1996; I 04: 318-324.

44. M SOFIA, M MORMILE, S FARAONE et al. Endothelin-1 excretion in urine in active pulmonary sarcoidosis and in
other interstitial lung diseases. Sarcoidosis 1995; 12: 118-
123.

45. GW HUNNINGHAKE, AR KALICA. Approaches to the
treatment of pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care
Med 1995; 151:915-918.
36. L ZHENG, H TESCHLER, JGUZMAN et al. Alveolar 46. FX McCORMAC, TE KING, BL BUCHER et al. Surfac-macrophage TNF-alpha release and BAL cell phenotypes
in sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152:
1061-1066.

37. I STRlZ, L ZHENG, YM WANG et al. Soluble CDI4 is
increased in bronchoalveolar lavage of active sarcoidosis
and correlates with alveolar macrophage membrane-bound
CD 14. Am J RespirCritCare Med 1995; 151:544-547.
38. V De ROSE, L TRENTIN, MT CRlVELLARl et al. Release of prostaglandin E2 and leukotriene 84 by alveolar macrophages from patients with sarcoidosis. Thorax 1997:
52: 76-83.

39. KC MEYER, RA AREND, MV KALA YOGLU ct al. Tryptophan metabolism in chronic inflammatory lung disease. J Lab Clin Med 1995; 126: 530-540.

40. P SILVEIRA, MC PALMARES, L DELGADO. Lavagem broncoalvcolar: mctodologia e aplica<;ao clinica. Rev Port Pneumol1997; 3: ISS-178.
41. K SUZUKI, N TAMURA, A IWASE ct al. Prognostic value of Ia+ T lymphocytes in bronchoalvcolar lavage fluid in pulmonary sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Mcd 1996; 154: 707-712.
42. ER LEVIN. Endothelins. N Eng! J Mcd 1995; 333: 356-363.
43. M UGUCCIONI, L PULSATELLI. B GRIGOLO et al. Endothelin-1 in idiopathic pulmonary fibrosis. J Clin Pathol 1995; 48: 330-334.

tant protein A predicts survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 751-759.
4 7. Y HONDA, Y KUROKl, E MATSUURA et al. Pulmonary surfactant protein D in sera and bronchoalveolar lavage fluids. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 1860-1866.
48. Y HONDA. Y KUROKI, N SHUUBO et al. Aberrant appearance of lung surfactant protein A in sera of patients with idiopathic pulmonary fibrosis and its clinical signifi-cance. Respiration 1995; 62: 64-69.
49. 0 LESUR, AM BERNARD, RO BEG LN. Clara cell protein (CC-16) and surfactant-associated protein A {SP-A) in asbestos-exposed workers. Chest 1996; 109: 467-474.
SO. A CAPELLI, M LUSUARDI, CG CERUTrl et al. Lung alkaline phosphatase as a marker of fibrosis in chronic interstitial disorders. Am J Respir Crit Care Med 1997; l55: 249-253.

51. J KOBAYASHI, S KITAMURA. KL-6: a serum marker tor interstitial pneumonia. Chest 1995; I 08: 311 -31 S.
52. Y INOUE, K NISHIMURA, M SHJODE ct al.
of serum KL-6 levels in patients 'With pulmonary tuberculo-
sis. Tuber Lung Dis 1995; 76: 230-233.
53. J KOBAYASHI, S KITAMURA. Serum KL-6 for the evaluation of active pneumonitis in pulmonary sarcoidosis. Chest 1996; I 09: 1276-1282.

Os corticoides nao estao indicados na terapeutica da D.P.O.C. estabilizada

J. MARIANO MACHADO•

Existem diversas doenr;as respirat6rias nas quais sc
verifica existir maior ou menor limitar;ao do -tluxo
aereo associado ou nao a urn pro<:esso inflamat6rio de
intensidade variavel. Sao cxemplos disso a Asma

• Chefe de e Director da Pneumologia
e UCIP do Hospital de Sllo Marcos. Braga

64

Br6nquica (AB) e a Doenr;a Pulmonar Obstrutiva Cr6nica (DPOC).

A reversibilidade daquela limitar;ao por detennina-da obstrur;ao bronquica difusa e maior e mais rapida na AB do que na DPOC face a utilizar;ao de broncodi-latadores.

A presenr;a de uma lirrtitar;ao cr6nica ao fluxo

Janeiro/Fevereiro 1998