REV PORT PNEUMOL Ill (2): 225-230

CURSO P6S-GRADUADO

Fisiopatologia Respiratoria

- da biopatologia a funcional*

IV- Bases Ana to micas da Pleural

ANTONIO DE SOUSA PEREIRA

Departamento de Anatomia do Instituto de Ciencias Biomedicas Abel Salazar

Anatomia Microsc6pica da Pleura

A pleura e constituida por uma monocamada de
celulas mesoteliais aderentes a uma lamina basal e

assentes sobre tecido conjuntivo. No folheto parietal da
pleura este epitelio simples pavimentoso assenta sobre
uma camada de tecido conjuntivo rico ·em colagenio e fibras elasticas contendo vasos sanguineos e linfaticos e ainda numerosas termina9<Ses nervosas sensiveis a dor. No folheto visceral o tecido conjuntivo submesoteli-al e caracterizado pela sua pouca espessura feita sobretudo por fibroblastos e histi6citos e com escassas fibras colagenicas. E a chamada endopleura. Sob a endopleura encootra-se entao tecido conjuntivo rico em colagenio e fibras elasticas. Estas fibras elasticas, ao

• lntegrado no XJ Congrcsso de Pneumologia. Coimbra,
5 de Novembro de 1995.
Coordenadores do Cutso: Prof. A. Bensabat Rendas
c Prot: Luis Cardoso de Oliveira

Recebido para 97.1.6

1997

contrano das de colagenio que se orgaoizam em arranjos paralelos, formam uma rede irregular. Final-mente sob a camada conjuntiva encontramos urn rico componente vascular (intersticial) constituido por vasos sanguineos e linfaticos.
Embora esta estrutura basica da pleura seja com urn as vanas especies de mamiferos podero-se distinguir dois grupos de animais no que se refere a espessura relativa da pleura: os de pleura fina, de entre os quais se salienta o cao, animal frequentemente utilizado em estudos de fisiologia pleural, e os animais de pleura espessa entre os quais se encontra o Homem e tam bern o cameiro e o porco.
Tern sido sugerido que esta diferen<;a de espessura da pleura, particularmente da pleura visceral, deve ser tida em conta quando se pretendem generalizar para o homem conclusoes de experiencias realizadas em varios modelos animais. De facto para alguns autores a circulayao arterial da pleura visceral nos animais de pleura fina tern origem na circula<;ao pulmonar, en-quanto que nos animais de pleura espessa ela tern

Vol. m N"2 225

REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

origem na bronquica. Dada a de
pressaes que se observa nestas duas circulac;:oes facil e
deduzir a potencial importancia desta de
estrutura pleural na fisiologia da cavidade serosa. Contudo, estudos.mais recentes parecem indicar que a da pleura visceral nao se rege por conceitos
tao estritos: num mesmo animal pode ser encontrada pleura de diferentes espessuras sendo estas variayoes dependentes da excursao pleural durante o ciclo respirat6rio.
A hip6tese que prevaleceu desta polemica (I) e a de que a irrigayao arterial do folheto visceral da pleura tem uma origem dupla, ou seja, recebe arteriolas quer da bronquica quer da circulac;:ao pulmona.r. Esta de conceitos ace rca da ci

arterial da pleura implica a revisao dos conceitos classicos sobre a dinamica da circulac;:ao do tluido pleural. De acordo com os modelos mais antigos, a filtrac;:ao de tluido pleural processar-se-ia ao nivel da pleura parietal (devido a sua irrigac;:ao arterial ser feita a pressao sistemica) e a drenagem far-se-ia atraves da pleura viscera] (com pressoes inferiores no seu aporte vascular decorrentes da sua irrigac;:ao por ramos da arteria pulmonar). 0 conhecimento actual de que a pleura visceral tern uma irrigac;:ao mais complexa1 de tipo misto com urn componente dependente da circula-sistemica, tomou premente a elaborac;:ao de novas investigac;:oes sobre a depurac;:ao de substancias, quer liquidas quer s6lidas, a partir do espac;:o pleuraL

Pleural

A depurac;:ao pleural de liquidos, electr6litos.e particulas tern sido objecto de estudos atribuindo-se a Dybkowsky em 1866 a primazia na abordagem cientifica deste problema. Para este autor a absoryao de particulas e liquidos presentes no espayo
pleural far-se-ia atraves de estomas - de
comunicac;:ao entre a cavidade pleural eo IU.men linfati-co ja descritos anteriormente numa outra serosa, a peritoneal por von Recklinghausen -, que existindo na cavidade pleural ao nivel <b pleura costal, permitiam a

226

drenagem para vasos linfaticos da pleura parietal. Esta absoryao atraves de estomas seria determinada pelos movimentos respirat6rios. Aos vasos linfaticos da pleura visceral era atribuido urn papel nulo oeste processo de pleural.
Trabalhos subsequentes levaram a interpretac;:oes que minimizavam o papel dos linfaticos na
do espayo pleural, atribuindo urn papel preponderante neste processo aos vasos sanguineos. Estas propostas derivaram de urn conhecimento incorrecto da anatomia

do sistema linfatica do torax pois eram baseadas no principio de que os linfaticos pleurais drenavam na sua totalidade para o canal toracico o que e, como se sabe incorrecto.

Em 1949 Courtice e Simmonds (2) reinvestigaram este problema. Estes cientistas introduziram plasma corado na cavidade pleural do gato ap6s canulac;:ao do canal toracico e de urn outro canallinfatico junto da base do pescoc;:o (que se presume ser a grande veia linfatica). Eles observaram que nos animais em que foi canulado apenas o canal toracico era detectado corante na corrente sanguinea, enquanto que nos animais pertencentes ao grupo em que o canal tonicico e a grande veia Linfatica foram canulados o corante nao era detectado na Corrente san guinea, sendo recuperado na sua totalidade atraves das canulas introduzidas no canal toracico e na grande veia linfatica. Concluiram estes autores que a drenagem linfatica das cavidades pleurais se fazia predominantemente para a grande veia linfatica, deste modo justificando o erro interpretativo dos autores dos finais do seculo passado que haviam postulado que a do Uquido pleural seria feita atiaves dos vasos sanguineos.
E interessante notar que no exame post mort en dos animais utilizados nestas experiencias nao se constatou a presenc;:a do marcador no parenquima pulmonar o que a ideia de que a absorc;:ao de substancias presentes no espac;:o pleural se fazia predominantemen-te atraves dos linfaticos da pleura parietal. Trabalhos mais recentes (3) mostraram uma em 90% da taxa de remoyao de liquido pleural ap6s Liga¢o da grande veia J..infatica e canal toracico o que confinnou mais uma vez o papel preponderante dos linfaticos pleurais na

Vol. IDN"2 1997

FISIOPATOLOGIA RESPIRA TORIA- DA BIOPATOLOGIA A EXPLORAc;Ao FUN ClONAL

depurayao do espa9o ao qual estao associados.
Em 1949, Cooray (4) voltou a estudar a depura9ao do espa90 pleural, numa investiga9ao que tinha como objectivo compreender a razao da baixa frequencia de mediastinites no homem apesar da frequencia elevada de patologias pleuro-pulmonares. Com efeito numa serie de 2808 aut6psias realizadas no University College Hospital, da Universidade de Londres forarn encontrados apenas 22 casos de mediastinite apesar de haver 1558 casos que mostraram altera9oes inflamat6-rias do pulrnao e pleura. Dado nessa altura era ja conbecido que a drenagem I infatica da cavidade pleural se fazia pel a pleura costal e mediastinica, foi postulado a existencia de mecanismos locais de defesa do medias-

fino sendo estes procurados. Ap6s uma serie de expe-riencias em animais de laborat6rio consistindo na introdu9ao na cavidade pleural de varias substancias como tinta da china, azul de tripano, carmim de lltio, particulas de silica, suspensoes de gl6bulos rubros de coelho, oleos vegetais e varios tipos de bacterias, Cooray descreveu o trajecto destes componentes no interior da cavidade pleural. Este investigador estabele-ceu que os marcadores se distribuiam preferencialmen-te junto do mediastino inferior, com uma disseminayao cefatica ulterior. Este tipo de localizayao de liquidos e particulas injectados na cavidade pleural foi recente-mente conflfmado (s) atraves da injecyao intrapl.eural de substancias radioactivas cujo trajecto foi seguido por uma camara de raios gama.
A acumulayao de substancias no mediastina caudal faz-se junto de duas pregas de pleura que unem o pericardio ao diafragma e que tern o nome de pregas pleurais retrocardiaco-mediastinicas, em particular em areas espessadas destas pregas que correspondem as chamadas manchas leitosas (milky spots). Dado que sempre que substancias estranhas na cavidade pleural etas eram precocemente fagocitadas por macr6fagos presentes nas manchas leitosas, nao atingindo os tecidos mediastinicos, Cooray postulou que estas estruturas teriam urn papel fundamental na defesa do mediastino relativamente a agressoes oriun-das da cavidade pleural, bern como na resoluyao de processos patol6gicos do espayo pleura.!. 0 autor deste

Maryo/Abril1997

modo obtinha uma explicayao coerente para a baixa frequencia de mediastinites encontrada na serie de aut6psias humanas com que iniciou estes estudos. As manchas leitosas (milky spots), designadas assim na literatura anglo-sax6nica devido ao seu aspecto punctiforme esbranquiyado, foram descritas pela primeira vez na cavidade abdominal por von Recklinghausen em 1873 e por Ranvier em 1874. A primeira documentayao deste tipo de estruturas na cavidade pleural do Homem foi feita por Otto Kamp-meier em 1928 (6) (dai a de Focos de Kampmeier aplicada por vezes as manchas leitosas localizadas na pleura humana). No interior da cavidade tonicica encontramos este tipo de estruturas localizadas preferencialmente no mediastino inferior junto dos grandes vasos e nervos (7), e nas pregas pleurais retrocardiaco-mediastinicas e ligamento pulmonar ( 4,8,9). A localizayao junto dos gran des vasos do torax e particulannente importante no caso do Homem visto que em resultado de uma mais pronunciada rota9ao para a esquerda do corayao durante o periodo fetal, as pregas atras descritas rebatem sobre os grandes vasos do mediastino posterior, constituindo esta uma das preferenciais das manchas leitosas na
especie humana. Tam bern ao Iongo do rebordo inferior das costelas, na sua face endotonicica, podemos encontrar manchas leitosas, integradas nos chamados orgaos pleuro-adiposos (10). As manchas leitosas dos org1ios pleuro-adiposos aparecem em grande nllmero nos recem nascidos, desaparecendo progressivamente a medida que o sistema imune da crian9a se vai modifi-cando (10).
As manchas leitosas aparecem como pequenas areas, circulares ou ovais, de espessamento do folheto parietal da pleura, raramente atingem I mm de diame-tro e sao revestidos por celulas mesoteliais de forma mais arredondada do que as restantes celulas mesoteli-ais que aparecem na pleura. Entre as celulas de revesti· mento das manchas leitosas encontram-se numerosos

poros intercelulares ( 11 ). lnvestigayoes por microsco-pia electr6nica mostraram que as manchas leitosas sao constituidas por urn emaranhado de capilares sanguine· os de ti po fenestrado com uma lamina basal caracteristica·

Voi.IDN°2 227

REVIST A PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

mente pouco desenvolvida. Os vasos s!o circundados por urn conjunto heterogenio de celulas: macr6fagos, linf6ci-tos T, linf6citos B, mast6citos, etc. No peritoneu a percentagem relativa de cada uma destas celulas foi recentemente definida ( 12 ): os macr6fagos constituindo cerca de 4 7% da celular s!o o elemento mais

numeroso, seguido do linf6cito B (29%),linf6cito T (12%) e mast6citos (6%). Foi tambem documentado que esta composi9ao celular relativa se altera nipida-mente em resposta a estimulos diversos introduzidos na cavidade serosa ( 13 ).
A diversidade de aspectos que assumem as manchas leitosas quando observados no seu conjunto levou a que fossem sistematizadas segundo a sua forma (9). Assim as manchas leitosas podem ser divididas em 4 tipos diferentes: i) Intramembranoso- sao ov6ides ou elipticas e encontram-se nas zonas em que existe contacto entre duas superficies mesoteliais podendo ser divididas em dois subtipos- vasculonodular e vasculo-membranoso, sendo este ultimo caracteristico do ligamento gastroesplenico; ii) Sessil Marginal - o tipo rna is numeroso encontrado ao Iongo de faixas adiposas e dos grandes vasos, tern a fonna de uma flor de hortensia; iii) Pediculado- caracterizadas por possui-rem urn Iongo pediculo, aparecem sobretudo junto das rai zes mesentericas; iiii) Solitario Poyco Vascularizado- aparece disperso pela pleura medlasti-nica, isolado e possui uma vasculariza9ao diminuta e dificil de demonstrar. A estes diferentes padroes morfol6gicos niio foram atribuidas diferen9as funcio-nais pelo que o significado desta classificayao esta ainda por definir.
Mais importante que a forma e provavelmente o numero de manchas leitosas o qual varia em fu09ii0 da idade. No peritoneu humano a contagem de manchas leitosas em diferentes idades (14) mostrou urn numero medio de manchas leitosas no grande epiplon de cerca de 40 por cm2 entre o nascimento eo primeiro anode idade diminuindo para cerca de 20/cm2 aos do is anos, I 0/cm

2
aos tres anos e 2/cm2 nos adultos. A natureza
da sua composi9iio celular, alguma evidencia de e o facto de estes orgaos sofreram uma atrofia progressiva, a medida que ha amadurecimento do

228

sistema imunol6gico levou a que fosse postulada para estes orgaos uma fun9ao identica a do timo (1s). No entanto, a inexistencia de areas de linf6citos T e B bern definidas contradiz esta teoria; actualmente a interpre-tayao mais defendida e a de que estes corpusculos correspondam a tecido linf6ide sem uma bern definida dos seus linf6citos Be T(16,17).
Na pleura, as manchas leitosas localizam-se na pleura parietal e mediastinica estando ausentes na pleura visceral. 0 facto dos estomas, tambem estarem confinados a pleura parietal sugere uma participa9ao importante do folheto parietal na do espayo pleural.
Os conceitos mais recentes sobre a depura9ii0 de substancias presentes no espa9o pleural indicam que:
1) agua, electr61itos e substancias de pequeno peso molecular podem ser absorvidas pelos capilares san-guineas da pleura visceral ap6s atravessarem a celula mesotelial (Is) ou atraves de jun9oes intercelulares; II) as substancias de maior peso molecular nao sao absorvidas pela pleura visceral (7). Trabalho realizado por nos (19,20) demonstrou que, contrariamente aos conceitos correntes a celula mesoteliaJ da pleura visceral, e capaz de captar particulas presentes na cavidade pleural, aparecendo estas sucessivamente no tecido conjuntivo subpleural, no interior de linfaticos subpleurais, nos lirifaticos peribroncovasculares e nos tecidos I info ides bronco-alveolares (BAL T -Broncho Alveolar Lymphoid Tissue). Esta do espa9o pleural realizada pelas celulas mesoteliais da pleura visceral embora se possa revestir de importancia em termos fisiopato16gicos e terapeuticos e, no entanto, urn componente mrnor no processo global da depura-do espayo pleural ja que a depurayao pleural se faz fundamentalmente pela pleura parietal nomeadamente atraves dos seus vasos linfaticos. Em 1987 foi propos-to urn novo modelo para a administra9iio de drogas citostsiticas (21 ). consistindo na administrayao intraca-vitaria de citostaticos absorvidos em particulas de carbono. Com este tipo de formulavoes pretende-se conseguir urn aumento da eficacia terapeutica e uma diminui9iio da toxicidade sistemica norrnalmente associada a de drogas de tipo citostatico.

Vol. m N"2 Mar<;o/Abril 1997

FISIOPATOLOGIA RESPIRA T6RIA-DA BIOPATOLOGIA A EXPLORA<;:AO FUN ClONAL

Este duplo objectivo sera atingido caso se consigam obter concentra9oes elevadas de citostatico no local de inj e nos ganglios linfaticos satelites onde se localizem as celulas neoplasicas a eliminar. sem concentray()es significativas nas restantes areas corpo-ra is.
A potencial na pratica terapeutica da administra9iio intrapleural deste tipo de formula9oes acrescentou wn novo motivo de interesse para o estudo da depura9iio pleural de partfculas. Com efeito em bora sejam numerosos os trabalhos em que se estuda a depura9ao de particulas presentes no espa9o pleural eles limitam-se a descrever o que se passa ao nivel da cavidade pleural e nao aquilo que se passa entre o momento em que a particula abandona a cavidade pleural e o momento em que aparece na circula9iio sanguinea. Dado que a administrayao intracavitaria de drogas c.itostaticas tern por objectivo obter uma ac9ii0 terapeutica precisamente neste tempo intermedio que nao esta estudado, este foi urn dos motivos por que nos propusemos estudar a distribui9ao intratonicica de urn marcador introduzido na cavidade pleural, procurando dessa forma estabelecer urn mapa cinetico do envolvi-mento sequencia! dos varios grupos ganglionares do torax. Os resultados deste estudo discutidos.

BIBLIOGRAFlA

I. PISTOLESI M. MINlATI M. GUJNTINl C. Pleural liquid and solute exchange - state of the art. Am Rev Respir Dis 140: 825-847; 1989.
2. COURTICEFC, SIMMONDS WJ.Absorption offluids from the pleural cavities of rabbits and cats. JPhysiol109: 117-130; 1949
3. NAKAMURA T, TANAKA Y, FUKABORIT,IWASAKJ Y, NAKAGAWA M, KIRA S. The role of lymphatics in remo-ving pleural liquid in discrete hydrothorax. Eur Respir J I: 826-831; 1988.
4. COORA Y GH. Defensive mechanisms in the mediastinum with special reference to the mechanics of pleural absorption.
J Path Bact 61: 551-567; 1949.
5. MISEROCCHJ G, PISTOLESI M, MIN1A TIM et al. Pleural

Marc,:o/ Abri I 1 997

Trabalho anterior do nosso grupo tinba evidenciado a existenciade uma rede linfatica muito desenvolvida

ao nivel da pleura visceral (22). 0 estudo da anatomia desta rede extremamente desenvolvida e que apresenta amplas conexoes com a rede linfatica profunda do e para a qual e questioruivel wna participayao significativa no processo de clearance do espayo pleural, foi tambem urn dos objectivos das nossas investigayoes sendo abordado.
As recentes polernicas em torno da natureza e fun9ii0 das manchas leitosas levaram-nos a ideaJizar um conjunto de experiencias utilizando substancias com diferentes potenciais imunogenicos, para estudo da natureza da resposta das manchas leitosas a estes diferentes estimulos. Os dados obtidos, (23), permitem--nos sustentar para as manchas leitosas da cavidade pleura] uma funyiiO identica a do tecido linf6ide, a semelhan9a da que e apontada para as manchas leitosas da cavidade abdominal, motivo pelo qual propusemos que estas sejam agrupados conjuntamente sob a desig-na9iio de Tecido Linf6ide Associado as Serosas (SALT -Serosal Associated Lymphoid Tissues) por oposi9ii0 a designa9iio OALT (Omentum Associated Lymphoid Tissues), proposta por Beelen e col. em 1991, designa-9iiO esta que nao engloba os milky spots da cavidade toracica.

liquid pressure gradients and intrapleural distribution of injected bolus. J Appl Physiol Respir Environ Exercise Physiol
56: 526-532; 1984.
6. KAMPMEIER OF. Concerning certain mesothelial thicke-nings and vascular plexuses of the mediastinal pleura, associa-ted with histiocyte and fat-cell production, in the human newborn. AnatRec 39: 201-213; 1928.
7. KANAZA WA K Exchanges through the pleura. In: "The pleura in health and disease". Ed Chretien J, Bignon J, Hirsch A. Marcel Dekker, Inc. New York, Basel: 195-231; 1985.
8. MIXTER RL. On macrophageal foci ("milky spots") in the pleura of different mammals including man. Amer J Anat 69: 159-186; I 941.
9. KANAZAW A K, ROE FJC, YAMAMOTO T. Milky spots

Vol. illN" 2 229

REVIST A PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

{Taches laiteuses) as structures which trap asbestos in mesot-helial layers and their signifcance in the pathogenesis of mesothelial neoplasia. Int 1 Cancer 23: 858-865; 1979.
I 0. AHARINEJAD S, FRANZ P, FIRBAS W. The milky spots on the chest wall of newborns. Acta Anat 138: 341-347; 1990.
II. MIRONOV VA, GUSEV SA, BARADI AF. Mesothelial stomata overlying omental milky spots: scanning electron microscopic study. Cell Tissue Res 201: 327-330; 1979.
12. SHIMOTSUMAM, TAKAHASHIT,KAWATAM,DUX K Cellular subsets of the milky spots in the human greater omentum. Cell Tissue Res 264: 599-601; 1991.
13. BEELEN RHJ, FLUITSMA OM, HOEFSMIT ECM. The cellular composition of omental milky spots and the ultrastruc-ture of milky spot macro phages and reticulum cells. J Reticulcr endothelial Soc 28: 585-599, 1980
14 SHIMOTSUMAM, KA WAT AM, HAGIW ARA A, TAKA-HASHI T. Milk')' spots in the human greater omentum. macroscopic and histological adentification. Acta Anal 136211-216; 1989.
15. KOTEN JW, OTTER WD. Are omental milky spots an intestinal thymus?. Lancet338: 1189-1190; 1991.
16. BEELEN RHJ. Role of omental milky spots in the local immune response. Lancet 339: 689: 1992.
17. SHIMOTSUMA M, SIMPSON-MORGAN M. Omental milky spots. Lancet 338: 1596: 1991
18 WANG NS. The regional difference of pleural mesothelial cells in rabbits. Amer Rev Res par Dis II 0: 623-633; 1974.

19. PEREIRA AS, GRANDE NR. CARY ALHO E, RIBEIRO A Evidence of drainage of tungsten particles introduced in the pleural space through the visceral pleura into the lung pa-renchyma. Acta Anatomica 145: 416-419; 1992.
20. PEREIRA AS, GRANDE NR Experimental study on particle clearance from the pleural space into the thoracic lymph nodes. Lymphology 25: 120-128; 1992.
21. HAGIW ARA A, TAKAHASHI T. A new drug delivery system of anticancer agents: activated carbon particles adsorbing anticancer agents. In Vivo I: 241-252; 1987.
22. GRANDE NR. RIBEIRO 1, SOARES M, CARY ALHO E. The lymphatic vessels of the lung: morphological study. Acta Anal 115: 302-309; 1983.
23. PEREIRA AS, AGUAS AP, OLIVEIRA MJ, CABRAL 1M, GRANDE NR Experimental modulation of the reactivity of pleural milky spots (Kampmeier foci) by Freund's adjuvants, betamethasone and mycobacterial infection. Journal of Anatomy 185 (3): 471-479; 1994.

Endcrcc;o para correspondcncia:
Prof. Dou1or Antonio de Sousa Pereira

Dcpanamenlo de Analomia Nonnal
lnslitulo de Cicncias BiomCdicas Abel Salazar

Largo Prof Abel Salazar. n• 2
4050 PORTO

A

ASMA BRONQUICA
CURSO fNTERACTlVO PARA MEDICOS DA CARREIRA DE CLINICA GERAL

Patrocinio:

C LUBE ASMA

6/axoWe//come

230 Abril 1997