

Capítulo 8

Síndromes hemorrágicas pulmonares*

Pulmonary hemorrhage syndromes

EDUARDO DA ROSA BORGES¹, ALEXANDRE MUXFELDT AB`SABER², CARMEN SÍLVIA VALENTE BARBAS³

Resumo

As síndromes hemorrágicas pulmonares caracterizam-se por infiltrado pulmonar bilateral, queda dos níveis de hemoglobina e hipoxemia. Dentre as causas de sangramento estão as infecções, vasculites, coagulopatias e doenças do colágeno. A terapêutica consiste do tratamento da doença causal e suporte ventilatório, podendo ser associada a plasmafereze.

Descritores: Hemorragia; Infecção; Vasculite; Transtornos da coagulação sanguínea; Doenças do colágeno

Abstract

Pulmonary hemorrhage syndromes are characterized by bilateral pulmonary infiltrates, decreased serum levels of hemoglobin, and hypoxemia. The causes of pulmonary hemorrhage include: infections, vasculitis, coagulopathies and collagen diseases. The therapy consists of treating the underlying disease and providing ventilatory support. In some cases, performing plasmapheresis can be beneficial.

Keywords: Hemorrhage; Infection; Vasculitis; Blood coagulation disorders; Collagen diseases

INTRODUÇÃO

As síndromes pulmonares hemorrágicas encontram-se designadas na literatura médica atual como: hemorragia pulmonar, hemorragia alveolar (HA), hemorragia intraparenquimatosa pulmonar, hemorragia microvascular difusa do pulmão, etc. Esses termos são normalmente utilizados para designar sangramentos que se originam da microvasculatura pulmonar: arteríolas, capilares e vênulas, muitas vezes decorrentes de lesão envolvendo a membrana alvéolo-capilar. Esta revisão tem como principal objetivo uma abordagem geral das síndromes hemorrágicas pulmonares, com ênfase nos sangramentos provenientes da microvasculatura pulmonar e via aérea inferior, denominados a partir de agora apenas hemorragia alveolar (HA). Esta nomenclatura tem a intenção de diferenciar este tipo de sangramento de outro, muito mais comum como causa de hemoptise, geralmente originado em lesões focais das vias aéreas e do parênquima pulmonar e acomete a circulação brônquica, e não a pulmonar, e que afeta os alvéolos apenas de maneira secundária quando o sangue proveniente das vias aéreas maiores é aspirado.⁽¹⁾ Clinicamente a HA apresenta-se como dispnéia (25% a 100%), tosse, hipoxemia, aumento do gradiente alvéolo-

arterial, hemoptise (25% a 100%), febre (25% a 100%), dor torácica (20% a 30%), anemia (75% a 100%) e imagem radiológica de infiltrado alvéolo-intersticial (80% a 100% dos casos), geralmente bilateral, mas podendo se apresentar de maneira unilateral ou até lobar. A ocorrência de derrame pleural associado à HA é um pouco mais rara.⁽¹⁻³⁾ Além dos sintomas específicos da HA podem estar presentes sintomas relacionados a doenças sistêmicas que predisponham à HA, como doenças do tecido conjuntivo e vasculites.

A presença de hemoptise, apesar de bastante comum, não é obrigatória e deve sempre ser bem caracterizada, sendo fundamental o diagnóstico diferencial com hematêmese e epistaxe. Hemoptise maciça, definida por alguns autores como expectoração sanguínea maior que 600 mL/24h, raramente está presente na HA, sendo as lesões endobrônquicas ou lesões inflamatórias ou infecciosas focais as fontes mais comuns de sangramento nestes casos.^(1,4)

Os achados radiológicos são bastante inespecíficos, com infiltrado alveolar difuso, predominantemente peri-hilar, geralmente poupando ápices e seios costofrênicos (Figuras 1-3), o que torna a diferenciação com edema pulmonar e infecção

* Trabalho realizado na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - USP - São Paulo (SP) Brasil.

1. Pós-Graduando Nível Doutorado de Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - USP - São Paulo (SP) Brasil.
2. Doutor em Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - USP - São Paulo (SP) Brasil.
3. Professora Livre-Docente de Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - USP - São Paulo (SP) Brasil.



Figura 1. Radiografia de tórax de paciente com hemorragia alveolar mostrando infiltrado peri-hilar bilateral.

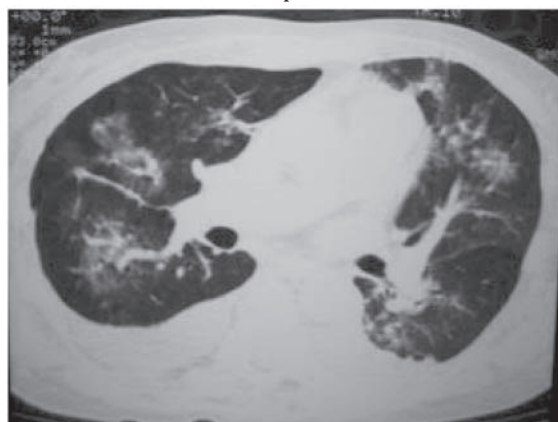


Figura 2 - Tomografia computadorizada de tórax mostrando infiltrado pulmonar peri-hilar bilateral por hemorragia alveolar.

bastante difícil. Infiltrados que não respeitem as cisuras pulmonares são menos sugestivos de infecção. Na evolução radiológica, desde que não haja novo sangramento, a imagem de HA tende a desaparecer de maneira mais rápida que a de infecção, porém mais lentamente que de edema pulmonar.^(1,4-5)

A presença de anemia é quase obrigatória e pode apresentar características de anemia ferropriva. A queda de Hb em valor menor que 1,0 g/dL associada a um novo infiltrado radiológico é bastante sugestiva do diagnóstico.⁽³⁾ Mesmo usando esta definição mais restrita de HA, várias podem ser as causas do sangramento, entre elas: uremia, insuficiência cardíaca congestiva, infecção, tromboembolismo pulmonar, coagulopatias, reação a drogas ou alterações da microvasculatura (primárias ou secundárias).

A confirmação diagnóstica pode ser feita através

de broncoscopia com lavado broncoalveolar (LBA) ou da medida de difusão pulmonar de monóxido de carbono. A alta afinidade da hemoglobina pelo monóxido de carbono ocasiona um aumento na sua difusão. Aumento maior que 30% do valor basal ou uma medida única com 130% ou mais do valor predito são altamente sugestivos do diagnóstico. A pouca disponibilidade deste teste em nosso meio, as condições clínicas desfavoráveis dos pacientes com HA e a perda de sensibilidade do teste caso o exame não seja realizado até 48 horas após o episódio de sangramento são limitações importantes deste método.⁽¹⁻³⁾

A broncoscopia com LBA é importante não somente para confirmar o diagnóstico de HA mas também para excluir causas infecciosas ou outros sítios de sangramento. Caracteristicamente, o LBA da HA apresenta uma quantidade progressivamente maior de sangue à medida que se vai instilando soro e o broncoscopista pode observar sangramento proveniente de vários segmentos pulmonares. Na ausência de sangramento ativo, a pesquisa, no líquido do LBA, de macrófagos contendo hemosiderina auxilia no diagnóstico.^(1-3,6) Marcadores de atividade inflamatória e testes visando o diagnóstico etiológico específico serão comentados adiante, assim como a biópsia pulmonar, que apresenta pouca utilidade no diagnóstico de HA, mas pode ser fundamental na pesquisa de sua etiologia.

A HA pode ser uma manifestação de uma gama variada de doenças e o processo comum a todas elas é um sangramento difuso nos ácinos pulmonares (Figura 4). Histologicamente, a HA pode apresentar-se como um sangramento discreto com relativa preservação da arquitetura alveolar, como, por exemplo, nos casos secundários a distúrbios de coagulação, estenose mitral e inalação de substâncias tóxicas, em que um aumento da pressão hidrostática na microcirculação pulmonar associado a alterações da permeabilidade da barreira alvéolo-capilar parecem contribuir para o sangramento (Figura 4b).⁽⁶⁾

Outra forma de apresentação histológica é a capilarite pulmonar (Figura 4c), que pode aparecer isoladamente ou em associação com inflamação de arteríolas e vênulas. Novamente, várias são as doenças que podem cursar com capilarite pulmonar, e sua fisiopatogenia ainda não está bem estabelecida. Histopatologicamente, há um infiltrado intersticial neutrofilico, com boa parte destas célu-

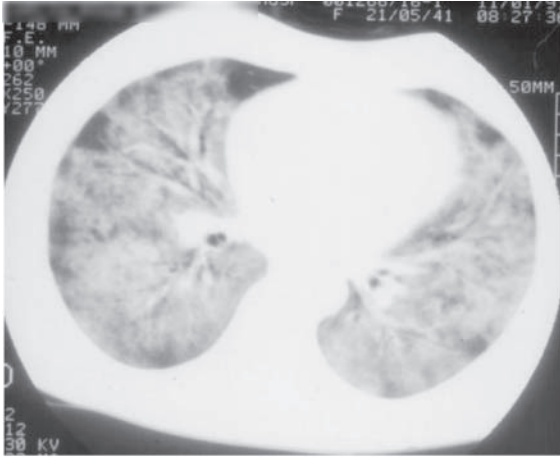


Figura 3 - Tomografia computadorizada de tórax mostrando hemorragia alveolar difusa.

las em apoptose, resultando num espessamento do espaço intersticial formado por edema, fibrina e neutrófilos íntegros e fragmentados. Este processo geralmente leva a uma necrose fibrinóide lesando também a membrana basal dos capilares alveolares e permitindo o extravasamento de fibrina, neutrófilos e, principalmente, hemácias para a luz alveolar, caracterizando a HA. Sabe-se que este processo é comum às doenças que cursam com capilarite porém, na maioria dos casos, não se sabe qual o estímulo inicial para o acúmulo de neutrófilos no espaço alveolar.

Schlomo Cohen,⁽⁶⁾ analisando alguns estudos prévios que indicam que a gravidade da lesão pulmonar é dependente não só do número de imunocomplexos a que o indivíduo está exposto, mas também do número de neutrófilos circulantes disponíveis, postulou que as células presentes na circulação pulmonar seriam as responsáveis por filtrar os imunocomplexos e carregá-los até os capilares alveolares, sendo então diretamente relacionados à indução de sangramento. Os neutrófilos levariam os imunocomplexos em sua superfície ou já fagocitados e, durante este transporte, a liberação de algumas enzimas, mediadas ou não pela ação de anticorpos contra os imunocomplexos ou contra os neutrófilos que os apresentam, acarretaria na destruição neutrofilica com liberação de substâncias quimiotáticas e pró-inflamatórias com perpetuação do processo. Dessa maneira, ainda segundo esse autor, os neutrófilos pulmonares teriam a função de retirar da circulação sistêmica vírus, bactérias, parasitas, ou qualquer outro tipo

de imunocomplexo, correndo o risco, no entanto, de esses imunocomplexos desencadear as reações acima descritas, resultando na HA. Cohen defende ainda que o fato de haver extravasamento de hemácias, fibrina e, principalmente, neutrófilos para a luz alveolar retiraria uma parte do estímulo inflamatório, justificando, de certa maneira, a cessação espontânea do sangramento em alguns episódios.

Qual estímulo iniciaria estas reações e por que algumas pessoas estão sujeitas a elas e outras não ainda são perguntas a serem respondidas.⁽⁷⁾ Em alguns casos já existem explicações parciais, como por exemplo na síndrome de Goodpasture, em que uma mutação no cromossomo que determina a formação da cadeia alfa-3 de colágeno tipo IV, presente principalmente na membrana basal de pulmões e rins, alteraria a estrutura desta cadeia ocasionando a formação de anticorpos contra esta membrana basal alterada.⁽⁸⁾ Algumas bactérias capazes de produzir os chamados superantígenos (pois têm capacidade para desencadear resposta inflamatória desproporcional ao estímulo), também foram implicadas na iniciação do processo inflamatório que resulta na capilarite, principalmente nas vasculites relacionadas aos anticorpos anticito-plasma de neutrófilo (ANCA). Favoráveis a esta teoria existem alguns estudos *in vitro* e estudos em pacientes com granulomatose de Wegener que demonstraram maior incidência de descompensação relacionada à colonização das vias aéreas dos doentes por *S. aureus*. Esta hipótese talvez ajude a explicar o melhor controle destes doentes durante a fase de remissão com o uso associado do cotrimoxazol, que agiria como imunomodulador mas também como auxiliar no controle de infecção/colonização.⁽⁹⁻¹⁰⁾ Mesmo nas síndromes não relacionadas ao ANCA, os agentes infecciosos podem induzir o processo que culminará com o sangramento pulmonar de diversas maneiras, seja desencadeando a resposta imunológica e formação de anticorpos (vírus, principalmente citomegalovírus, parvovírus B 19, vírus da imunodeficiência humana, vírus da hepatite B, e vírus da hepatite C, entre outros, e bactérias como *Neisseria sp.*, *S. aureus*, *Streptococcus sp.*), invadindo o endotélio vascular e causando lesão direta (*Strongyloides stercoralis*), liberando endotoxinas (*S. aureus*) ou uma associação destes mecanismos (leptospirose).⁽⁹⁻¹⁴⁾

Alguns medicamentos (difenilhidantoína, PTU, D-penicilamida, sirolimus, por exemplo) e drogas ilícitas (cocaína) podem desencadear vasculites imunomediadas enquanto outros parecem facilitar sangramento sem vasculite em pacientes com fatores predisponentes (abciximab, por exemplo).^(3-4,15-18)

Aneurismas da artéria pulmonar e seus ramos associados à doença de Behçet e da síndrome do anticorpo antifosfolípide também são descritos como causa de sangramento pulmonar.⁽¹⁹⁻²²⁾

Após a realização do diagnóstico da HA, é de suma importância a investigação de doenças que estejam causando ou contribuindo para o sangramento pois deste diagnóstico dependerá a instituição de tratamento adequado. Para este fim deve-se iniciar com uma história clínica detalhada, incluindo pesquisa de antecedentes de doenças reumatológicas, exposição a fatores de risco, coagulopatias prévias, uso de medicamentos. O exame físico minucioso é importante no sentido de se achar dados que apontem para doenças sistêmicas como causadoras da HA, como por exemplo artrites e artralguas, petéquias, hematomas, lesões cutâneas sugestivas de vasculite, sinusiopatia de repetição, nariz em “sela” e alterações oculares.

A avaliação laboratorial geral deve conter: dosagem de hemoglobina e hematócrito para avaliar o grau de anemia e a evolução do paciente (estabilidade ou nova queda de hemoglobina, leucograma (infeccioso, eosinofilia (Churg-Strauss, strongiloidíase), função renal e urina I para detecção de acometimento renal simultâneo e uremia, plaquetas e tempo de coagulação, pois apesar do pulmão quando íntegro, mesmo na presença de coagulopatias, raramente apresentar sangramento espontâneo, alguns trabalhos mostram que na presença de fatores de risco para sangramento com congestão pulmonar, estenose mitral e vasculites a incidência de hemorragia é maior nos pacientes com distúrbios de coagulação, principalmente se houver plaquetopenia menor que 60.000.^(3,5,7) Além disso, qualquer coagulopatia deve ser corrigida na presença de sangramento ativo. Fibrinogênio, dímero D e outros produtos de degradação de fibrina devem ser solicitados com o intuito de se diferenciar distúrbios primários de coagulação de uma coagulação intravascular disseminada secundária ao processo já instalado. Provas de atividade inflamatória têm mais papel evolutivo que diagnóstico.^(1-3,5,7,23) O “status” imunológico do paciente deve ser pesquisado com sorologia para o vírus da imunodeficiência humana, história de

neoplasia ou uso de imunossupressores.

Mesmo nos pacientes com vasculites sistêmicas e doenças do tecido conectivo previamente conhecidas, a exclusão de causas infecciosas para o sangramento é fundamental visto que a instituição de tratamento imunossupressor na vigência de quadro infeccioso sem tratamento pode trazer conseqüências catastróficas.^(3,7,24-25) Para tanto, devem ser solicitadas hemoculturas e cultura de urina. No LBA deve-se fazer pesquisa direta e cultura para bactérias, fungos e micobactérias, além de reação em cadeia da polimerase para *P. carinii* e vírus (principalmente citomegalovírus,

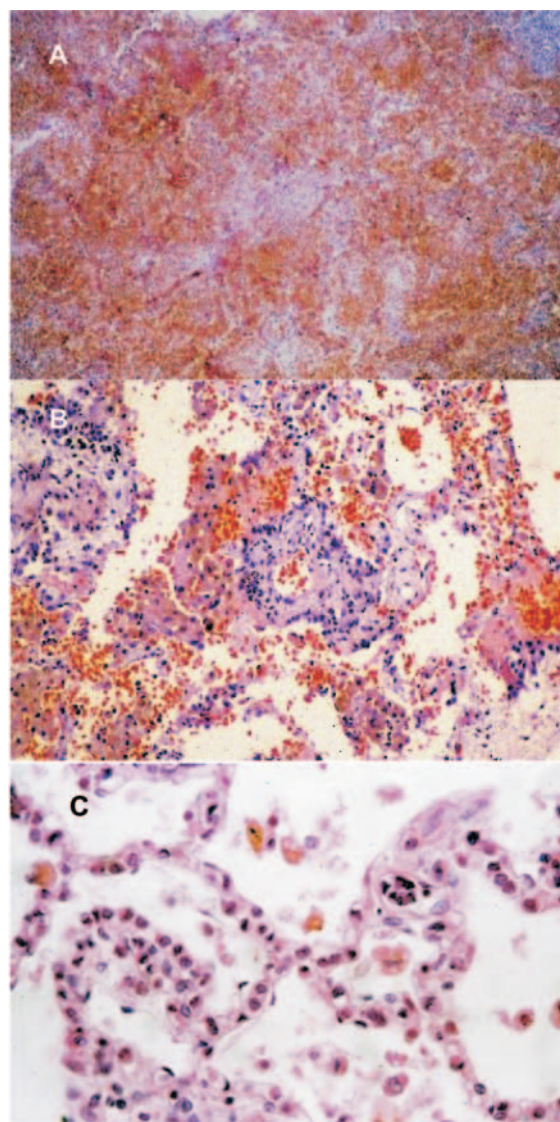


Figura 4 - A) Hemorragia pulmonar difusa; B) Hemorragia recente e antiga: macrófagos com hemossiderina; C) Capillarite: neutrófilos ao longo dos septos alveolares

vírus sincicial respiratório, herpes simples e parvovírus B 19). Antigenemia para citomegalovírus pode ser útil porém a biópsia pulmonar mostrando inclusão viral é o padrão ouro para o diagnóstico de HA secundária a infecção por citomegalovírus. A presença de *Strongyloides stercoralis* no líquido do LBA é diagnóstica, sendo o exame de fezes isoladamente positivo apenas sugestivo de infecção pulmonar por este parasita. No entanto, nas duas situações faz-se imperativo o tratamento da infecção parasitária antes da terapia imunossupressora.^(5,11) Em pacientes com epidemiologia positiva para leptospirose, culturas de urina, do líquido do LBA e hemoculturas devem ser realizadas também em meios especiais (Fletcher, Stuart e Tween 80), assim como deve ser solicitada sorologia específica.^(12,26) Além da pesquisa direta e da cultura para fungos no LBA, a investigação pode prosseguir com sorologia para criptococo, histoplasma, *P. brasiliensis* e *Aspergilos*. Porém, novamente a biópsia se faz necessária para o diagnóstico de certeza, principalmente em caso suspeito de aspergilose pulmonar invasiva.

A HA geralmente ocorre nos pacientes já diagnosticados como portadores de vasculites ou doenças do colágeno, porém, a HA também pode ser a manifestação inicial de uma destas doenças num paciente sem diagnóstico prévio. Nos primeiros, a exclusão de causas infecciosas e a comprovação de atividade sistêmica ou em outros órgãos-alvo da doença de base confirmam a causa da HA. Já nos pacientes previamente hígidos, a investigação destas doenças se impõe.

A granulomatose de Wegener é uma vasculite de pequenas e médias artérias que se caracteriza por uma inflamação granulomatosa necrotizante do trato respiratório superior e inferior e glomerulonefrite necrotizante focal ou segmentar. Desta maneira clinicamente há envolvimento pulmonar e de vias aéreas superiores em 70% a 95% dos casos, com história de infecções de repetição e a presença de nariz "em sela" que é praticamente diagnóstica. O acometimento renal ocorre em 50% a 85% das vezes no decorrer da doença, não estando necessariamente presente na abertura do quadro, mas sendo mais freqüente e geralmente de evolução mais grave quando na presença de HA. Pode haver ainda acometimento cutâneo (40% a 60%), músculo-esquelético (30% a 70%) e ocular (25% a 55% dos casos). Lesões de sistema nervoso central e cardíacas

são mais raras. Laboratorialmente, a análise do sedimento urinário mostrando hematúria e cilindros hemáticos falam a favor de lesão renal associada. Na vigência de atividade da doença, o ANCA-c tem sensibilidade de 90% a 95% e especificidade de 90%, e o ANCA-p pode estar presente em 20% dos casos. Fator reumatóide pode ser positivo em até 60% dos casos. Provas de atividade inflamatória devem estar elevadas. Nos casos de ANCA-c negativo e dúvida diagnóstica, deve-se lançar mão de biópsia tecidual. Apesar da menor sensibilidade, biópsias de lesões cutâneas e de via aérea superior devem preceder a pulmonar por serem menos invasivas. Nos casos com acometimento renal, a biópsia deste órgão evidencia uma glomerulonefrite focal necrotizante pauci-imune e é útil principalmente como diferencial de síndrome de Goodpasture, púrpura de Henoch-Schönlein, nefropatia por IgA e outras lesões que não envolvam glomerulonefrite. A biópsia pulmonar, se necessária e na vigência de HA, deve ser realizada a céu aberto ou por videotoracoscopia, devendo-se evitar a via transbrônquica. Demonstração de arquitetura pulmonar preservada e o não encontro de células inflamatórias no interstício pulmonar é o achado histopatológico típico de HA secundária a distúrbios de coagulação, inalação de substâncias tóxicas, estenose mitral e hemossiderose pulmonar idiopática. Já o encontro de capilarite é característico da poliangeíte microscópica, granulomatose de Wegener, lúpus eritematoso sistêmico e outras doenças do colágeno, como a polimiosite, doença mista do tecido conjuntivo, síndrome antifosfolípide e artrite reumatóide. A capilarite também é encontrada na HA associada a drogas. Se na biópsia pulmonar a céu aberto observarmos a presença de dano alveolar difuso o diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico, inalação de crack, HA associada a transplante de medula e pós-irradiação devem ser considerados.^(1-2,5,23-28)

A poliangeíte microscópica é uma vasculite necrotizante não granulomatosa de pequenos vasos que apresenta HA em 10% a 50% dos casos. O rim é afetado em quase 100% das vezes, podendo haver também artralgias e mialgias (50% a 65%), envolvimento cutâneo (50% a 65%), mononeurite multiplex (15% a 50%) e envolvimento do trato gastrointestinal (30% a 45%). Laboratorialmente caracteriza-se por insuficiência renal, sedimento urinário com proteinúria e hematúria. ANCA-p é positivo em 50% a 75% e ANCA-c em 10% a 15%.

Biópsia renal com granulomatose de Wegener focal pauci-imune, raramente é diagnóstica, sendo a biópsia pulmonar, na vigência de HA, o padrão ouro.^(1-2,5,8,23-24)

A síndrome de Goodpasture consiste em hemorragia alveolar associada a insuficiência renal aguda onde se pode demonstrar a presença de anticorpos antimembrana basal circulantes, geralmente da classe IgG. Estes anticorpos são direcionados contra a cadeia alfa-3 do colágeno tipo IV, presente na membrana basal principalmente de rins e pulmões. A detecção destes anticorpos em pacientes com quadro clínico sugestivo é diagnóstica, e o tratamento deve ser prontamente instituído a fim de se preservar a função renal do paciente. Aproximadamente 10% a 20% dos pacientes terão função renal normal no diagnóstico, mas mesmo nestes, hematúria, proteinúria e hipertensão são achados quase obrigatórios. A biópsia renal mostra deposição linear de IgG. A demonstração de crescentes epiteliais em mais de 50% dos glomérulos amostrados é considerada fator de mau prognóstico renal, assim como creatinina >7g/dL que a do diagnóstico. O complemento sérico geralmente é normal. Pode haver associação com doenças ANCA-relacionadas e, nestes casos, geralmente há outras manifestações de vasculites. O tabagismo, assim como outros fatores desencadeantes, parece estar ligado ao sangramento pulmonar, visto que a ocorrência de HA em pacientes não fumantes é rara. A biópsia pulmonar mostra, à imunofluorescência, depósito linear de anticorpos antimembrana basal na parede alveolar.^(1-2,8,23)

No lúpus eritematoso sistêmico, a hemorragia alveolar pode ser a primeira manifestação da doença em até 30% dos casos e, apesar de ser uma complicação pouco freqüente (2% a 5,4% dos doentes), responde por 22% das complicações pulmonares e apresenta taxa de mortalidade bastante alta na maioria das séries (23% a 92%), com apenas uma série até hoje com sobrevida de 100%. A manifestação extrapulmonar mais comum associada a HA é a nefrite lúpica. Laboratorialmente apresenta complemento baixo, proteínas de atividade inflamatória elevadas, ANA e anti-dsDNA em altos títulos. Amostra de tecido pulmonar com presença de depósitos de IgG de maneira granular na membrana basal ajuda a diferenciar lúpus eritematoso sistêmico de granulomatose de Wegener, poliangeíte microscópica e síndrome de Goodpasture.^(1-3,5,23,25,29)

A hemossiderose pulmonar é um diagnóstico de exclusão visto que não há marcadores específicos. Clinicamente apresenta HA recorrente, sem acometimento renal ou sistêmico.

É mais comum em crianças, mas pode afetar também adultos jovens. A biópsia pulmonar mostra hemorragia alveolar leve sem capilarite, com acúmulo de macrófagos com hemossiderina. Com o tempo pode evoluir com fibrose.^(1,23)

A púrpura de Henoch-Schönlein é uma síndrome caracterizada por púrpura palpável, artrite ou artralgias, dor abdominal, sangramento gastrointestinal e acometimento renal e pulmonar esporádicos, que geralmente acomete crianças. As complicações pulmonares ocorrem em até 6% dos casos e incluem capilarite, arterite, HA e infarto pulmonar. Histologicamente, caracteriza-se pela deposição granular de IgA ao longo do septo alveolar. A nefropatia por IgA em raríssimos casos também pode acometer o pulmão e pode ser considerada uma forma leve de PHS.^(2,30)

A doença de Behçet é caracterizada por estomatite, úlceras genitais e iridociclite. É uma doença com diversas manifestações sistêmicas que acomete o pulmão em 5% a 10% dos casos. Pode causar hemoptise por capilarite difusa, arterite ou ruptura de aneurisma de artéria pulmonar. A biópsia de pulmão ou rim apresenta deposição granular de IgG, C3 e C4.^(2,23)

A síndrome anticorpo antifosfolípide apresenta manifestações clínicas que incluem trombozes arteriais e/ou venosas recorrentes, trombocitopenia e perda fetal recorrente. O acometimento pulmonar é infreqüente e o diagnóstico é feito pelo achado de anticorpo anticardiolipina e/ou anticoagulante lúpico positivo e descartadas todas as outras causas.^(2,20-22,31)

Outras causas de HA são: síndrome pulmão-rim, que provavelmente é um grupo heterogêneo de doenças com acometimento destes dois órgãos e que até o momento não foram classificadas em nenhuma síndrome específica; crioglobulinemia (geralmente associada a infecção pelo vírus da hepatite C); síndrome de Churg-Strauss; e poliarterite nodosa, entre outras.^(2,8,19,32)

TRATAMENTO

Após o diagnóstico da HA e a avaliação da sua gravidade, o tratamento específico deve ser imediatamente iniciado devido à alta morbimortalidade desta síndrome. Distúrbios de coagulação devem ser investigados e corrigidos e a hemoglobina reposta, se estiver em nível inferior a 7 gr/dL, na vigência de sangramento ativo e/ou instabilidade hemodinâmica.

A hipoxemia deve ser imediatamente corrigida através da administração de oxigênio por cateter nasal ou por dispositivos de CPAP e/ou BIPAP nasais pois a administração de pressão positiva nas vias aéreas, além de melhorar a oxigenação, mantém as unidades alveolares pressurizadas tendendo a estabilizar o sangramento alveolar. Nas hipoxemias não corrigidas com a administração de oxigenoterapia e/ou ventilação não invasiva, a intubação orotraqueal associada ao uso de pressão controlada e altos níveis de PEEP impõe-se propiciando a estabilização do sangramento e a melhora da oxigenação e do quadro radiológico destes pacientes.^(3,4) Após a estabilização do quadro hemodinâmico e respiratório deve ser coletado um LBA e o material obtido deve ser encaminhado para pesquisa de bactérias, vírus e parasitas. Na suspeita e/ou confirmação de infecção deve ser iniciada terapêutica antiviral, antibacteriana e/ou antiparasitária específica, sendo que alguns autores sugerem a introdução de antibioticoterapia empírica até o resultado final dos exames colhidos para avaliar a presença de infecção ou, nos casos em que houver necessidade de intubação orotraqueal, até que o doente seja extubado.⁽³⁾

Nos casos das doenças auto-imunes deve ser imediatamente iniciada a pulsoterapia com metilprednisolona (500 mg a 1 g via endovenosa por três dias). Há pelo menos um trabalho com lúpus eritematoso sistêmico sugerindo que a dose de 500 mg tem a mesma eficácia que a de 1 g, com menor risco de infecção, associada a imunoglobulina endovenosa e/ou plasmáfereze nos casos refratários. Após a confirmação de doença auto-imune (ANCA ou fator antinúcleo positivos e/ou confirmação histológica) deve ser iniciada a terapêutica imunossupressora com ciclofosfamida (3 a 5 mg/kg/dia) endovenosa.

Estes pacientes devem ser mantidos com suporte ventilatório e hemodinâmico, bem como monitorização de hemoglobina e hematócrito até a estabilização do quadro. A retirada do suporte respiratório deve ser progressiva e após a extubação deve-se instituir a ventilação não invasiva com pressão positiva, visto que há relatos de sangramento alveolar após o paciente retomar a ventilação espontânea e gerar pressão pleural negativa. A terapêutica imunossupressora para os pacientes portadores de doenças auto-imunes deve ser mantida pelo período de um ano após a remissão da doença, com monitorização

dos efeitos colaterais das drogas utilizadas, principalmente da linfopenia no uso da ciclofosfamida. O acompanhamento com dosagem quantitativa de anticorpos específicos, ferritina e proteínas de fase inflamatória podem auxiliar na prevenção de novos episódios, já que estes parâmetros tendem a aumentar antes de uma recorrência.^(1-2,6,28)

FLUXOGRAMA DE HEMORRAGIA ALVEOLAR

Suspeita diagnóstica:

- Infiltrado pulmonar bilateral
- Queda da hemoglobina
- Queda da PaO₂ / FiO₂

História:

- Exposição a urina de rato, doenças prévias

Exame clínico completo:

- Febre (infecção) icterícia rubínica (leptospirose)
- lesões de pele (lúpus eritematoso sistêmico, granulomatose de Wegener)
- Artralgia /artrite (lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide)
- Sinusiopatia (granulomatose de Wegener)
- Alteração urinária
- Aftas / úlceras genitais (Behçet)

Exames laboratoriais:

- Hemograma (hemoglobina e hematócrito seriados)
- Coagulograma com plaquetas
- Fator antinúcleo
- Complemento
- ANCA
- Anticorpo antimembrana basal
- Anticardiolipina
- Anticoagulante lúpico
- Uréia e creatinina
- Sedimento urinário
- Sorologia para leptospirose
- Antigenemia para citomegalovírus
- Crioglobulinas
- Sorologia para vírus da imunodeficiência humana

Tomografia de tórax:

- Caracterização do infiltrado e observação da árvore vascular

Lavado broncoalveolar:

- Aspecto do LBA
- Pesquisa de hemossiderina nos macrófagos
- Cultura geral e pesquisa de vírus (herpes, citomegalovírus, parvovírus) e fungos
- Biópsia de pele e/ou rim
- Biópsia pulmonar a céu aberto (se não feito o diagnóstico com os exames acima)

Tratamento:

Suporte ventilatório + reposição de hemoglobina e hematócrito + correção de coagulopatias

Tratamento de infecção

Pulsoterapia com solumedrol (500 mg a 1000 mg /dia 3x)

Imunoglobulina endovenosa / plasmafereze

Ciclofosfamida se confirmada vasculite ou doença do colágeno

REFERÊNCIAS

- Dweik RA, Arroliga AC, Cash JM. Alveolar hemorrhage in patients with rheumatic disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997;23(2):395-410. Review.
- Green RJ, Ruoss SJ, Kraft SA, Duncan SR, Berry GJ, Raffin TA. Pulmonary capillaritis and alveolar hemorrhage. Update on diagnosis and management. *Chest.* 1996;110(5):1305-16. Review.
- Santos-Ocampo AS, Mandell BF, Fessler BJ. Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: presentation and management. *Chest.* 2000; 118(4): 1083-90.
- Corder R. Hemoptysis. *Emerg Med Clin North Am.* 2003; 21(2):421-35. Review.
- Schwarz MI, Brown KK. Small vessel vasculitis of the lung. *Thorax.* 2000;55(6):502-10. Review.
- Cohen S. Diffuse pulmonary hemorrhage: evolutionary "flaw" or consequence of evolutionary progress? *Am J Med Sci.* 2002;323(3):130-9.
- Vincent B, Flahault A, Antoine M, Wislez M, Parrot A, Mayaud C, Cadranel J. AIDS-related alveolar hemorrhage: a prospective study of 273 BAL procedures. *Chest.* 2001;120(4):1078-84.
- Rodriguez W, Hanania N, Guy E, Guntupalli J. Pulmonary-renal syndromes in the intensive care unit. *Crit Care Clin.* 2002;18(4):881-95. x. Review.
- Capizzi SA, Specks U. Does infection play a role in the pathogenesis of pulmonary vasculitis? *Semin Respir Infect.* 2003;18(1):17-22. Review.
- Somer T, Finegold SM. Vasculitides associated with infections, immunization and antimicrobial drugs. *Clin Infect Dis.* 1995;20(4):1010-36. Review.
- Upadhyay D, Corbridge T, Jain M, Shah R. Pulmonary hyperinfection with strongyloides stercoralis. *Am J Med.* 2001;111(2):167-9.
- Carvalho CR, Bethlem EP. Pulmonary complications of leptospirosis. *Clin Chest Med.* 2002;23(2): 469-78. Review.
- Guo X, Gopalan R, Ugbarugba S, Stringer H, Heisler M, Foreman M, Nzerue C. Hepatitis B-related polyarteritis nodosa complicated by pulmonary hemorrhage. *Chest.* 2001;119(5):1608-10.
- Bennett S, Remo J, Osborn E, Statler J. CMV-Induced hemorrhage in HIV: a case report. *Chest.* 2001;120(4): 374S.
- Vlahakis NE, Rickman OB, Morgenthaler TI. Sirolimus-induced alveolar hemorrhage. *Chest.* 2002; 122(4): 255S.
- Dua S, Sood N. An unusual case of alveolar hemorrhage. *Chest* 2001;120(4):363S.
- Ali A, Hashem M, Rosman HS, Kazmouz G, Gardin JM, Schrieber TL. Use of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and spontaneous pulmonary hemorrhage. *J Invasive Cardiol.* 2003;15(4):186-8.
- Kalra S, Bell MR, Rihal CS. Alveolar hemorrhage as a complication of treatment with abciximab. *Chest.* 2001; 120(1):126-31.
- Langford CA. 15. Vasculitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(2Suppl):S602-12. Review.
- Wiedermann FJ, Lederer W, Schobersberger W. Alveolar hemorrhage associated with antiphospholipid syndrome [letter]. *Chest.* 2001;120(1):323.
- Asherson RA, Espinosa G, Cervera R, Font J, Carles Reverter J. Catastrophic antiphospholipid syndrome: proposed guidelines diagnosis and treatment. *J Clin Rheumatol.* 2002;8(3):157-65.
- Chung MH, Lee HG, Kwon SS, Kim YS, Park SH. Pulmonary arterial aneurysms in primary antiphospholipid antibody syndrome. *J Comput Assist Tomogr.* 2002;26(4):608-12.
- Specks U. Diffuse alveolar hemorrhage syndromes. *Curr Opin Rheumatol.* 2001;13(1):12-7. Review.
- Roane DW, Griger DR. An approach to diagnosis and initial management of systemic vasculitis. *Am Fam Physician.* 1999;60(5):1421-30.
- Lee JG, Joo KW, Chung WK, Jung YC, Zheung SH, Yoon HJ, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in lupus nephritis. *Clin Nephrol.* 2001;55(4):282-8. Review.
- Luks AM, Lakshminarayanan S, Hirschmann JV. Leptospirosis presenting as diffuse alveolar hemorrhage: case report and literature review. *Chest.* 2003;123(2):639-43.
- Russell KA, Fass DN, Specks U. Antineutrophil cytoplasmic antibodies reacting with the pro form of proteinase 3 and disease activity in patients with Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheum.* 2001;44(2):463-8.
- Hernandez ME, Lovrekovic G, Schears G, Helfaer M, Friedman D, Stafford P, et al. Acute onset of Wegener's granulomatosis and diffuse alveolar hemorrhage treated successfully by extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Crit Care Med.* 2002;3(1):63-6.
- Capdevila AA, Irrazabal LC, Gnocchi C, Luna MC, Rossi S, Nadal AM et al. Respiratory failure due to lupus pneumonitis: Case report and review of the literature. *Clin Pulm Med.* 2003;10(3):136-42.
- Teixeira A, Genereau T, Sutton L, Herson S, Cherin P. Implication of occult alveolar hemorrhage in Henoch-Schonlein purpura. *J Clin Rheumatol.* 2002;8(5):287-8.
- Espinosa G, Cervera R, Font J, Asherson RA. The lung in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61(3):195-8. Review.
- Jaffery HH, Patel PC, Abbas M, Stagner LC. Churg Strauss Syndrome with massive hemoptysis. *Chest.* 2002;122(4) 256S-7S.
- Badsha H, Edwards CJ. Intravenous pulses of methylprednisolone for systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 2003;32(6):370-7. Review.
- Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1998;338(6):347-54.