

ARTIGO ORIGINAL

Terapêutica da sarcoidose: importância da avaliação da PEP

EMA SACADURA LEITE¹, ANA CRISTINA MENDES², JORGE SOARES¹, FÁTIMA CAEIRO¹,
TERESA MARTINS³, GUILHERMINA CANTINHO⁴, A. TELES DE ARAÚJO⁵, M. FREITAS E COSTA⁶.

Serviço de Pneumologia – Hospital de Santa Maria, Lisboa
Laboratório de Medicina Nuclear – Faculdade de Medicina de Lisboa

RESUMO

A clearance do DTPA marcado com ^{99m}Tc pode ser um método não invasivo para determinar a Permeabilidade Epitelial Pulmonar (PEP). Os objectivos do nosso estudo consistiram em avaliar a PEP de doentes com sarcoidose por aquele método e: 1) Correlacionar o seu valor com os testes funcionais respiratórios – capacidade vital (CV), volume expiratório máximo no primeiro segundo (VEMS), compliance pulmonar estática (St Cpl), difusão de monóxido de carbono (DLCO) e pressão arterial de oxigénio (PaO₂) com a TAC, com a fixação pulmonar de Gallium 67 e com o valor de enzima conversora de angiotensina (ECA); 2) Avaliar se a PEP poderá prever a evolução da doença pulmonar, podendo ser, nessa perspectiva, um indicador útil a ter em conta na decisão de tratar a sarcoidose pulmonar.

Estudámos 34 doentes com sarcoidose confirmada por biópsia (idade média 43.3 ± 10.9, 27/34 do sexo feminino, 20% estadio 0, 23% estadio I, 26% estadio II e 31% estadio III ou IV, tempo de evolução

¹ Interno (a) do Internato Complementar de Pneumologia do Hospital de Santa Maria.

² Assistente Hospitalar de Pneumologia do Hospital de Santa Maria.

³ Interna do Internato Complementar de Medicina Nuclear do Hospital de Santa Maria.

⁴ Assistente da Faculdade de Medicina de Lisboa.

⁵ Chefe de Serviço de Pneumologia do Hospital de Santa Maria.

⁶ Director de Serviço de Pneumologia do Hospital de Santa Maria.

Recebido para publicação em: 97.10.07

Aceite para publicação em: 97.11.12

da doença 3.7 ± 5.4 anos). Os doentes foram divididos em dois grupos: a) com PEP normal – grupo 0 (n = 14), b) com PEP aumentada – grupo 1 (n = 20). O teste Anova e o teste de Fisher foram utilizados para testar 1. A análise da covariância e teste de Mc Nemar foram utilizados para testar 2.

Encontrámos uma correlação estatisticamente significativa entre os valores da PEP e a CV ($G_0 = 102.6 \pm 18.3$ vs $G_1 = 86.4 \pm 19.7$, $p = 0.01$), FEV_1 ($G_0 = 105.4 \pm 20.5$ vs $G_1 = 85.8 \pm 21.5$, $p = 0.019$), DLCO ($G_0 = 100.4 \pm 19.4$ vs $G_1 = 83.2 \pm 22.2$, $p = 0.02$) e cintigrafia pulmonar com Gallium 67 positiva ($p = 0.05$). Os nossos resultados sugeriram ainda que a PEP poderá prever a evolução da compliance pulmonar estática ($p = 0.069$).

Parece assim que a determinação da PEP através da clearance de ^{99m}Tc – DTPA possivelmente será útil na decisão clínica de iniciar (ou reiniciar) tratamento, em doentes com sarcoidose pulmonar.

Palavras chave: Terapêutica na sarcoidose; Permeabilidade Epitelial Pulmonar.

ABSTRACT

SARCOIDOSIS THERAPY: IMPORTANCE OF PEP DETERMINATION

Clearance of ^{99m}Tc – DTPA may be a non invasive way to determine Pulmonary Epithelial Permeability (PEP). The aim of our study was to assess PEP of patients with sarcoidosis and: 1) To correlate its value with the initial lung function tests values – VC, FEV_1 , St Cpt, DLCO, PaO_2 , TC, ^{67}Ga Gallium pulmonary fixation and SACE determinations; 2) To evaluate if PEP can predict patients evolution after one year of follow up, being a valid indicator to decide about pulmonary sarcoidosis treatment.

We studied 34 patients with biopsy proven sarcoidosis (mean age 43.3 ± 10.9 , 27/34 females, 20% stage 0, 23% stage I, 26% stage II, 31% stage III, mean time of disease evolution 3.7 ± 5.4 years).

Patients were divided in two groups a) normal PEP – Group 0 (n = 14) b) increased PEP – Group I (n = 20). Anova and Fisher testes were used to test 1) and study of change was made by Mc Nemar test and analysis of covariance to test 2). We found a significant correlation of PEP values and VC ($G_0 = 102.6 \pm 18.3$ vs $G_1 = 86.4 \pm 19.7$, $p = 0.01$), FEV_1 ($G_0 = 105.4 \pm 20.5$ vs $G_1 = 85.8 \pm 21.5$, $p = 0.019$), DLCO ($G_0 = 100.4 \pm 19.4$ vs $G_1 = 83.2 \pm 22.2$, $p = 0.02$) and lung ^{67}Ga Gallium positivity ($p = 0.05$). Regarding predictability of evolution there was a suggestion that initial PEP value would predict evolution of St Cpl ($p = 0.069$).

Our results suggest that PEP evaluation are probably useful in the decision of initiating (or reinstating) treatment in pulmonary sarcoidosis.

Key Words: Sarcoidosis treatment, Pulmonary Epithelial Permeability.

INTRODUÇÃO

A sarcoidose é uma doença multissistêmica de etiologia desconhecida, afectando mais habitualmente adultos jovens e apresentando-se frequentemente com adenopatias hilares, infiltrados pulmonares, lesões oculares e cutâneas. O seu diagnóstico assenta na existência de um quadro clínico-radiológico compatível, aliado à presença de granulomas epitelióides de tipo sarcoide em mais de um órgão (1). Trata-se de uma doença cuja evolução é variável, pelo que se torna importante encontrar parâmetros que indiquem que a doença está em evolução, portanto activa e, idealmente, que sejam também índices de prognóstico (2).

De facto, uma decisão difícil que se coloca ao clínico é saber quais os doentes com sarcoidose, nomeadamente com envolvimento intratorácico, que devem ser submetidos a tratamento. A apresentação clínica e a apresentação radiológica na data do diagnóstico fornecem uma informação prognóstica importante na sarcoidose (3). Vários estudos demonstraram que uma forma aguda com febre, eritema nodoso, poliartralgias têm muitas vezes um bom prognóstico, ao contrário das formas insidiosas (4). Relativamente à radiografia do tórax, o estadio I (apenas adenopatias) identifica um grupo de doentes com uma remissão espontânea de 50 a 80%, enquanto que no estadio II (adenopatias e infiltrados pulmonares) e no estadio III (só infiltrados pulmonares) as taxas de remissão espontânea são inferiores a 60% e a 30% respectivamente (4).

Com base nestes dados, era tradicional manter em vigilância os doentes que se encontravam no estadio I na radiografia convencional do tórax. Contudo, surgiram novos marcadores de actividade que sugerem que uma alveolite linfocitária e mesmo granulomas sarcoides podem já estar presentes, apesar de não haver evidência de lesão pulmonar na radiografia do tórax. Neste contexto o tratamento precoce poderia prevenir a evolução para a fibrose (5).

Parece pois importante encontrar um parâmetro fidedigno capaz de prever a evolução da doença pulmonar permitindo ao clínico uma melhor selecção dos doentes que beneficiariam com o tratamento.

Dados Bibliográficos

A tomografia axial computadorizada (TAC), particularmente a TAC de alta resolução, tem maior sensibilidade que a radiografia convencional do tórax na detecção da doença difusa do interstício pulmonar (6). No entanto, ainda está por demonstrar a importância da TAC de alta resolução como factor preditivo na evolução da doença.

Os testes de função respiratória têm sido utilizados na monitorização da sarcoidose. A questão dos valores iniciais dos testes de função respiratória poderem prever a evolução da doença, foi estudada por Colp (7). Este autor concluiu que aqueles valores não prevêm a sua evolução. No entanto, os testes funcionais respiratórios são essenciais na monitorização da sarcoidose e são os únicos capazes de avaliar as alterações progressivas na função pulmonar (8).

A cintigrafia corporal com Gallium 67 baseia-se na captação predominante do Gallium pelos macrófagos e reflecte a presença de granulomas. Estudos realizados por Gupta et al. (9) e por Klech et al. (10) encontraram uma alta sensibilidade mas uma baixa especificidade deste exame quando comparado com os indicadores clínicos e radiológicos de actividade. Este exame também não parece ser útil como indicador da evolução da doença.

Vários autores encontraram um aumento do nível sérico da enzima conversora da angiotensina (E.C.A.) em doentes com sarcoidose. Studdy e James (11) estimaram que a E.C.A. tinha uma sensibilidade diagnóstica de 57% e uma especificidade de 90,5%. Os níveis de E.C.A. também têm sido propostos como marcadores de actividade da doença. No entanto há que lembrar que a sua produção é efectuada pelos granulomas e não por linfócitos e que o seu nível está relacionado com o número total de granulomas corporais e não apenas com o grau de envolvimento pulmonar na sarcoidose.

Os resultados dos estudos referentes à relação entre os níveis de E.C.A. e a actividade da doença pulmonar têm sido contraditórios. Além do mais, os valores iniciais de E.C.A. não têm valor prognóstico relativa-

mente à concordância radiológica ou das provas de função respiratória. Os níveis de E.C.A. tendem a decrescer com o tratamento corticoide, mas a magnitude desta alteração correlaciona-se pouco com a melhoria dos valores de outras variáveis (1).

A inflamação persistente pulmonar conduz à progressão da sarcoidose, pelo que alguns autores têm estudado a permeabilidade epitelial pulmonar (PEP) naqueles doentes, através de um aerosol de ácido dietilenotriaminopentacético marcado com tecnécio radioactivo (^{99m}Tc - DTPA). De facto a permeabilidade do endotélio é cerca de 10 vezes superior à do epitélio pelo que o epitélio pulmonar parece ser a membrana limitante do movimento de fluidos e solutos através da membrana alvéolo-capilar (12). A utilização do aerosol de ^{99m}Tc - DTPA constitui um método não invasivo que mede a velocidade de absorção de micromoléculas do espaço alveolar para o espaço vascular através das junções intercelulares (ao contrário do monóxido de carbono e de outros gases que penetram a membrana celular) (13). Este aerosol tem uma massa aerodinâmica e um diâmetro inferior a 1 μm , sendo depositado para além do epitélio ciliado e por isso não parecendo ser afectado pela clearance mucociliar (14). O fluxo sanguíneo também não parece afectar a PEP, uma vez que a clearance de pequenos solutos hidrofílicos é primariamente limitada pela difusão e não pela perfusão (12). As alterações nos volumes e pressões pulmonares podem afectar a velocidade de absorção de pequenos solutos, talvez devido a um aumento de superfície ou mesmo um aumento da permeabilidade por estiramento dos poros intercelulares e atenuação da camada de surfactante (12).

A clearance de ^{99m}Tc -DTPA está alterada em várias situações de lesão intersticial, nomeadamente na doença de membranas hialinas do recém-nascido (15), na síndrome de dificuldade respiratória do adulto (mas não no edema pulmonar cardiogénico) (16) e na lesão pulmonar associada a alveolite (17) tal como na asbestose, sarcoidose, alveolite alérgica, fibrose pulmonar idiopática e pneumoconioses. Está também alterada na pneumonia *a Pneumocystis carinii* e na intoxicação pelo oxigénio.

A hiperpermeabilidade verifica-se mesmo na ausência de um processo inflamatório activo avaliado pelo lavado bronco alveolar (LBA) ou por cintigrafia com Gallium 67. A PEP pode aumentar em resultado da inflamação alveolar e um aumento persistente da PEP na ausência de um processo inflamatório pode reflectir alterações estruturais residuais e eventualmente irreversíveis (18). Neste contexto a PEP poderá ser um método útil para monitorizar a evolução da doença (12).

A PEP também se encontra aumentada em indivíduos com a função pulmonar aparentemente normal, mas que estão expostos às partículas de fumo do tabaco, asbestos e fumo resultante da combustão parcial do óleo diesel, parafina e madeira. Este facto poderá dever-se a um efeito nocivo destas substâncias sobre o epitélio pulmonar, ou à libertação de mediadores inflamatórios por células efectoras ou estruturais expostas ao agente agressor (12).

Relativamente à sarcoidose, Jacobs et al. (19) estudaram 14 indivíduos não fumadores e não submetidos à corticoterapia e encontraram uma clearance de ^{99m}Tc -DTPA alterada em 8. Não havia nesse estudo correlação com o número de linfócitos no lavado bronco alveolar (LBA) ou com fixação pulmonar de Gallium 67.

Dusser et al. (20) mediram a clearance de ^{99m}Tc -DTPA em 49 indivíduos não fumadores com sarcoidose e obtiveram um valor alterado em 12, todos eles com envolvimento parenquimatoso pulmonar difuso na radiografia do tórax. Não havia correlação com o número de linfócitos do LBA, mas havia alguma correlação com os níveis séricos de E.C.A.. A clearance de ^{99m}Tc -DTPA diminuía quando as provas de função pulmonar melhoravam. No entanto existiam testes funcionais respiratórios normais em 29% dos doentes que tinham clearance de ^{99m}Tc -DTPA aumentada e em 24% dos doentes os testes funcionais respiratórios eram anormais apesar da clearance de ^{99m}Tc -DTPA ser normal.

Cantinho et al. (18) estudaram a PEP através da clearance de ^{99m}Tc -DTPA num grupo de doentes com diagnóstico de sarcoidose em diferentes estadios radiológicos da doença e verificaram que nos doentes

em estadió III a PEP se encontrava muito alterada, existindo uma boa correlação com as provas funcionais respiratórias. Nos doentes no estadió 0 - I só alguns apresentavam valores de PEP alterados, sem correspondência com alterações nas provas funcionais respiratórias, especulando-se sobre a existência de uma lesão isolada das junções celulares.

Num estudo prospectivo realizado por Chinet et al. (21) com 37 doentes com sarcoidose não fumadores, aos quais a clearance de ^{99m}Tc -DTPA e as provas de função respiratória (CV, VEMS, CPT e DLCO) foram determinadas a intervalos de seis meses ou doze meses, durante seis a trinta e seis meses, os resultados obtidos mostraram que quando a clearance de ^{99m}Tc -DTPA aumentava, a função pulmonar deteriorava-se, quer a função pulmonar fosse normal ou já estivesse alterada. Os mesmos autores concluíram que as alterações da clearance do ^{99m}Tc -DTPA reflectem alterações nos testes funcionais respiratórios, mas segundo os mesmos autores, não ficou claro que a alteração da PEP pudesse preceder a deterioração da função respiratória.

As relações entre o momento da alteração da clearance de ^{99m}Tc -DTPA e a deterioração da função respiratória continuam ainda por esclarecer. Esta dúvida, aliada à hipótese de que a avaliação da PEP possa contribuir para a decisão de tratar doentes com sarcoidose, motivaram de um modo especial a realização deste estudo.

OBJECTIVOS

Os objectivos deste estudo consistiram em: a) correlacionar a PEP de doentes com sarcoidose (medida através da clearance de ^{99m}Tc -DTPA) com outros parâmetros habitualmente utilizados na avaliação destes doentes; b) avaliar a PEP como uma variável capaz de prever a evolução da doença, podendo ser, nessa perspectiva, um indicador útil a ter em conta na decisão de tratar a sarcoidose pulmonar.

DOENTES

A população em estudo é constituída pelos doentes acompanhados na consulta de Sarcoidose do Serviço de Pneumologia do Hospital de Santa Maria, com sarcoidose confirmada por biópsia, tendo sido excluída a presença de infecção micobacteriana, fúngica ou parasitária e a exposição a partículas orgânicas ou inorgânicas causadoras de doença pulmonar granulomatosa. Estes indivíduos podiam pertencer a qualquer estadió radiológico.

MÉTODOS

Nos doentes com sarcoidose confirmada por biópsia que vieram à consulta entre 1991 e 1994, e que não estavam a efectuar terapêutica para a sarcoidose, foi determinada a Permeabilidade Epitelial Pulmonar (PEP) além de um conjunto de exames habitualmente utilizados na avaliação daqueles doentes: provas funcionais respiratórias, TAC torácica, cintigrafia pulmonar com Gallium 67, nível sérico de Enzima Conversora da Angiotensina (ECA). O mesmo conjunto de exames foi repetido um ano depois.

O estudo da Permeabilidade Epitelial Pulmonar (PEP) foi efectuado determinando a clearance pulmonar do ácido dietilenotriaminopentacético (DTPA) marcado com Tecnécio radioactivo (^{99m}Tc), sob a forma de aerossol. Marcaram-se 5 mg de DTPA com ^{99m}Tc , até perfazer um volume de 2 ml com uma actividade total de 30 mCi. Procedeu-se à aerossolização utilizando oxigénio comprimido a um débito de 9 l/min, através de um nebulizador de pressão. As partículas de maiores dimensões foram retiradas por um filtro conectado ao nebulizador e, sendo assim, foram inspiradas apenas as partículas com um diâmetro de massa médio de 0.8 μm e desvio geométrico standard de 2.1. O estudo foi efectuado em decúbito dorsal com o detector colocado em posição posterior e os doentes inalaram o aerossol durante 2 a 4 minutos em ritmo respiratório de repouso (volume corrente). A aquisição de imagens decorreu em 30 minutos, 20 seg

/ imagem, em matriz de resolução 64 x 64. Foi efectuada através de uma câmara gama modelo GE 400 AC, conectada a um computador modelo STARCAM. As imagens seriadas obtidas permitiram a identificação e delimitação dos campos pulmonares e foram traçadas regiões de interesse com a obtenção de curvas de actividade/tempo. A aproximação destas curvas a uma função exponencial permitiu determinar o tempo necessário para que a actividade do pulmão se reduzisse a 50% ($T^{1/2}$).

Cantinho et al. (18) realizaram um estudo da PEP através deste método em indivíduos voluntários normais e obtiveram um valor de $T^{1/2}$ de 71 ± 9 min. Estes dados permitiram-nos definir dois grupos de acordo com o valor da PEP: Grupo 0: com PEP normal, quando apresentavam semivida do ^{99m}Tc -DTPA > 60 min.; Grupo 1: com PEP aumentada, quando apresentavam semivida do ^{99m}Tc -DTPA ≤ 60 min.

As provas funcionais respiratórias foram realizadas com um pletismógrafo Jaegger e a capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO) foi medida pela técnica da apneia inspiratória. A gasometria arterial foi realizada em repouso, em amostras de sangue colhidas na artéria radial.

Foram seleccionados os seguintes parâmetros funcionais: capacidade vital (CV), volume expiratório máximo no primeiro segundo (VEMS), compliance estática (St Cpl), DLCO, pressão arterial de oxigénio (PaO_2).

A TAC torácica de alta resolução foi considerada positiva quando existiam alterações radiográficas a nível do parênquima pulmonar (estadio II, III e IV). A presença de adenopatias hilares ou mediastínicas foi ignorada para o nosso estudo.

A cintigrafia com Gallium 67 efectuou-se 72 horas após a administração endovenosa de 3 mCi de radio-núclido. Obtiveram-se imagens de corpo inteiro mas para a realização deste estudo apenas se considerou a fixação pulmonar do Gallium 67. Esta foi classificada em positiva ou negativa de acordo com a classificação proposta por Gupta (22).

A determinação do nível sérico de ECA foi realizada pelo método espectrofotométrico de Cushman e

Cheung, modificado por Lieberman em uma amostra de soro. Os resultados foram expressos em unidades de actividade por mililitro.

A análise estatística dos dados utilizou o teste de Anova e o teste de Fisher para estudar a associação entre os grupos de PEP e os outros parâmetros determinados na avaliação inicial. Para estudar a associação dos grupos de PEP determinados na avaliação inicial e as alterações verificadas nos outros parâmetros ao fim de um ano de evolução, utilizámos a análise da covariância e o teste de Mc Nemar. Foram adoptados os níveis de significância de 5%.

RESULTADOS

O número total de doentes estudados foi de 34, dos quais 14 apresentaram semivida de ^{99m}Tc -DTPA superior a 60 minutos. Estes indivíduos constituíram o grupo 0, ou seja, com PEP normal. Os restantes 20 indivíduos apresentaram semivida de ^{99m}Tc -DTPA inferior ou igual a 60 minutos, o que corresponde a uma PEP aumentada, e foram denominados de grupo 1. As características demográficas dos dois grupos são apresentadas no Quadro I, relativamente às variáveis idade, sexo e hábitos tabágicos dos doentes.

A apresentação clínica dos doentes, foi agrupada em assintomática / aguda (sem sintomas ou então com febre, eritema nodoso ou artrite aguda) e em crónica (as restantes apresentações clínicas) e a apresentação radiológica foi agrupada em estadios 0, I, II, III e IV, estadios estes já anteriormente referidos neste trabalho, à excepção do estadio IV: fibrose pulmonar predominante, sem adenopatias (Quadro II). A classificação radiológica assentou na radiologia do tórax convencional. As classificações clínica e radiológica foram baseadas nos indicadores tradicionais (clínicos e radiológicos) para o prognóstico da sarcoidose (4). O Quadro II indica também o número de doentes que tinham efectuado terapêutica para a sarcoidose (corticoterapia oral em todos os casos), previamente a este estudo.

O estudo da correlação entre os dois grupos da PEP

TERAPÊUTICA DA SARCOIDOSE: IMPORTÂNCIA DA AVALIAÇÃO DA PEP

QUADRO I

Características demográficas dos dois grupos

Característica	Grupo 0		Grupo 1		Total	
Nº de doente	14		20		34	
Idade (média, dp)	43	11	44	11	43	11
Sexo feminino (n, %)	9	64	18	90	27	79
Não fumadores (n, %)	14	100	20	100	34	100

QUADRO II

Características dos dois grupos

Característica	Grupo 0		Grupo 1		Total	
	n	%	n	%	n	%
Apresentação clínica:						
- assint. /aguda	6	43	6	30	12	35
- crônica	8	57	14	70	22	65
Apresentação radiológica:						
- Estadio 0	4	29	3	15	7	21
- Estadio I	6	42	2	10	8	24
- Estadio II	4	29	5	25	9	26
- Estadio III/IV	0	0	10	50	10	29
Terapêutica corticóide prévia	3	21	7	35	10	29

e os outros parâmetros determinados na avaliação inicial mostrou a existência de uma correlação entre os grupos de PEP e a capacidade vital, o volume expira-

tório máximo no primeiro segundo, a capacidade de difusão do monóxido de carbono e a existência de fixação pulmonar de Gallium 67 (Quadro III).

QUADRO III

Correlação entre os grupos de PEP (grupo 0-PEP normal e grupo 1-PEP aumentada) com os restantes parâmetros determinados na avaliação inicial

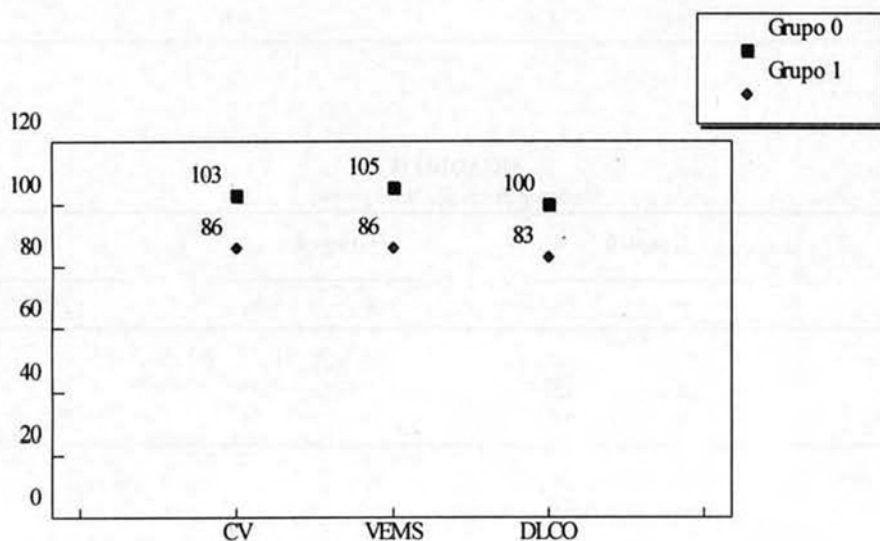
Teste	Grupo 0		Grupo 1		p
CV (média, dp)	103	18	86	20	0.02
VEMS (média, dp)	105	21	86	22	0.01
DLCO (média, dp)	100	19	83	22	0.03
Gal + (n, %)	0	0	5	25	0.05
TAC + (n, %)	8	57	12	60	0.49
PaO ₂ (média, dp)	88	9	85	15	0.54
St Cpl (média, dp)	82	18	74	22	0.28
ECA (média, dp)	39	26	46	23	0.36

O gráfico I representa os valores médios da CV, do VEMS e da DLCO nos doentes com sarcoidose e com PEP normal ou aumentada.

de um ano de evolução, mostrou a inexistência de qualquer associação com significado estatístico a um nível de significância de 5% (Quadro V). No entanto,

GRÁFICO I

Valores médios das provas funcionais respiratórias nos dois grupos de PEP que mostraram significado estatístico



O Quadro IV apresenta os valores médios das variáveis estudadas no início do estudo e ao fim de um ano de evolução no grupo que apresentou PEP normal (grupo 0) e PEP aumentada (grupo 1).

O estudo da associação entre os grupos de PEP e as alterações verificadas nos restantes parâmetros ao fim

a valor p para a associação entre os grupos PEP e as variações da compliance pulmonar estática foi próximo de 0,05.

O gráfico 2 mostra a compliance pulmonar estática no grupo 0 (PEP normal) e no grupo 1 (PEP aumentada) determinadas na avaliação inicial e um ano depois.

QUADRO IV

Valores médios das variáveis estudadas para os dois grupos

Teste	Grupo 0		Grupo 1	
	Inicial	Após 1 ano	Inicial	Após 1 ano
CV	103	106	86	92
VEMS	105	110	86	93
DLCO	100	89	83	85
Gal +	0	0	5	3
TAC +	8	5	12	15
PaO ₂	88	86	85	81
St Cpl	82	89	74	69
ECA	39	44	46	41

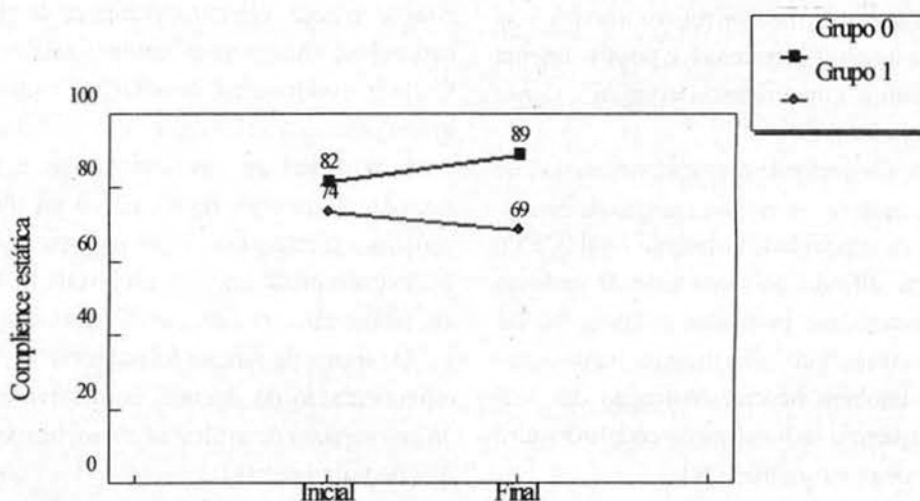
QUADRO V

Associação entre os dois grupos de PEP e as alterações nos outros parâmetros ao fim de um ano de evolução

Diferenças entre médias	Grupo 0	Grupo 1	p
CV	+ 3.14	+ 6.24	0.63
VEMS	+ 5.36	+ 7.05	0.81
St Cpl	+ 6.92	- 4.69	0.07
DLCO	- 11.47	+ 1.97	0.52
PaO ₂	- 1.51	+ 3.53	0.67
ECA	+ 4.60	- 5.12	0.51
TAC (%)	- 20.00	+ 16.60	0.65
Gallium (%)	0.0	- 11.10	1.00

GRÁFICO II

Compliance pulmonar estática inicial e após um ano nos dois grupos



DISCUSSÃO

Numa doença como a sarcoidose, com um curso clínico tão variável e uma taxa de remissão espontânea relativamente alta, torna-se muitas vezes difícil de decidir quem deverá ser tratado, principalmente em doentes que estão assintomáticos. Os padrões clínicos, as imagens radiológicas ou cintigráficas não são métodos seguros para preverem o curso natural da sarcoidose (23).

Neste estudo foram encontradas, na avaliação inicial, correlações entre a permeabilidade epitelial pulmonar (PEP) determinadas através da clearance do

aerossol de ^{99m}Tc-DTPA e a capacidade vital (CV), o volume expiratório máximo no primeiro segundo (VEMS), a capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO) e a cintigrafia pulmonar com Gallium 67. Não se encontrou no entanto correlação entre a PEP e a compliance pulmonar estática, a TAC torácica, a pressão arterial de oxigénio e os valores de ECA. Parece-nos que a concordância ou a discordância entre a PEP e os diversos parâmetros possam estar dependentes do momento no curso evolutivo da doença em que estes são determinados. Assim, os diversos estudos realizados não são de todo concordantes nos resultados encontrados, talvez porque cada

parâmetro, apesar de relacionado com a detecção do mesmo mecanismo fisiopatológico global (da sarcoidose), pode detectar, com maior ou menor sensibilidade e especificidade, aspectos diferentes mais ou menos dependentes desse mecanismo.

Parece que a clearance de moléculas de DTPA depende da integridade das junções intercelulares da membrana epitelial dos alvéolos. Esta integridade pode já estar afectada numa fase em que ainda não exista atingimento do parênquima pulmonar a nível radiológico e/ou funcional. Neste sentido a clearance de ^{99m}Tc -DTPA poderia ser um método sensível na detecção precoce de alterações do parênquima pulmonar. Numa fase mais avançada a clearance de ^{99m}Tc -DTPA reflectiria as lesões mais ou menos irreversíveis das junções entre as células epiteliais e possivelmente ocorreria uma maior concordância com os exames radiológicos e funcionais.

Tipicamente e dependendo do estado evolutivo de cada caso, na sarcoidose ocorre diminuição da capacidade vital (CV), da capacidade pulmonar total (CPT), da capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO) e da compliância pulmonar estática. Apesar da alteração ventilatória ser predominantemente restritiva, pode também ocorrer obstrução das vias aéreas em consequência da localização endobrônquica e peribrônquica dos granulomas (24).

Neste estudo a PEP correlacionou-se com a CV, o VEMS e a DLCO na avaliação inicial, mas não com a compliância pulmonar.

O monóxido de carbono, ao contrário das moléculas de DTPA, atravessa a barreira alvéolo-capilar através da membrana celular. Apesar dos mecanismos de passagem pela barreira serem diferentes, encontrou-se correlação entre a clearance de DTPA e a DLCO na avaliação inicial.

Vários autores referem que 70% dos doentes em estadio radiológico 0/I têm DLCO normal, enquanto que, quando existe atingimento parenquimatoso, apenas 30% têm DLCO normal. Neste estudo obtivemos 66.6% dos doentes em estadio 0/I e 21% dos doentes em estadio II/III/IV com PEP normal.

Parece que, apesar de os mecanismos de passagem

do monóxido de carbono e do DTPA através da barreira alvéolo-capilar serem diferentes, há um atingimento de ambos na sarcoidose. Os granulomas existem na doença activa ocorrendo também inflamação do pulmão com provável repercussão nas junções intercelulares e na clearance de moléculas de ^{99m}Tc -DTPA. No entanto a ECA depende do total de granulomas presentes no organismo e não apenas da quantidade de granulomas a nível pulmonar. Nos resultados deste estudo não se verificou uma correlação entre a PEP e os níveis séricos de ECA, provavelmente porque a distribuição desses granulomas poderia ser predominantemente extrapulmonar.

O Gallium 67 é captado pelos macrófagos e a sua fixação parece reflectir a presença de granulomas na sarcoidose. Assim uma maior fixação pulmonar do Gallium poderia estar relacionada com a presença de granulomas a nível pulmonar.

É provável que os granulomas e a inflamação coexistente tenham repercussões na integridade das junções intercelulares, o que poderia explicar a correlação encontrada entre os grupos de PEP e a cintigrafia pulmonar com Gallium 67 na avaliação inicial.

Os testes de função respiratória são essenciais na monitorização de doentes com sarcoidose e são os únicos capazes de avaliar as alterações progressivas da função pulmonar (8).

Os seus valores iniciais não conseguem contudo prever a evolução da doença que é variável e por isso pouco previsível.

Assim, a opção de iniciar a terapêutica tem-se baseado em critérios que estão fracamente relacionados com a evolução da doença se não for tratada.

Existem doentes em estadio radiológico I que podem ter uma evolução para a fibrose, evolução esta que eventualmente poderia ser alterada com a instituição precoce da terapêutica. Por outro lado, a terapêutica corticoide (a mais utilizada no tratamento da sarcoidose) não é isenta de efeitos secundários, pelo que a relação custo-benefício deve ser ponderada.

Este estudo não encontrou qualquer associação com significado estatístico entre os grupos com PEP normal ou aumentada e as alterações verificadas nos

outros parâmetros ao longo de um ano de evolução. No entanto, o valor de "p" para a associação entre os grupos de PEP e a variação da compliância pulmonar estática ocorrida durante um ano, foi próxima de 0.05.

Chinet et al. (21) concluíram que as alterações da clearance de ^{99m}Tc -DTPA reflectem alterações nas provas funcionais respiratórias, mas de acordo com os mesmos autores não ficou claro que a clearance aumentada de DTPA possa preceder a deterioração da função respiratória.

Apesar das relações entre o momento da alteração da clearance de ^{99m}Tc -DTPA e a deterioração da função respiratória continuarem ainda por esclarecer, fica-nos a sugestão de que o estudo da PEP determinada pela clearance de ^{99m}Tc -DTPA poderá prever a evolução da compliância pulmonar estática. Esta hipótese para investigação levantada com este estudo, se vier a ser confirmada, poderá funcionar como um elemento útil a conjugar na decisão de iniciar o tratamento em doentes com sarcoidose.

Existiam alguns doentes nos dois grupos de PEP que tinham já efectuado terapêutica oral com corticoides na data em que realizaram a determinação inicial. Pensamos que este facto não invalida este estudo em virtude da evolução da doença ser variável e em qualquer altura poder surgir a necessidade de retratamento.

Outro aspecto pertinente está relacionado com os hábitos tabágicos. O tabaco pode funcionar como variável de confundimento alterando ele mesmo a clearance de ^{99m}Tc -DTPA. Curiosamente todos os doentes eram não fumadores pelo que não foi necessário controlar esta variável.

CONCLUSÕES

Os nossos resultados sugerem que existe uma correlação entre a PEP e a capacidade vital, o volume expiratório máximo no primeiro segundo, a capacidade de difusão do monóxido de carbono e a cintigrafia pulmonar com Gallium 67.

Além do mais sugerem que a PEP poderá prever a evolução da compliância pulmonar estática de modo que a determinação da PEP através da clearance de ^{99m}Tc -DTPA possivelmente será útil na decisão clínica de iniciar (ou reiniciar) tratamento em doentes com sarcoidose pulmonar.

É no entanto fundamental a realização de mais estudos prospectivos, com maior número de doentes e mais prolongados no tempo, de modo a poder confirmar os nossos resultados.

Por outro lado, continuam a ser necessários estudos que demonstrem a eficácia da terapêutica em interferir sobre a evolução natural da sarcoidose.

AGRADECIMENTOS:

A análise estatística deste trabalho foi efectuada pelo Departamento de Biomatemática da Faculdade de Medicina de Lisboa.

Agradecemos ao Sr. Prof. Dr. António Gouveia a sua colaboração neste trabalho.

Correspondência:

Ema Sacadura Leite
Serviço de Pneumologia
Hospital de Santa Maria
Av. Prof. Egas Moniz
1699 Lisboa Codex

BIBLIOGRAFIA

- JAMES DG (1994 a): Definition and Classification. In JAMES D G. Sarcoidosis and Other Granulomatosis Disorders. New York: Marcel Dekker. Inc.1994; 19-43.
- MENDES AC (1995): Sarcoidose. In Avanços em Pneumologia. Lisboa. Clinica de Pneumologia. Faculdade de Medicina de Lisboa. 1995; 99-104.
- THOMAS PD, HUNNINGHAKE GW. (1987). Current concepts of the pathogenesis of sarcoidosis. Am. Rev. Respir. Dis.135: 1987; 747-760.
- BAUDOUIN SV, BOIS RM. (1994): Disease Activity. In JAMES DG. Sarcoidosis and Other Granulomatosis Disorders. New York: Marcel Dekker, Inc.1994; 573-586.

5. JAMES DG. (1994 b): Treatment. In JAMES DG. Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. New York: Marcel Dekker, Inc. 1994; 611-612.
6. HANSELL DM, KERR IH. (1991): The role of high resolution computed tomography in the diagnosis of interstitial lung disease. *Thorax* 46: 1991; 77-84.
7. COLP C. (1977): Sarcoidosis: course and treatment. *Med. Clin. North. Am.* 61: 1977; 84-93.
8. WINTERBAUER RH, HUTCHINSON JF. (1980): Use of pulmonary function tests in sarcoidosis. *Chest* 78: 1980; 640-647.
9. GUPTA RJ et al. (1979): Clinical significance of serum angiotensin - converting enzyme levels in sarcoidosis. *J. Lab. Clin. Med.* 93: 1979; 940-949.
10. KLECH H et al. (1982): Assessment of activity in sarcoidosis. Sensitivity and specificity of gallium scintigraphy, serum ACE levels, chest roentgenography, and blood lymphocyte subpopulations. *Chest* 82: 1982; 732-738.
11. STUDDY RP, JAMES DG. (1983): The specificity and sensibility of serum angiotensin converting enzyme in sarcoidosis and other disease. Experience in twelve centres in six different countries. In: CHRETIEN, J. et al. Eds. Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. Paris: Pergamon Press 1983.
12. MICHAEL I et al. (1987): Evaluation of lung epithelial permeability. *Eur. J. Nucl. Med.* 13: 1987; 558-562.
13. LIMA JJP et al. (1995): Validação do estudo da permeabilidade da barreira alveolocapilar com ¹³³Xe. *Revista Portuguesa de Pneumologia* 1:6, 1995; 457-489.
14. MATTHYS H et al. (1987): Deposition of aerosols and bronchial clearance measurements. *Eur. J. Nucl. Med.* 13: 1987; 553-557.
15. JEFFERIES A et al. (1984): Pulmonary epithelial permeability in hyaline membrane disease. *N. Engl. J. Med.* 311: 1984 1075-1080.
16. BARROWCLIFFE MP, JONES JG. (1989): Pulmonary clearance of ^{99m}Tc-DTPA in the diagnosis and evolution of increased permeability pulmonary oedema. *Anaesth. Intensive Care* 17: 4, 1989; 422-432.
17. LINE BR. (1991): Scintigraphic studies of inflammation in diffuse lung disease. *Radiol. Clin. North. Am.* 29:5, 1991; 1095-1114.
18. CANTINHO G et al. (1993): Avaliação da Permeabilidade Epitelial Pulmonar com Aerossóis de ^{99m}Tc-DTPA na Sarcoidose. *Arq. SPPR* 10:3, 1993; 151-162.
19. JACOBS MP et al. (1985): Radioaerosol Lung Clearance in Patients With Active Pulmonary Sarcoidosis. *Am. Rev. Resp. Dis.* 131: 1985; 687-689.
20. DUSSER DJ et al. (1986): Respiratory clearance of ^{99m}Tc-DTPA in patients with active pulmonary sarcoidosis. *Am. Rev. Resp. Dis.* 134: 1986 493-497.
21. CHINETT et al. (1990): Lung Function Declines in Patients With Pulmonary Sarcoidosis and Increased Respiratory Epithelial Permeability to ^{99m}Tc-DTPA. *Am. Rev. Resp. Dis.* 141: 1990; 445-449.
22. LINE BR et al. (1983): Gallium 67 scanning as an indicator of the activity of sarcoidosis. In: FANBOURG BL. ed. Sarcoidosis and Other Granulomatous Disease of the Lung. New York: Marcel Dekker, 1983; 287-322.
23. KIRTLAND SH, WINTERBAUER RH. (1993) : Pulmonary Sarcoidosis. *Semin. Resp. Med.* 14: 1993; 344-347.
24. HARRISSON BDW et al. (1991): Air flow limitation in sarcoidosis - a study of pulmonary function in 107 patients with newly diagnosed disease. *Resp. Med.* 85: 1991; 59-63.
25. Norma Portuguesa (1995): NP 405-1: 1994: informação e documentação: referências bibliográficas: documentos impressos. Monte da Caparica: Instituto Português da Qualidade, 1995.