

PONTO DAS SITUAÇÃO/STATE OF THE ART

# Lavagem broncoalveolar. O estado da arte\*

## Bronchoalveolar lavage. State of the art

CARLOS ROBALO CORDEIRO\*\*

### RESUMO

Após uma introdução histórica, com particular referência ao *BAL Task Group* da Sociedade Respiratória Europeia, abordam-se alguns aspectos de natureza técnica relacionados com a Lavagem Broncoalveolar (LBA), que são, aliás, objecto de análise em recentes relatórios internacionais do citado grupo.

Assim, para além de recomendações sobre a necessidade de standardização da técnica da LBA, do processamento e da manipulação das amostras assim obtidas, tecem-se considerações, neste contexto, sobre a sua contaminação brônquica (referentes a estudos microbiológicos e ao aconselhamento na utilização de grandes volumes de líquido – 200 a 240 ml), sobre a diluição do líquido de revestimento alveolar e sobre a influência da permeabilidade da membrana alveolocapilar (com ênfase nos respectivos marcadores internos e externos de diluição e no interesse em referenciar os doseamentos de produtos não celulares por ml de fluido recolhido e por concentração percentual relativa).

### ABSTRACT

After an historical introduction, with particular reference to the *BAL Task Group* of the European Respiratory Society, the author present some technical aspects related with the Bronchoalveolar Lavage (BAL), also subject of analysis in international reports of this group.

Therefore, beyond recommendations on standardization of BAL technique, handling and samples processing, some considerations are debated, in this context, about bronchial contamination (namely on microbiological studies and on the need to use a great liquid amount – 200 to 240 ml), about dilution of epithelial lining fluid and about influence of lung permeability (with emphasis on internal and external markers of dilution and on the need to report non cellular results per ml fluid retrieved and in relative percentual concentration).

The clinical interest of BAL, not only in diagnosis of infectious, neoplastic and some interstitial pictures, but also in pathophysiological, activity and therapeutical monitorization studies of several

\* Desenvolvimento de texto que serviu de base a Conferência proferida durante o XV Congresso de Pneumologia, Ofir, Novembro 1999

\*\* Assistente Hospitalar Graduado de Pneumologia dos HUC  
Professor Auxiliar da Faculdade de Medicina de Coimbra

Recebido para publicação: 00.06.06

Aceite para publicação: 00.07.17

Descreve-se, igualmente, o interesse clínico da LBA, quer no âmbito diagnóstico (patologia infecciosa, neoplásica e em alguns quadros intersticiais), quer no esclarecimento da fisiopatologia, da actividade e da monitorização terapêutica de diversas doenças. A este respeito apresentam-se também as perspectivas centradas nos estudos por Expectoração Induzida, como método complementar (eventualmente substitutivo em circunstâncias particulares) da LBA.

Após breve recordatória das principais complicações e dos imperativos éticos na realização da LBA, resumem-se algumas das mais promissoras perspectivas desta técnica, referentes, não apenas às possibilidades de terapêutica génica substitutiva, como também à utilização da lavagem pulmonar total em patologia ocupacional e, ainda, aos estudos de distribuição medicamentosa no aparelho respiratório inferior.

REV PORT PNEUMOL 2000; VI (4): 283-295

**Palavras-chave:** Lavagem Broncoalveolar; Broncofibroscopia; Patologia Pulmonar; *BAL Task Group*.

diseases, is discussed. In this context, the author present perspectives on Induced Sputum, as a complementary method to BAL.

After remembering the main complications and ethical aspects, recent perspectives are pointed out, namely on gene therapy, on whole lung lavage in occupational lung diseases and on studies of drug penetration in lower respiratory tract.

REV PORT PNEUMOL 2000; VI (4): 283-295

**Key-words:** Bronchoalveolar Lavage; Bronchofibroscopia; Lung Diseases; *BAL Task Group*.

## I. INTRODUÇÃO HISTÓRICA

Já antes da introdução da Broncofibroscopia, por Ikeda (1), se realizavam "lavagens", não apenas com intuítos terapêuticos, em situações de proteínose alveolar, de fibrose quística, de asma brônquica e como método dialisante em quadros urémicos (2,3,4,5), mas também com objectivos diagnósticos, nomeadamente para recuperação e estudo de imunoglobulinas e de outros componentes alveolares, então ainda com recurso a catéteres introduzidos, sob controlo fluoroscópico, através de tubos endotraqueais de grande calibre e desconforto (6,7,8,9).

Foi, no entanto, depois da divulgação inicial de Reynolds e Newball, em 1974 (10), que se começou a falar da Lavagem Broncoalveolar (LBA) como hoje a entendemos.

E se este ano se celebra o vigésimo quinto aniversário da Sociedade Portuguesa de Pneumologia,

igualmente se contabilizam vinte anos após a introdução da LBA em Portugal, também no Serviço de Pneumologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, cujos trabalhos iniciais deram origem, não apenas às primeiras publicações nacionais em revistas estrangeiras sobre esta matéria (11,12), como também a comunicações e palestras efectuadas nos Congressos da então Sociedade Portuguesa de Patologia Respiratória e da Sociedade Internacional de Broncopneumologia, em Bucareste, ambos em 1980.

Esta técnica teve um grande implemento nos anos 80, como se pode verificar pelo facto de em 1988 a percentagem de citações de LBA em relação à percentagem total de citações de patologia respiratória, referenciadas na Medline, ser já de 3,5%, constituindo, dez anos depois (em 1998), cerca de 8,5% desse total.

Referenciando a LBA através de 3 livros que se podem considerar, a este nível, paradigmáticos - de 1979 por Chrétien et al (13), de 1991 por um grupo de

Minnesota (14) e de 1998 por Costabel (15) – , evidencia-se, não apenas a evolução da técnica, do seu interesse e da sua aplicação clínica, mas também a transição, nesta área, da liderança da escola francesa para outras escolas.

Não se pode, contudo, falar do estado da arte na LBA sem fazer referência ao grupo que iniciou e mais se vem preocupando por actualizar recomendações e standardizações nesta matéria e que igualmente maior número de publicações a este respeito tem produzido, e cujo núcleo duro se expressou inicialmente em 1989, com a publicação do primeiro Relatório Europeu de Lavagem Broncoalveolar, no qual se apresentavam aspectos de natureza técnica, da manipulação das amostras assim obtidas e, também, da sua utilidade clínica (16).

Este relatório foi actualizado em 1990 (17), já depois da criação do "European Society of Pneumology Task Group on BAL" (fundado inicialmente por 16 elementos a que rapidamente se associaram outros 23 investigadores<sup>1</sup>), dando posteriormente origem a nova publicação, em 1992 (18), reactualizada mais recentemente, num número exclusivo da "European Respiratory Review," de Julho de 1999 (19), relativamente ao estudo dos componentes não celulares da LBA e também a renovadas recomendações na standardização desta técnica.

Assim, este grupo tem sido permanentemente renovado e reforçado com investigadores de diversas origens e formações, não se podendo considerar, neste momento, embora englobado na actual Sociedade Respiratória Europeia, um grupo exclusivamente europeu. Na realidade, e relativamente ao mais recente relatório (que resultou do esforço de 49

autores de cerca de 15 países diferentes, em que também nos encontramos representados (20), e do trabalho de 21 revisores convidados de que se salienta a presença do iniciador da LBA, Herbert Reynolds, veja-se que ambos os co-editores das duas vertentes em que este relatório se reparte – estudos celulares (ainda em publicação) e não celulares – são, respectivamente, oriundos da Austrália (Haydn Walters, de Melbourne) e dos Estados Unidos da América (Robert Baughman, de Cincinnati).

## II. ASPECTOS DE NATUREZA TÉCNICA

Considera-se, actualmente, que as diversas técnicas usadas na realização da LBA terão, relativamente ao transporte, ao processamento, ao armazenamento e à manipulação das amostras assim obtidas, uma influência e uma responsabilidade muito superiores nos diferentes resultados e eventuais alterações apresentados pelos respectivos autores.

Com efeito, no Editorial do número de Agosto do "European Respiratory Journal" (21), que resume o relatório mais recente, se faz referência a estas recomendações, que a partir de agora deverão ser consideradas obrigatórias.

Assim, futuras publicações sobre LBA deverão necessariamente especificar os diversos aspectos de natureza técnica a que obedeceram, relacionados, não apenas com as populações em estudo (como hábitos tabágicos ou terapêuticas em curso), mas também, entre outros, com o volume de líquido instilado, com o número de seringas que se utilizou, com a percentagem de líquido recolhido, e, ainda, por exemplo, com a especificação do número de células epiteliais observadas, só nestas circunstâncias se podendo comparar correctamente resultados de autores que utilizem metodologias diferentes (Quadro I).

Nesta perspectiva, quando a percentagem da recolha do fluido for inferior a 10 cc, esta lavagem não deve ser considerada representativa de uma amostra alveolar (preferencialmente deve ser recolhido pelo menos 33% do volume instilado), dependen-

<sup>1</sup> **Fundadores do BAL Task Group:** U Costabel, C Danel, LM Fabbri, PL Haslam, C Hutter, D Israel-Biet, H Klech, W Pohl, LW Poulter, E Pozzi, SI Rennard, V De Rose, GA Rossi, M Rust, G Semenzato, B Wallaert

**Investigadores associados ainda em 1990:** C Albera, W Bauer, L Bjermer, L Carratu, CF Donner, H Eckert, PH Godard, T Izumi, J Linder, D Olivieri, M Pirozynski, G Rizzato, AJA Robalo Cordeiro, C Sanguinetti, N Secen, Y Sibille, M Spiteri, H Teschler, M Tonnel, G Velluti, H Worth

## QUADRO I

Causas de variabilidade na LBA e recomendações de standardização (adaptado de 21)

Causas de Variabilidade	Recomendações
Processo Patológico	Especificar patologia subjacente
Tabagismo	Especificar se não, ex, ou actual fumador
Terapêutica	Especificar ingestão de antiinflamatórios ou outras drogas
Patologia Associada	Especificar patologias relevantes, p. ex. Asma
"Dwell time"	Manter mínimo e especificar se prolongado
Pressão de aspiração	Manter mínima (25 a 100 mm Hg)
Realizador da LBA	Especificar
Contaminação brônquica	Especificar
Manipulação do fluido (filtração, concentração, uso de mucolítico, outras)	Especificar a técnica
Volume de fluido instilado	Usar > de 100 ml em adultos e especificar quantidade (recomendado entre 200 e 240 ml)
Número de seringas utilizado	Especificar e standardizar (recomendadas 4)
Posição do doente	Especificar
Área lavada (um ou mais lobos, lobo médio, lobo inferior direito, outro)	Especificar
Recuperação de fluido	Especificar volume e percentagem de fluido recuperado e estabelecer critérios de percentagem de recolha mínima
Determinações de componentes não celulares	Standardizar valores por ml de fluido recuperado e outras abordagens
Manipulação e armazenamento das amostras	Reportar a recomendações nas secções específicas do relatório da <i>Task Force</i>
Métodos e controlo de doseamentos	Reportar a recomendações nas secções específicas do relatório da <i>Task Force</i>

do, naturalmente, da intenção com que se realizou a LBA, já que, por exemplo, uma recolha de 1 ml que permita a identificação de quistos de *Pneumocystis carinii*, será, obviamente, tida como útil para os objectivos que estiveram na sua origem.

A este respeito, registe-se algum trabalho preliminar relativamente às diversas metodologias utilizadas pelos diferentes autores, elaborado para figurar como introdução do futuro relatório sobre componentes celulares (22). Assim, um questionário exaustivo enviado por Haydn Walters a 90 centros nos Estados Unidos da América, Europa e Austrália, com obtenção, apenas, de 38 respostas (32%), entre as quais nos incluímos, permitiu a verificação da seguinte variabilidade:

- Volume médio instilado: 150 ml (variando de 100 a 300)
- Técnicas, relativas ao nº de seringas e volume por seringa: 5x20, 6x20, 7x20, 3x50, 3x60, 15x20
- 57% dos Centros analisam amostras (seringas) separadas
- 30% rejeitam 1ª amostra

Os métodos de processamento das amostras revelaram-se igualmente muito variáveis. As respostas a este questionário servirão de base, também, para a publicação dos valores celulares normais (de grupos controlo) obtidos por LBA (aliás não muito diferentes dos que actualmente figuram como referência), de que se apresentam alguns elementos:

## VALORES NORMAIS DE GRUPOS CONTROLO NÃO-FUMADORES\*

	LB	LBA
- Células totais/ml x 10 <sup>3</sup>	7.5-12	2-40
- Macrófagos:	78%	92% (68-95)
- Linfócitos:	17%	7% (5-22)
- Neutrófilos:	4%	1% (0-8)
- Eosinófilos:	0.6%	0.3% (0-3)
- Células Epiteliais:	7%	0.6% (0.2)
- Mastócitos:	0.04%	0.04% (0-0.1)

LB – Lavagem Brônquica; LBA – Lavagem Broncoalveolar

VALORES NORMAIS PARA SUBPOPULAÇÕES  
LINFOCITÁRIAS\*

- CD3: 73% (36-100)
- CD4: 42% (24-58)
- CD8: 31% (7-32)
- CD25 / CD3: 3% (1-18)
- HLADR / CD3: 32% (4-40)

\* Atente-se à enorme variação, expressa entre parêntesis, mesmo nos mais credenciados centros mundiais

Estes aspectos merecem ainda algumas considerações, nomeadamente acerca das principais dúvidas de natureza técnica, quer quanto à chamada contamina-

ção brônquica do líquido de lavagem, quer relativamente ao grau de diluição que a lavagem imprime ao líquido de revestimento epitelial, quer, ainda, quanto à interferência da maior ou menor permeabilidade da membrana alveolocapilar nos estudos por LBA.

## II – 1. Contaminação Brônquica

Como se pode verificar na Fig.1, nem sempre há um perfeito encravamento da extremidade do broncofibroscópio na árvore brônquica, o que permite a passagem de secreções proximais para as vias aéreas

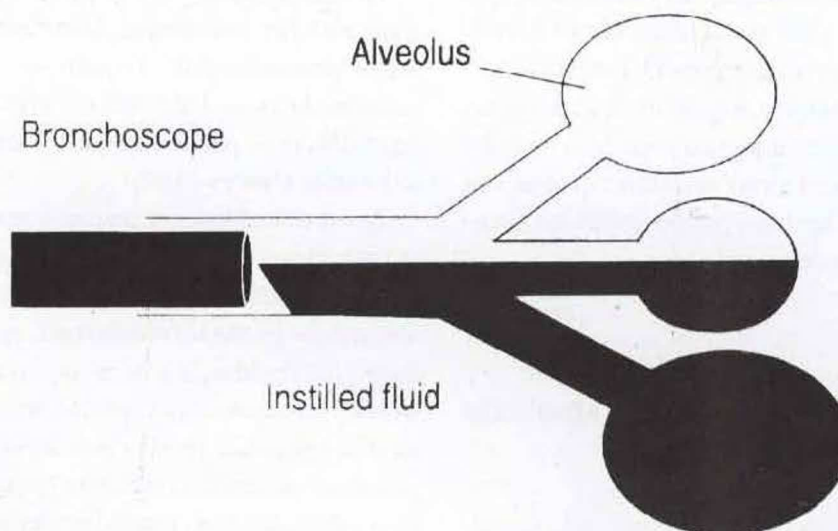


Fig. 1 – Representação esquemática do processo de mistura incompleta do espaço broncoalveolar (ref. 23)

mais distais, com a natural influência na contaminação brônquica de estudos microbiológicos. Nesta perspectiva, para realização de contagens quantitativas bacterianas, é possível utilizar catéteres balonados, para isolamento, durante a respectiva lavagem, dessas áreas periféricas. Também, perante um interesse específico na realização de estudos brônquicos, se poderá recorrer a catéteres duplamente balonados, permitindo, assim, o perfeito isolamento dos segmentos brônquicos em avaliação.

Este mesmo esquema possibilita reflexão sobre outra vertente da contaminação brônquica. Com efeito, a instilação, para LBA, de pequenos volumes de líquido, permite envolver uma determinada superfície brônquica e uma reduzida área alveolar, representando, assim, uma amostra fundamentalmente brônquica. Pelo contrário, a utilização de maiores volumes líquidos, "lavando" a mesma superfície brônquica, englobará uma muito maior área alveolar, diluindo-se, então, a referida contaminação, na superior quantidade de líquido de origem mais periférica.

Aliás, o mais recente relatório já referenciado (19), aconselha, para este efeito, a utilização de grandes volumes de líquido de LBA, sendo mesmo recomendada uma quantidade de cerca de 200-240 cc.

Também, uma percentagem de células epiteliais superior a 5% do total de células identificáveis, corresponderá a colheita não representativa de conteúdo alveolar. Neste contexto, a quantificação de outros marcadores proteicos de diminuta expressão alveolar (lactoferrina, IgA secretória) permitirá, quando em concentrações significativas, perspectivar uma eventual contaminação brônquica.

## II - 2. Diluição do Líquido de Revestimento Alveolar e Permeabilidade da Membrana Alveolocapilar

O objectivo de uma LBA consiste, fundamentalmente, na obtenção de informações de origem alveolar enquanto potencial reflexo de acontecimen-

tos intersticiais. Ora, se é conhecida a existência de uma lâmina líquida que reveste as áreas epiteliais, por isso chamada de fluido de revestimento epitelial, mantem-se ainda uma incógnita, não apenas a sua quantificação, mas também a sua exacta composição, desconhecendo-se igualmente o grau de diluição induzido a esse nível pelo líquido de lavagem.

O esquema apresentado na Fig 2, de grande didatismo, evidenciando os complexos movimentos de fluidos durante a realização de uma LBA, permite verificar que, com instilação, por exemplo, de 180 ml, e na perspectiva de uma recolha normal de 60%, a proveniência destes 100 ml repartir-se-á entre a) líquido instilado (cerca de 60 ml), b) influxo do compartimento vascular (cerca de 40 ml) e c) camada de revestimento epitelial (cerca de 2 ml). Assim, a ínfima percentagem líquida com origem neste fluido, traduz-se no facto de as determinações de componentes não celulares da LBA surgirem normalmente em quantidades mínimas, quando comparadas com os correspondentes valores séricos e mesmo em outros produtos biológicos.

Desde há muito tempo se vêm estudando potenciais marcadores, internos e externos, de avaliação do grau de diluição que a LBA imprime ao conteúdo alveolar a estudar.

Os clássicos marcadores internos, ou endógenos, como a ureia e a albumina, difundindo-se, em quantidades desconhecidas, a partir do compartimento vascular, durante a LBA, induzirão factores de erro na dependência de patologias que alterem a integridade da barreira alveolo-capilar.

Iguais dificuldades se podem deparar na utilização de marcadores externos (que, introduzidos em quantidade conhecida no líquido que se instila e quantificados após a recolha, forneceriam, assim, uma ideia desse grau de diluição), como o azul de metileno, em virtude da sua potencial captação por células macrofágicas e epiteliais, perspectivando-se, no entanto, a possibilidade actual de recurso a dextranos de elevado peso molecular como marcadores externos sem captação no espaço alveolar (24).

Contudo, em face das dificuldades descritas,

## VALORES NORMAIS DE GRUPOS CONTROLO NÃO-FUMADORES\*

	LB	LBA
- Células totais/ml x 10 <sup>3</sup>	7.5-12	2-40
- Macrófagos:	78%	92% (68-95)
- Linfócitos:	17%	7% (5-22)
- Neutrófilos:	4%	1% (0-8)
- Eosinófilos:	0.6%	0.3% (0-3)
- Células Epiteliais:	7%	0.6% (0.2)
- Mastócitos:	0.04%	0.04% (0-0.1)

LB – Lavagem Brônquica; LBA – Lavagem Broncoalveolar

VALORES NORMAIS PARA SUBPOPLAÇÕES  
LINFOCITÁRIAS\*

- CD3: 73% (36-100)
- CD4: 42% (24-58)
- CD8: 31% (7-32)
- CD25 / CD3: 3% (1-18)
- HLADR / CD3: 32% (4-40)

\* Atente-se à enorme variação, expressa entre parêntesis, mesmo nos mais credenciados centros mundiais

Estes aspectos merecem ainda algumas considerações, nomeadamente acerca das principais dúvidas de natureza técnica, quer quanto à chamada contamina-

ção brônquica do líquido de lavagem, quer relativamente ao grau de diluição que a lavagem imprime ao líquido de revestimento epitelial, quer, ainda, quanto à interferência da maior ou menor permeabilidade da membrana alveolocapilar nos estudos por LBA.

## II – 1. Contaminação Brônquica

Como se pode verificar na Fig.1, nem sempre há um perfeito encravamento da extremidade do broncofibroscópio na árvore brônquica, o que permite a passagem de secreções proximais para as vias aéreas

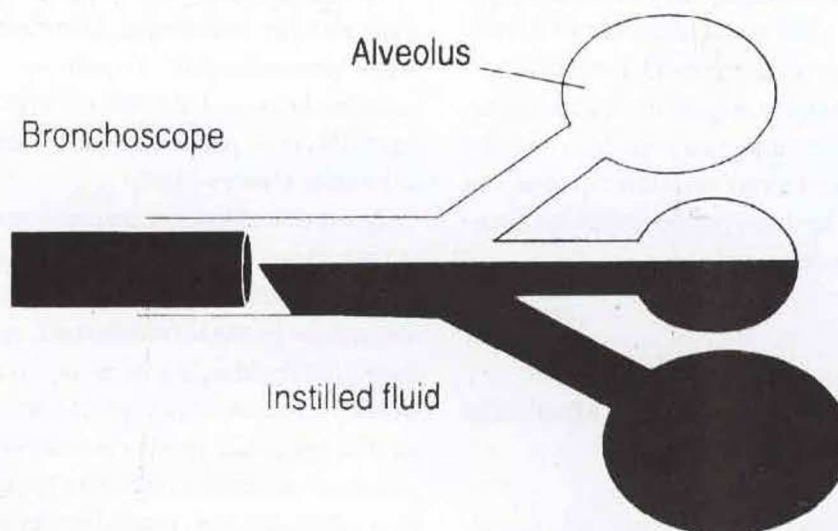


Fig. 1 – Representação esquemática do processo de mistura incompleta do espaço broncoalveolar (ref. 23)

### III. INTERESSE CLÍNICO

A LBA permite recolher informações de diversa natureza, referentes não apenas a células imunoinflamatórias, mas também a estudos microbiológicos, metrológicos, de marcadores e/ou de citologia neoplásicos e, ainda, a doseamentos de outros elementos de origem alveolar.

Assim, tendo a LBA um interesse diagnóstico óbvio, nomeadamente em quadros infecciosos e também na identificação de neoplasias pela presença das correspondentes células tumorais, assume-se igualmente como importante contributo, quer para o esclarecimento da fisiopatologia e da actividade de diversas doenças, quer na sua monitorização terapêutica, quer, também, na demonstração de envolvimento pulmonar subclínico em patologia sistémica.

#### III - 1. Diagnóstico de Patologia Infecciosa

Costabel discriminou recentemente no seu Atlas (15) os microrganismos cuja identificação no líquido de LBA permite o diagnóstico de infecção e exige terapêutica específica: *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, *Strongyloides*, *Legionella*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma pneumoniae*, Virus Influenza e Virus Respiratório Sincicial.

Assim, as dificuldades diagnósticas, a este nível, centram-se nos agentes de eventual colonização, como *Candida*, *Aspergillus*, Micobactérias Atípicas, entre outros e fundamentalmente na identificação de infecções de etiologia bacteriana, revelando-se fundamental, neste contexto, o recurso a estudos bacterianos semiquantitativos, infelizmente nem sempre acessíveis.

A este respeito afigura-se de extrema relevância a recente revisão de Baughman e Conrado (25). Com efeito, sumariando dez trabalhos envolvendo centenas de doentes, estes autores reafirmaram, não apenas a importância das contagens semiquantitativas na abordagem diagnóstica etiológica das pneumonias

através da LBA, como também as dificuldades particulares, a este nível, nas Pneumonias Associadas a Ventilação. Assim, enquanto que em doentes não submetidos a entubação orotraqueal, contagens superiores a  $10^4$  unidades formadoras de colónias (ufc) correspondiam quase sempre ao diagnóstico de pneumonia bacteriana e contagens inferiores a  $10^3$  ufc raramente se associavam a pneumonia, em doentes em ventilação assistida, mantendo-se a correspondência positiva para níveis superiores a  $10^4$  ufc, já muitas pneumonias confirmadas por outras metodologias se acompanhavam de índices inferiores a  $10^3$  ufc na LBA, que se revelava, então, nesta perspectiva, de menor utilidade.

Outro aspecto particular relativamente à identificação microbiológica diz respeito às infecções pulmonares consequentes a transplantações. A maior utilidade da broncofibroscopia no diagnóstico de pneumonia em doentes submetidos a transplante recente de órgão sólido parece situar-se no período que decorre da sexta à vigésima sexta semanas póstransplante (25), com recurso a LBA, eventualmente complementada, embora com alguns riscos, de biópsia pulmonar transbrônquica.

Aliás, em trabalho recentemente publicado, Ruiz *et al* (26) divulgaram que, em 33 doentes transplantados renais com suspeita de infecção pulmonar, 73% dos isolamentos microbiológicos se verificavam nos primeiros 180 dias póstransplante. O estudo cronológico deste espectro infeccioso permitiu observar, não apenas o predomínio da etiologia viral e de *Pneumocystis* no primeiro trimestre, como também uma distribuição uniforme das infecções bacterianas e uma identificação tardia de micobactérias e fungos.

Resumindo, então, o interesse clínico da LBA no diagnóstico de patologia infecciosa, poder-se-á concluir, de acordo aliás com as referências presentes em relatório do *Task Group on BAL* (27), que a) o isolamento de *Pneumocystis carinii* exige a realização de LBA ou, em alternativa, de Expectoração Induzida, técnica que abordaremos mais adiante, b) na identificação bacteriana, a LBA afirma-se de utilidade diagnóstica com avaliação cultural semiquantitativa,



apresentando-se, em alternativa, o recurso a LBA protegida ou ainda a escovados brônquicos igualmente protegidos, c) em face de infecções fúngicas ou micobacterianas, a realização de broncofibroscopia e consequentes recolhas por LBA (ou, em alternativa, miniLBA ou simples aspirado brônquico), permitindo uma precocidade diagnóstica, facilita a introdução atempada de terapêutica correcta, e d) para outras identificações (como *Legionella pneumophila*, Citomegalovirus, *Chlamydia*) as opções compreendem, para além da LBA, a biópsia transbrônquica e, igualmente, estudos serológicos.

### III – 2. Contributo na Patologia Intersticial

No âmbito da patologia intersticial a LBA assume igualmente variado potencial diagnóstico.

Assim, a identificação de um número de corpos asbestósicos por ml superior a 1 (aliás, tal como na Expectoração Induzida) em indivíduos expostos a fibras de amianto, correspondendo a uma elevada concentração parenquimatosa desse material (> 1000 corpos por grama de tecido), configura a existência de uma fibrose pulmonar de responsabilidade profissional ou ambiental (15,28). Também, a identificação, num líquido de LBA leitoso, de substância PAS positiva, apoia a confirmação do diagnóstico de proteinose alveolar.

Muitos outros ensinamentos úteis podem ser fornecidos pelo líquido de lavagem, como por exemplo, em contextos clínico e radiológico definidos e perante uma alveolite linfocitária, uma relação CD4/CD8 superior a 5 indicará a presença de sarcoidose, enquanto que uma elevação mais significativa de linfócitos com uma relação CD4/CD8 inferior ao normal, poderá permitir o diagnóstico de pneumonite de hipersensibilidade.

Mas as indicações da LBA, não se confinando ao esclarecimento diagnóstico, afirmam-se igualmente, no contexto da patologia intersticial, numa perspectiva prognóstica.

Com efeito, a obtenção, no âmbito de quadro

clínico pulmonar intersticial, a) de uma predominância eosinofílica, podendo corresponder a uma maior deterioração funcional pulmonar, condicionará previsivelmente uma menor resposta terapêutica, mesmo a agentes imunossuppressores, b) de uma predominância de neutrófilos indicará menor sensibilidade a corticoterapia e c) de predomínio linfocitário perspectivará um melhor prognóstico a essa patologia. Também, relativamente a patologia menos frequente, como a Histiocitose X e a Linfangioleiomiomatose, cujo diagnóstico diferencial pode ser difícil imagiológicamente, para além da eventual orientação diagnóstica de natureza clínica, como o predomínio feminino da Linfangioleiomiomatose ou a obrigatoriedade tabágica na Histiocitose X, a LBA permite a sua diferenciação através da identificação, na Histiocitose, de percentagem de macrófagos CDI superior a 4%, nomeadamente quando acompanhada por elevação de eosinófilos e, na Linfangioleiomiomatose, de número significativo de células macrofágicas carregadas de pigmento hemossiderínico.

É igualmente conhecido o interesse da relação CD4/CD8 no diagnóstico diferencial de patologia intersticial. Assim, no Quadro II se revê que, perante uma pneumoconiose, a obtenção de uma relação CD4/CD8 baixa apoiará a presença de Silicose, sendo, pelo contrário, uma relação elevada, mais sugestiva de outros quadros pneumoconióticos (Berilose, Asbestose).

A concluir este capítulo, é interessante rever os recentes trabalhos de Drent (29), no âmbito da análise matemática com utilização de resultados de LBA. Para estes estudos aplicaram-se análises de regressão logística com recurso a diversas variáveis: a percentagem de recolha de líquido, o número de células totais, de macrófagos, de neutrófilos, de linfócitos e de eosinófilos e ainda o sexo e a idade das populações a avaliar.

Este estudo incidiu em 400 doentes com patologia pulmonar intersticial (sarcoidose, pneumonite de hipersensibilidade e fibrose pulmonar idiopática), comparando 272 ainda sem diagnóstico com 128 doentes já identificados, em outros hospitais, como

## QUADRO II

Relação CD4 / CD8 no diagnóstico diferencial de alveolites linfocitárias (adaptado de 15)

## CD4/CD8

Elevada	Normal	Invertida
Sarcoidose Beriliose Asbestose D. Crohn Conectivites	Tuberculose Pulmonar Linfangite Carcinomatose	Pneumonite de hipersensibilidade Silicose Pneum. Medicamentosa VIH BOOP

portadores dos referidos quadros clínicos. Assim, com utilização de *software* próprio na mencionada análise de regressão logística, verificou-se um índice preditivo positivo de diferenciação entre as 3 patologias de 95% na população previamente diagnosticada e de 92% no grupo patológico em avaliação.

São, sem dúvida, perspectivas curiosas a merecer atento acompanhamento.

## IV. EXPECTORAÇÃO INDUZIDA

Algumas perspectivas e expectativas se têm centrado, actualmente, nos estudos de Expectorção Induzida (EI). A afirmação desta metodologia teve origem no sucesso da sua utilização na identificação de *Pneumocystis carinii* em doentes imunodeficientes, sugerindo, assim, poder constituir técnica capaz de obter informações do fluido de revestimento epitelial (30). Com efeito, se a LBA exibiu o seu fulgor, conforme já referenciado, na década de 80, a EI pode ser considerada uma técnica dos anos 90.

Para ilustrar estas considerações descrevem-se alguns resultados comparativos de estudos em EI, séricos e no líquido de LB e LBA, num grupo de 25 doentes com Asma Brônquica (31).

Nestes trabalhos obtiveram-se, na expectoração, valores médios mais elevados relativamente aos outros produtos líquidos, nesta população, no que respeita à percentagem de eosinófilos, à Proteína Catiónica Eosinofílica (ECP) e à Substância P e uma regressão linear significativamente positiva entre a

ECP e os eosinófilos, na EI, não apenas nos doentes asmáticos mas também em indivíduos com Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica que se estudaram. Verificou-se igualmente uma assinalável abundância celular na EI de indivíduos considerados saudáveis mas com acentuados hábitos tabágicos, comparativamente à menor quantidade de células que se encontraram nos outros quadros inflamatórios broncopulmonares.

A EI constitui, assim, no estudo da patologia inflamatória broncopulmonar e relativamente à LBA, um método de interesse complementar e eventualmente substitutivo em algumas circunstâncias particulares, nomeadamente pelo menor desconforto e possibilidade de monitorização mais frequente que suscita.

## V. COMPLICAÇÕES E CONSIDERAÇÕES DE NATUREZA ÉTICA

São conhecidas e habitualmente benignas as complicações associadas à realização de uma LBA: a) infiltrado segmentar transitório não necessitando de terapêutica e com rápida e integral recuperação, em 24 a 48 horas, b) febre, relacionada com o volume de líquido instilado (ocorrência em cerca de 2.5% das manobras com volumes até 100 ml e em 10% com maiores quantidades líquidas) e igualmente de resolução espontânea, c) broncospasmo, mais frequente em doentes com hiperreactividade brônquica, devendo ocasionalmente recorrer-se a prévia inalação e/ou

nebulização com broncodilatadores e d) hipoxemia, normalmente ligeira e de pronta reversibilidade.

Com efeito, ilustrando esta última alínea com estudos incidindo na população previamente referida de 25 asmáticos que se submeteram também a LBA (31), verificou-se, conforme evidenciado no Quadro III, que esta técnica imprime uma diminuição da saturação do O<sub>2</sub> mais pronunciada relativamente à quebra que ocorre após a manobra de entubação com o broncofibroscópio, embora, mesmo nesta população de patologia brônquica obstrutiva, de diminuto significado clínico.

algumas das perspectivas da LBA que se afiguram mais promissoras.

### VI - 1. Terapêutica Génica

Quando em 1991, em Viena, na 3ª Conferência Internacional de LBA, Crystal falou pela primeira vez sobre o que denominou de "reverse lavage", criou-se uma certa expectativa relativamente às possibilidades de manipulação e de tratamento génico substitutivo, com recurso a LBA, não se tendo verificado, no entanto, um grande impulso nesta área desde essa

#### QUADRO III

Valores de Saturação de O<sub>2</sub> em 25 doentes com Asma Brônquica, durante broncofibroscopia (ref. 31)

#### SATURAÇÃO DE O<sub>2</sub>

Basal	Após entubação	Após LBA
97.4 ± 1.8 (99 - 93%)	94.7 ± 3.5 (99 - 87%)	90.5 ± 5.7 (97 - 80%)

Relativamente aos aspectos de natureza ética, para além da necessidade óbvia do respeito pelas já citadas indicações e pelas contra-indicações mais comuns (referentes à extensão lesional, à presença de insuficiência respiratória grave, à existência de alterações da coagulação, de patologia concomitante, ou de hipersensibilidade à pré-medicação), merece especial referência, nomeadamente no âmbito da investigação científica, não apenas a obrigatoriedade da obtenção de consentimento informado por todos os doentes submetidos a esta técnica, mas também o requisito essencial de aprovação prévia destes trabalhos por comissões de ética ou outras entidades competentes e, ainda, o imperativo de confidencialidade na posterior utilização de dados assim obtidos.

### VI. PERSPECTIVAS

Como nota final, são merecedoras de apresentação

divulgação inicial.

Contudo, as perspectivas da terapêutica génica vêm sendo aprofundadas, a este nível, fundamentalmente em fibrose quística e em situações deficitárias de alfa-1-antitripsina, nomeadamente através da utilização, para esse efeito, de vectores adenovíricos.

Aliás, no próximo Congresso Anual da Sociedade Respiratória Europeia, que se realizará em Florença, em Setembro de 2000, irão ser abordados, em Simpósio organizado pelo "BAL Scientific Group", entre outros temas: "Direct delivery of recombinant adenovirus-mediated gene transfer to promote tumor cell death in lung cancer patients" e "Potential of fetoscopic bronchoscopy to deliver gene therapy vectors for treatment of congenital lung disease".

### VI - 2. Lavagem Pulmonar Total

A Lavagem Pulmonar Total, de aplicação bem

conhecida na proteinose alveolar, tem sido recentemente utilizada em patologia pulmonar ocupacional, nomeadamente após divulgações, como a de Zhang *et al* (32), que perspectivam, em roedores expostos a partículas de sílica e submetidos a esta terapêutica, um atraso no desenvolvimento de silicose, sugerindo-se, assim, eventual eficácia da Lavagem Pulmonar Total em estádios precoces de doença ocupacional inalatória.

Trata-se, naturalmente, de resultados preliminares, mas que, no entanto, serão igualmente objecto de apresentação no referido Congresso de Florença, através do tema "Use of whole lung lavage to remove inhaled particles in occupational lung diseases"

### VI – 3. Estudos de Distribuição Medicamentosa

Outra perspectiva interessante consiste na utilização da LBA em estudos de distribuição medicamentosa no aparelho respiratório inferior. A este respeito tem-se avaliado, através deste meio líquido, quer a penetração, quer a quantificação da concentração de determinados antibióticos, como aferição da eficácia da sua actuação (33,34).

Estas perspectivas são bem diferentes de uma das ideias que, entre outras, fundamentou a criação da LBA por Reynolds e que consistiu no entendimento da necessidade de obtenção, do aparelho respiratório inferior, por métodos relativamente incruentos, de um grau de informação semelhante ao que fisiologicamente se obtém do aparelho urinário.

---

### BIBLIOGRAFIA

---

- IKEDA S. Flexible Bronchofiberscope. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1970; 79: 916-924.
- RAMIREZ RJ, KIEFFER RF, BALL WC. Bronchopulmonary lavage in man. *Ann Intern Med* 1965; 63: 819-828.
- KYLSTRA JA, RAUSCH DC, HALL KD. Lung lavage in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1971; 103: 651-662.
- ROGERS RM. Bronchopulmonary lavage in bronchial asthma. *Chest* 1973; 63: 62-64.
- SALISBURY PF, BRIGGS JN, HAMEL ND. Pulmonary lavage: the use of lung, in situ, as an artificial kidney. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1995; 5: 32.
- KEIMOWITZ RI. Immunoglobulins in normal human tracheobronchial washings. A qualitative and quantitative study. *J Lab Clin Med* 1964; 63: 54-59.
- FINLEY TN, SWENSON EW, CURRAN WS. Bronchopulmonary lavage in normal subjects and patients with obstructive lung disease. *Ann Intern Med* 1967; 66: 651-658.
- MASSON PL, HEREMANS JF, PRIGNOT J. Studies on the proteins of human bronchial secretions. *Biochem Biophys Acta* 1965; 111: 466-478.
- HARRIS JO, SWENSON EW, CURRAN WS. Bronchopulmonary lavage in normal subjects and patients with obstructive lung disease. *Ann Intern Med* 1967; 66: 651-658.
- REYNOLDS HJ, NEWBALL HH. Analysis of proteins and respiratory cells obtained from human lungs by bronchial lavage. *J Lab Clin Med* 1974; 84: 559-573.
- ROBALO CORDEIRO AJA. Tabac et macrophage alvéolaire. *Broncho-Pneumologie*. 1980; 5 (30): 394-403.
- ROBALO CORDEIRO AJA, BAGANHA MF, CARMO JGA, GASPAREL E, LIMA MAM, ROSA MAS. Le lavage broncho-alvéolaire chez des mineurs d'uranium. *Rev Franc Malad Respir* 1981; 9: 241-256.
- LE LAVAGE BRONCHO-ALVEOLAIRE CHEZ L'HOMME. Biserte G, Chrétien J, Voisin C, Eds. INSERM, Paris 1979.
- BONCHOALVEOLAR LAVAGE – cytological and clinical applications. Stanley MW, Henry-Stanley MJ, Iber C Eds. Igaku-Shoin, New York 1991.
- ATLAS OF BRONCHOALVEOLAR LAVAGE. Ulrich Costabel. Chapman & Hall Medical, London 1998.
- KLECH H, POHL W. Technical recommendations and guidelines for bronchoalveolar lavage (BAL). *Eur Respir J* 1989; 2: 561-585.
- CLINICAL GUIDELINES AND INDICATIONS FOR BRONCHOALVEOLAR LAVAGE (BAL): Report of the European Society of Pneumology Task Group on BAL. *Eur Respir J* 1990; 3: 937-974.

18. CLINICAL GUIDELINES AND INDICATIONS FOR BRONCHOALVEOLAR LAVAGE (BAL). Klech H, Hutter C, Costabel U Eds. *Eur Respir Rev* 1992; 2: 8, 47-127.
19. GUIDELINES FOR MEASUREMENT OF ACELLULAR COMPONENTS AND RECOMMENDATIONS FOR STANDARDIZATION OF BRONCHOALVEOLAR LAVAGE (BAL). Report of the European Respiratory Society Task Force. Haslam PL, Baughmann RP Eds. *Eur Respir Ver* 1999; 9: 66, 25-157.
20. ALBERA C, ROBALO CORDEIRO C, CROSA F, GHIO P. New fields in the measurement of acellular components in bronchoalveolar lavage fluid. *Eur Respir Ver* 1999; 9: 66, 145-157.
21. HASLAM PL, BAUGHMAN RP. Report of ERS Task Force: guidelines for measurement of acellular components and standardization of BAL (Editorial). *Eur Respir Journ* 1999; 14: 245-248.
22. MEASUREMENT OF HUMAN AIRWAY INFLAMMATION. Walters H. et al Eds. in press.
23. BAUGHMAN RP, RENNARD SI. Bronchoalveolar lavage: general approaches to correct for variability of dilution and lung permeability. *Eur Respir Ver* 1999; 9: 66, 28-31.
24. WARD C, EFFROS RM, WALTERS EH. Assessment of epithelial lining fluid dilution during bronchoalveolar lavage. *Eur Respir Ver* 1999; 9: 66, 32-37.
25. BAUGHMAN RP, CONRADO CE. Diagnosis of Lower Respiratory Tract Infections. *Chest* 1998; 113: 219-223 S.
26. RUIZ LA, GIL P., ZALACAIN R., CABRIADA V., BARRÓN J., GARCÍA-RIEGO A., LLORENTE JL. Utilidad del Lavado Broncoalveolar en el Paciente Trasplantado Renal com Sospecha de Infección Respiratoria. *Arch. Bronconeumol.* 1998; 34: 388-393.
27. BJERMER L, RUST M, HEURLIN N, RENNARD S, KLECH H. The clinical use of bronchoalveolar lavage in patients with pulmonary infections. *Eur Respir Rev* 1992; 2: 8, 47-127.
28. BAGANHA MF, ABREU F, ALMEIDA JRG, TEIXEIRA ML, LIMA MAM, GASPAR E, MARQUES MAT, MACEDO M, PEGO A, SOUSA A, CHIEIRA L, LEITE I, FERREIRA M, ROSA MAS, TEIXEIRA AM, MORAIS JCT, ROBALO CORDEIRO AJA. Aplicação de novas técnicas ao diagnóstico da asbestose pulmonar: análise quantitativa por microfiltração; tomografiametria; estudo do pulmão profundo. *Via Pneumológica* 1990; 3: 1, 53-65.
29. MARJOLEIN DRENT, VAN NIEROP MAMF, GERRITSEN FA, WOUTERS EFM, MULDER PGH. A computer program using BALF-analysis results as a diagnostic tool in interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 736-741.
30. NGVL GARTNER I, WEYMOUTH LA, GOODMAN CD, HOPEWELL PC, HADLEY PC. The use of mucolysed sputum for the identification of pulmonary pathogens associated with human immunodeficiency virus infection. *Arch Patol Lab Med* 1989; 5: 113, 488-493.
31. ROBALO CORDEIRO C. Fisiopatologia da inflamação neurogénica broncopulmonar - investigação humana e experimental. Tese. Coimbra 1996.
32. ZHANG H, LI Q, YAO R, GUO N. Experimental studies on the therapeutic effects of lung lavage with large volume of saline on silicosis. *Wei Sheng Yen Chiu* 1997; 2: 26, 77-79.
33. ARAI C, SUZUKI T. Studies on penetration of Cefipime into respiratory tract using Bronchoalveolar Lavage and Sputum. *JP J Antibiot* 1997; 11: 50, 887-896.
34. LOPEZ R, POU L, ANDRES I, MONFORTE V, ROMAN A, PASCUAL C. Amphotericin B determination in respiratory secretions by reversed-phase liquid chromatography. *J Chromatogr A* 1998; 812: 135-139.