

Felipe Mussi von Ranke¹
Alessandro Severo Alves de
Melo²



Infecções Pulmonares Causando Hemorragia Pulmonar Difusa

Lung Infections Causing Diffuse Pulmonary Hemorrhage

>>> RESUMO

A hemorragia alveolar difusa (HAD) representa uma síndrome que pode complicar muitas condições clínicas e pode ser fatal, exigindo tratamento imediato. Ela é reconhecida pelos sinais de tosse de início agudo ou subagudo, hemoptise, infiltrados pulmonares difusos na radiografia de tórax, anemia e dificuldade respiratória com hipoxemia. A HAD é caracterizada pelo acúmulo de hemácias intra-alveolares provenientes, mais frequentemente, dos capilares alveolares. Deve ser diferenciada da hemorragia pulmonar localizada, que se deve mais frequentemente à bronquite crônica, bronquiectasia, tumor ou infecção localizada. Hemoptise, o principal sinal de HAD pode ocorrer subitamente ou durante um período de dias a semanas; este sinal também pode estar inicialmente ausente, casos nos quais a suspeita de diagnóstica é estabelecida após lavado broncoalveolar sequencial revelar piora na contagem de hemácias. As causas da DAH podem ser divididas em infecciosas e não infecciosas, e estas últimas podem afetar pacientes imunocompetentes ou imunodeficientes. As infecções pulmonares são raramente relatadas em associação com a HAD, mas devem ser consideradas no diagnóstico devido às óbvias implicações terapêuticas. Em doentes imunocomprometidos, as principais doenças infecciosas que causam HAD são o citomegalovírus, o adenovírus, a aspergilose invasiva e Strongyloides. Em doentes imunocompetentes, as doenças infecciosas que mais frequentemente causam HAD são a gripe A (H1N1), a dengue, leptospirose e malária. Com base numa pesquisa nas bases de dados PubMed e Scopus, revisamos as doenças infecciosas que podem causar HAD.

>>> PALAVRAS-CHAVE

Infecções pulmonares, hemorragia pulmonar difusa.

>>> ABSTRACT

Diffuse alveolar hemorrhage (DAH) represents a syndrome that can complicate many clinical conditions and may be life-threatening, requiring prompt treatment. It is recognized by the signs of acute- or subacute-onset cough, hemoptysis, diffuse radiographic pulmonary infiltrates, anemia, and hypoxemic respiratory distress. DAH is characterized by the accumulation of intra-alveolar red blood cells originating most frequently from the alveolar capillaries. It must be distinguished from localized pulmonary hemorrhage, which is most commonly due to chronic bronchitis, bronchiectasis, tumor, or localized infection. Hemoptysis, the major sign of DAH, may develop suddenly or over a period of days to weeks; this sign may also be initially absent, in which case diagnostic suspicion is established after sequential bronchoalveolar lavage reveals worsening red blood cell counts. The causes of DAH can be divided into infectious and noninfectious, the latter of which may affect immunocompetent or immunodeficient patients. Pulmonary infections are rarely reported in association with DAH, but they should be considered in the diagnostic workup because of the obvious therapeutic implications. In immunocompromised patients, the main infectious diseases that cause DAH are cytomegalovirus, invasive aspergillosis, and Strongyloides. In immunocompetent patients, the infectious diseases that most frequently cause DAH are influenza A (H1N1), dengue, leptospirosis and malaria. Based on a search of the PubMed and Scopus databases, we review the infectious diseases that may cause DAH.

>>> KEY WORDS

Lung infections, diffuse pulmonary hemorrhage.

¹ Doutor pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) - Doutor pela Universidade do Porto (Portugal) - Ex-professor adjunto de Medicina (Radiologia) da Universidade Federal Fluminense (UFF)

² Professor Associado do Departamento de Radiologia da Universidade Federal Fluminense (UFF) - Doutor em Radiologia pela UFRJ

Avenida Eptácio Pessoa, 2900/1104. Lagoa. Rio de Janeiro – RJ. CEP 22471-003

Telefone: 21 988951516

»» INTRODUÇÃO

A hemorragia alveolar difusa (HAD) se apresenta de diferentes maneiras e pode complicar muitas entidades clínicas, sendo potencialmente ameaçadora à vida e, portanto, demanda tratamento imediato¹. A tríade clínica clássica de apresentação da HAD é composta por anemia, infiltrados pulmonares na radiografia de tórax e hemoptise, embora estes sinais não estejam sempre presentes em conjunto².

Infecções pulmonares são eventualmente associadas à HAD e, portanto, devem ser consideradas no diagnóstico diferencial desta entidade, em virtude das evidentes implicações terapêuticas³. Vírus, bactérias, fungos e parasitas são agentes etiológicos conhecidos da HAD. Hemorragia pulmonar secundária a vasculite séptica é também uma complicação conhecida de bactérias, vírus e fungos⁴. Em pacientes imunocomprometidos as principais doenças infecciosas que causam HAD são citomegalovirose, pneumonia por adenovírus, aspergilose invasiva, pneumonia por *Mycoplasma*, pneumonia por *Legionella* e estrogiloidíase. Em pacientes imunocompetentes, as doenças infecciosas que mais frequentemente causam HAD são pneumonia por influenza A (H1N1), dengue, leptospirose, hantavirose e malária⁵.

»» CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A HAD pode ser reconhecida pelo início agudo ou subagudo de tosse, hemoptise, anemia, insuficiência respiratória, além de infiltrados pulmonares difusos na radiografia ou consolidações e opacidades em vidro fosco na tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR). Nesta síndrome clinicopatológica há o acúmulo intra-alveolar de hemácias originárias dos capilares alveolares ou, menos frequentemente, das arteríolas pré-capilares ou vênulas pós-capilares⁶. A HAD deve ser diferenciada de hemorragia pulmonar localizada, a qual ocorre, mais comumente, secundária à bronquite crônica, bronquiectasias, tumores ou infecções localizadas⁷.

HAD pode ocorrer basicamente com três diferentes padrões: associada à capilarite, à hemorragia pulmonar branda (sem capilarite ou vasculite), ou à outra condição (DAD, lesão pulmonar induzida por drogas, tumor metastático para os pulmões, etc)⁸.

Infecções pulmonares são eventualmente associadas à HAD e, portanto, devem ser consideradas no diagnóstico diferencial desta entidade, em virtude das evidentes implicações terapêuticas⁹.

ETIOLOGIA

Embora as vasculites sistêmicas sejam as principais causas de HAD, as infecções pulmonares, direta ou indiretamente, têm sido associadas com HAD, incluindo as infecções virais, como pneumonia por influenza A (H1N1)¹⁰, dengue¹¹, citomegalovirose (CMV)¹², hantavirose¹³, infecções bacterianas, como leptospirose¹⁴ e tuberculose (TB)¹⁵ e infecções parasitárias, como estrogiloidíase¹⁶ e malária¹⁷; entre outros. O aparecimento de hemorragia pulmonar secundária a vasculite séptica é também uma complicação conhecida de bactérias, vírus e fungos¹⁰. A prevalência de alguns agentes infecciosos causadores de HAD varia de acordo com o estado imunológico dos pacientes. Em imunocomprometidos as principais infecções causadoras de HAD são citomegalovirose, pneumonia por adenovírus, aspergilose invasiva, pneumonia por *Mycoplasma*, pneumonia por *Legionella* e estrogiloidíase. Em imunocompetentes as doenças infecciosas que mais frequentemente causam HAD são pneumonia por influenza A (H1N1), dengue, leptospirose e malária.

MANIFESTAÇÕES RADIOLÓGICAS E PATOLÓGICAS

Os achados por imagem na HAD são inespecíficos. Consistem principalmente em opacidades alveolares ou infiltrados difusos na radiografia de tórax, porém episódios recorrentes de hemorragia podem levar a opacidades intersticiais reticulares devido à fibrose pulmonar. Linhas B de Kerley sugerem doença valvar mitral ou doença pulmonar veno-oclusiva como

causa da hemorragia. À TCAR os achados são inespecíficos e consistem em áreas bilaterais de opacidades em vidro fosco ou consolidação, ou uma combinação desses padrões. O padrão de “pavimentação em mosaico”, que consiste em opacidade em vidro fosco associada a espessamento de septos interlobulares, pode ser raramente encontrado²⁴.

Histologicamente a HAD apresenta hemácias e fibrina intra-alveolares, geralmente associadas ao acúmulo de macrófagos preenchidos por hemossiderina (siderófagos)¹⁹. Quando o exame macroscópico indica uma hemorragia intra-alveolar, mas o LBA revela apenas alveolite inflamatória sem siderófagos, estabelece-se um desafio diagnóstico. Assim, o diagnóstico de hemorragia alveolar pode prescindir do achado de hemossiderina nas secreções ou no interior dos macrófagos, embora seja um achado clássico e mais específico de HAD.

Capilarite pulmonar é o achado histológico mais comum associado à HAD, geralmente vista nas vasculites sistêmicas soropositivas ou associada a doenças do tecido conjuntivo. Sua aparência predominante é a de um infiltrado neutrofílico intersticial, associado a necrose fibrinóide das paredes alveolares e capilares, além de leucocitoclasia¹⁹. A infiltração neutrofílica leva a uma subsequente perda da integridade da membrana basal alveolocapilar, o que resulta no acúmulo de hemácias nos espaços alveolares⁷.

DOENÇAS INFECIOSAS RELACIONADAS À HAD INFECÇÕES VIRAIS

Infecções respiratórias virais são comuns em adultos imunocompetentes e são uma fonte potencial de várias comorbidades na população imunocomprometida²⁶. Entre os vírus associados com pneumonias e que podem causar HAD, alguns demonstram associação com o estado imunológico do paciente. Assim, influenza, hantavírus e o vírus da dengue, comumente afetam hospedeiros imunocompetentes. Por outro lado, CMV e adenovírus mostram predileção por pacientes imunodeprimidos²⁶.

INFLUENZA A (H1N1)

A infecção pelo vírus influenza A (H1N1), promove um amplo espectro de manifestações clínicas, desde doença afebril do trato respiratório superior à pneumonia fulminante²⁷. A maioria dos pacientes apresenta-se para o atendimento com sintomas semelhantes à gripe comum, com febre e tosse, às vezes acompanhados por dor de garganta e coriza, além de outros sintomas sistêmicos comuns das viroses²⁸.

Os achados predominantes da TCAR na infecção pelo vírus influenza A (H1N1) consistem em áreas bilaterais de vidro fosco ou consolidação, ou ainda uma mistura destes padrões. O padrão de “pavimentação em mosaico” também foi descrito²⁹. As anormalidades têm uma distribuição predominantemente periférica e subpleural (figuras 1 e 2)²⁸.

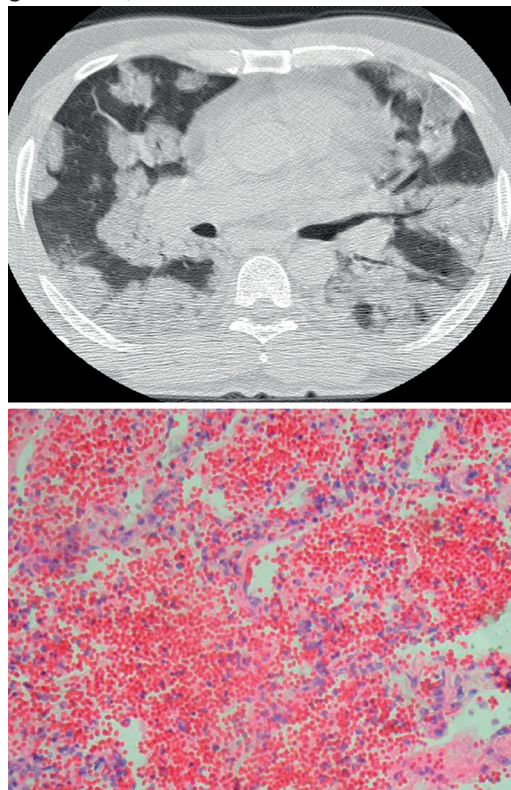


Figura 1. Paciente do sexo masculino de 51 anos, com HAD causada por influenza A (H1N1). (A) TCAR mostrando extensas áreas de consolidação, associadas a pequenas áreas de opacidades em vidro fosco, com distribuição difusa e simétrica. (B) Corte histológico revelando alvéolos repletos de hemácias e macrófagos preenchidos por hemossiderina.

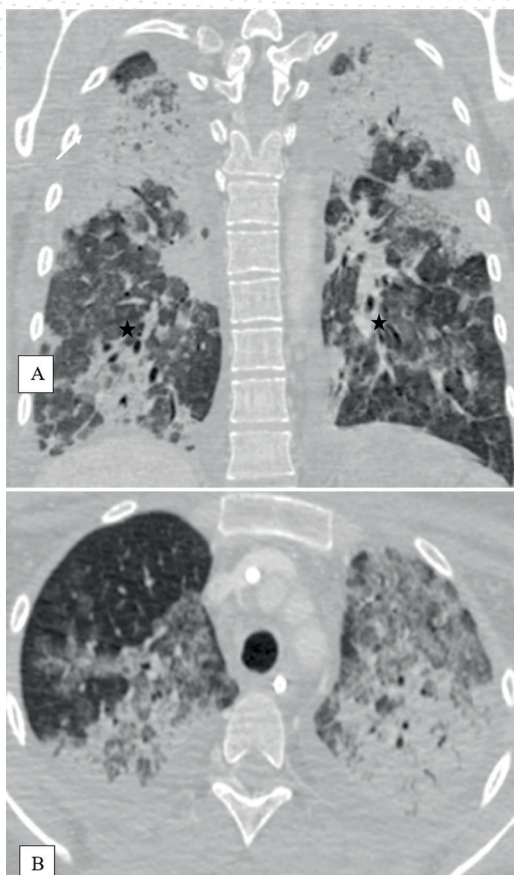


Figura 2. Paciente do sexo masculino, 61 anos com HAD causada por influenza A (H1N1). TCAR com corte axial (A) e reconstrução coronal (B), mostrando consolidações como padrão predominante, associadas a opacidades em vidro fosco (seta), além de derrame pleural bilateral (estrelas).

HAD é uma das complicações graves decorrentes da infecção pelo vírus influenza A (H1N1), seja em grupos de risco para complicações ou em pacientes previamente hígidos. Hemorragia pulmonar é uma complicação conhecida de pneumonia por influenza, incluindo relatos bem documentados em pandemias anteriores¹⁰.

CITOMEGALVIROSE

O CMV é considerado um membro da família dos herpes vírus e pode causar doença pulmonar sintomática, potencialmente ameaçadora à vida, sobretudo em pacientes imunocomprometidos³¹. Pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e com a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), assim como receptores de transplante de medula óssea são grupos particularmente susceptíveis³¹.

Os achados gerais da TCAR na pneumonia pelo CMV são diversos e têm sido descritos, sem distinção entre pacientes com e sem SIDA. É comum a associação de opacidades alveolares e intersticiais, assim como vidro fosco, nódulos mal definidos, pequenos nódulos centrolobulares, bronquiectasias e septos interlobulares espessados³².

Ao exame histopatológico de pneumonia por CMV, as células citomegálicas são reconhecidas nas áreas de dano alveolar. O processo de ocupação alveolar se dá por hemorragia, exsudatos neutrófilicos e fibrinóides e formação de membrana hialina²⁶. Essas áreas podem corresponder às áreas de atenuação em vidro fosco e/ou consolidação na TCAR. Nódulos centrolobulares mal definidos representam as áreas de coleções intra-alveolares de macrófagos, hemácias e fibrina (nódulo hemorrágico e inflamatório), enquanto nódulos maiores correspondem histologicamente às áreas de nódulos inflamatórios ou hemorrágicos, ou ainda à pneumonia em organização³².

DENGUE

A dengue é uma doença infecciosa aguda causada pelo vírus da dengue (DENV). É um vírus de RNA, que pertence à família *Flaviviridae* e consiste em quatro sorotipos diferentes (DENV 1-4)(134). O vírus da dengue causa doença em seres humanos, incluindo a febre da dengue (FD) e a febre hemorrágica da dengue (DH), na qual o aumento da permeabilidade vascular é a fisiopatologia principal que leva ao choque³³. O vírus é transmitido aos humanos pela picada de mosquitos fêmea infectados, do gênero *Aedes*³³.

HAD na DH tem sido raramente descrita na literatura (126, 128). De acordo com a literatura, o primeiro relato sobre os achados de TCAR na DH causando HAD, descreveu a presença de discretas opacidades irregulares em vidro fosco em ambos os pulmões, que regrediram após tratamento conservador³⁴. Há um outro relato, no qual as características da TCAR são extensas áreas de consolidação com broncograma aéreo e opacidades em vidro fosco em ambos os pulmões, com predomínio no pulmão direito, e pequenos derrames pleurais bilaterais (figuras 3 e 4).

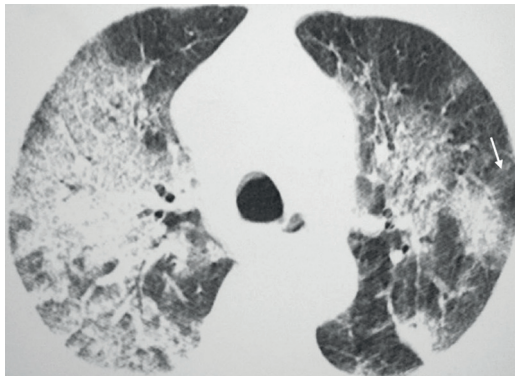


Figura 3. Paciente do sexo masculino, 70 anos com HAD causada pelo vírus da dengue. TCAR mostrando extensas áreas de consolidação, de distribuição difusa e discreto predomínio à direita, associadas a discretas opacidades em vidro fosco (seta).

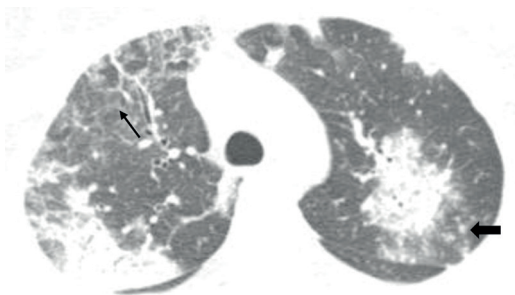


Figura 4. Paciente do sexo feminino, 37 anos com HAD causada pelo vírus da dengue. TCAR mostrando consolidações com distribuição difusa, discretas opacidades em vidro fosco (seta fina) e nódulos do espaço aéreo (seta grossa).

HANTAVIROSE

Hantavírus são vírus envoltos por envelope lipídico, possuem cadeia única de RNA e pertencem à família *Bunyaviridae*. O reservatório natural dos hantavírus são roedores silvestres, do gênero *Rodentia*, família *Muridae* e subfamília *Sigmodontinae*. Os seres humanos são infectados após a inalação de partículas virais dispersas nos aerossóis de urina, saliva ou excrementos secos de roedores hospedeiros³⁵. As manifestações iniciais são semelhantes aos quadros gripais e, portanto, inespecíficas. O paciente típico apresenta um pródrômo de até uma semana de febre, mialgia, mal-estar e, por vezes, náuseas, vômitos, dor abdominal e tontura. Estes sintomas geralmente se sobrepõem aos de outras doenças virais³⁶.

Vários vírus antigenicamente diferentes de todo o mundo foram associados como causadores de duas síndromes clínicas chamadas de febre hemorrágica com síndrome renal e febre com síndrome pulmonar e cardiovascular³⁶. A síndrome pulmonar por hantavírus (SPH) tem uma taxa de letalidade elevada, caracteristicamente apresentando-se como insuficiência respiratória, causada por edema não-cardiogênico, embora hemorragia alveolar possa também estar presente³⁷.

Na TCAR, a SPH pode apresentar áreas bilaterais de opacidades em vidro fosco, espessamento de septos interlobulares, pequenos nódulos mal definidos e espessamento das paredes brônquicas (figuras 5 e 6). Estes achados são inespecíficos e o diagnóstico diferencial com outras doenças pulmonares infecciosas e não infecciosas deve ser considerado³⁸. O exame histopatológico dos tecidos pulmonares pode revelar edema intersticial e alveolar, hemorragia alveolar e pneumonia intersticial leve, caracterizada por infiltrado de imunoblastos e células mononucleares³⁹.

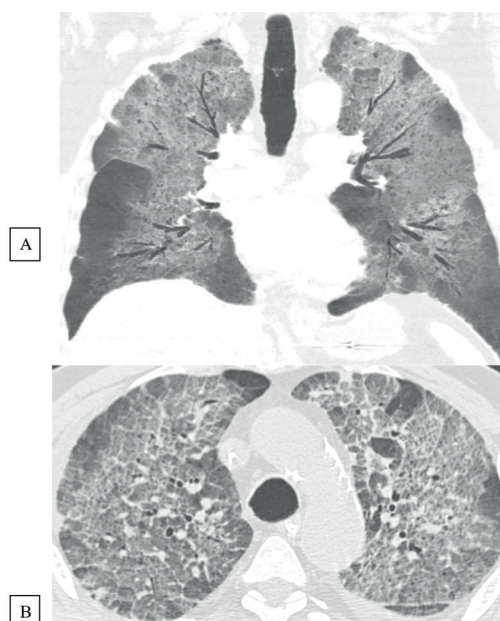


Figura 5. Paciente do sexo masculino, 70 anos com HAD causada por hantavirose. TCAR mostrando em corte axial (A) e reconstrução coronal (B) extensas áreas com o padrão de "pavimentação em mosaico", predominando nas metades superiores dos pulmões.

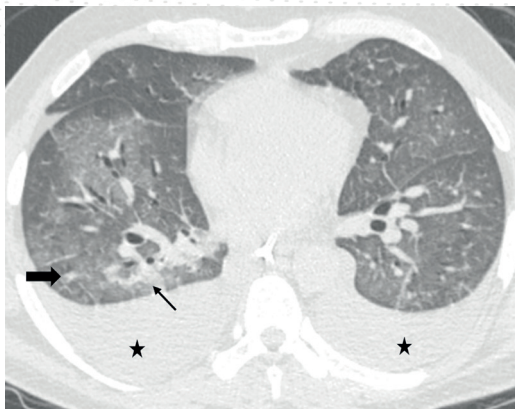


Figura 6. Paciente do sexo masculino, 43 anos com HAD causada por hantavirose. TCAR mostrando opacidades em vidro fosco difusas, com predomínio à direita, associadas a focos de consolidação (seta fina) e nódulos do espaço aéreo (seta grossa), além de derrame pleural bilateral (estrelas).

INFECÇÕES BACTERIANAS

LEPTOSPIROSE

Leptospirose é uma zoonose causada por espiroquetas da espécie *Leptospira interrogans*, compreendendo todas as cepas patogênicas humanas (mais de 200 sorotipos)⁴⁰. O risco de adquirir leptospirose é associado ao contato com animais, sejam silvestres ou domésticos, os quais participam do ciclo da doença como reservatório. Os animais infectados excretam o organismo na urina e assim a *Leptospira* atinge o ambiente, onde pode persistir durante vários meses, quando em condições favoráveis⁴⁰.

Os seres humanos são infectados quando as membranas mucosas ou pele ferida entram em contato direto com a urina dos animais infectados, por exposição à água ou solo contaminados, ou ainda com outra matéria contaminada, como o lixo⁴⁰. Após um período de incubação de 2 a 30 dias (geralmente 5 a 14 dias), há a leptospiremia, seguida da qual ocorre a migração para o fígado, onde os organismos se reproduzem, possibilitando a disseminação das espiroquetas para todo o organismo⁴⁰.

As manifestações clínicas da leptospirose variam de episódios assintomáticos ou febris a formas mais graves. Os achados clínicos incluem febre, cefaléia, dor muscular (especialmente dos músculos da panturrilha), manifestações hemorrágicas, petéquias conjuntivais, alterações gastrointesti-

nais, insuficiência hepática, com possível icterícia e síndrome colestática; insuficiência renal com queda dos níveis de potássio e hematúria micro ou macroscópica⁴¹. A leptospirose deve ser considerada no diagnóstico diferencial de pacientes com doenças febris associadas com insuficiência respiratória e pneumonia, especialmente quando a hemoptise está presente, quadro muitas vezes associado a insuficiência renal, caracterizando a síndrome pulmão-rim⁴¹.

Doença grave por leptospirose tem ocorrência estimada em cerca de 5-15% de todos os casos em humanos, geralmente apresentando-se como síndrome de Weil - tríade de manifestações hemorrágicas, e falências hepática e renal. O comprometimento pulmonar grave na leptospirose consiste principalmente de pneumonite hemorrágica. A síndrome da hemorragia pulmonar grave (SHPG) na leptospirose tornou-se conhecida e ganhou importância, podendo manifestar-se como insuficiência respiratória aguda e hemorragia pulmonar franca, geralmente associada a hemoptise e infiltrado reticulonodular bilateral na radiografia⁴².

Marchiori e Müller⁴³ apresentaram os resultados da TCAR de cinco pacientes com envolvimento pulmonar na leptospirose, nas quais todos apresentavam extensas opacidades em vidro fosco, bilaterais, envolvendo todos os lobos pulmonares. Quatro destes pacientes tinham áreas de consolidação (Figuras 7 e 8) As anormalidades envolveram principalmente as regiões pulmonares periféricas e dorsais, além das bases pulmonares (Figuras 9 e 10).

TUBERCULOSE

Cerca de dois bilhões de pessoas no mundo estão infectadas com o *Mycobacterium tuberculosis*, bacilo causador da tuberculose (TB). Em 2012, foi estimado que 8,6 milhões de pessoas adoeceram de TB e 1,3 milhões morreram da doença (incluindo 320 000 mortes entre pacientes HIV positivos). A TB é uma doença com um espectro clínico diverso e bem conhecido, incluindo TB primária, pós-primária, miliar, linfonodal, pleural, vertebral ou envolvendo outros órgãos e sistemas⁴⁴.

TB raramente tem sido associada com HAD, embora esta última tenha sido descrita tanto na tuberculose pulmonar^{45,46}. A TCAR revelou opacidades em vidro fosco bilaterais de aumento da atenuação, com um padrão predominante de vidro fosco, além de áreas focais de consolidação e micronódulos esparsos.

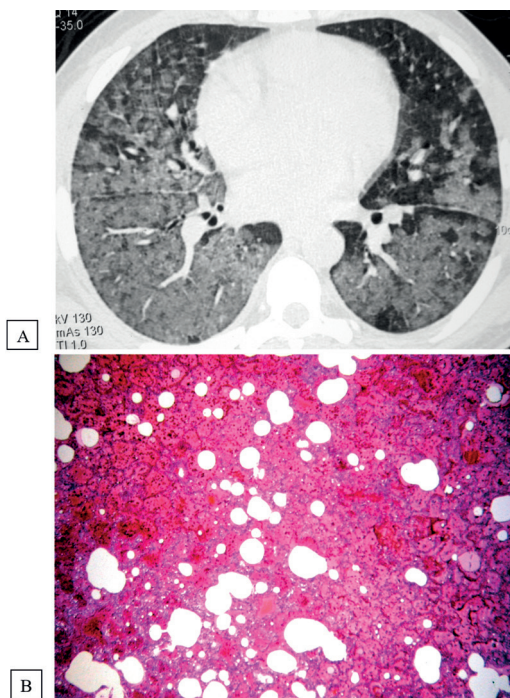


Figura 7. Paciente do sexo masculino de 24 anos com HAD causada por leptospirose. (A) TCAR mostrando opacidades em vidro fosco difusas. (B) Corte histológico de tecido pulmonar mostrando espaços alveolares preenchidos por sangue.

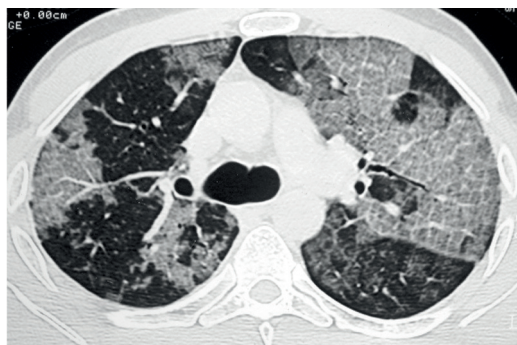


Figura 8. Paciente do sexo feminino de 34 anos com diagnóstico de HAD por leptospirose, apresentando o padrão de “pavimentação em mosaico”, com distribuição difusa.

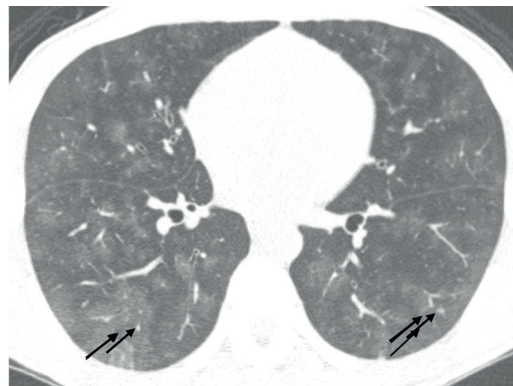


Figura 9. Paciente do sexo masculino, 22 anos com HAD causada por leptospirose. TCAR mostrando opacidades em vidro fosco com distribuição difusa, além de raros nódulos do espaço aéreo (setas).

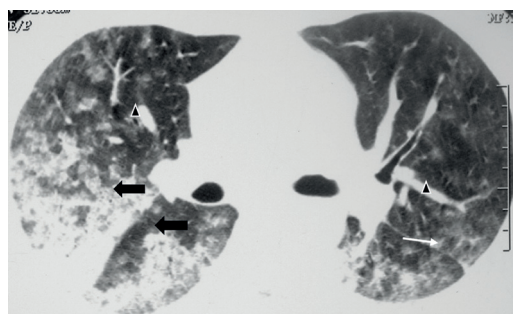


Figura 10. Paciente do sexo masculino, 23 anos com HAD causada por leptospirose. TCAR mostrando consolidações como padrão predominante, acometendo sobretudo o pulmão direito, associadas a opacidades em vidro fosco (seta branca), nódulos do espaço aéreo (setas pretas), além de alguns nódulos em vidro fosco (cabeças de seta).

INFECÇÕES FÚNGICAS

ASPERGILOSE

Aspergilose pulmonar é uma infecção causada pelo fungo *Aspergillus fumigatus*, tipicamente adquirida por inalação dos organismos a partir do ambiente. *Aspergillus* é comumente encontrado crescendo sobre folhas mortas, grãos armazenados, pilhas de compostagem, ou em outras formas de vegetação em decomposição. Afeta mais comumente indivíduos com alterações pulmonares subjacentes (escavação, bronquiectasias) e pacientes com hipersensibilidade e imunossupressão⁴⁷.

As manifestações clínicas e radiológicas podem ser divididas em três principais formas: aspergilose saprofítica (aspergiloma), aspergilose broncopulmonar alérgica e aspergilose pulmonar angioinvasiva⁴⁷.

Os achados radiográficos da aspergilose pulmonar angioinvasiva incluem consolidações subsegmentares ou lobares, associadas ou não a nódulos. Na TCAR a aspergilose pulmonar angioinvasiva tipicamente mostra a presença de nódulos com um halo periférico de vidro fosco ("sinal do halo"). Foi demonstrado na patologia que o halo em vidro fosco representa hemorragia. Pode apresentar-se também com opacidades em cunha subpleurais, consolidações e nódulos escavados, com ou sem o "sinal do crescente", sinal semelhante ao observado no aspergiloma, quando a bola de fungos e *debris* no interior de uma cavidade é margeada superiormente por uma camada de ar, em forma de crescente⁴⁷. Os resultados gerais de histopatologia, relacionados à forma pulmonar angioinvasiva, são caracterizados por invasão vascular e trombose, levando a infarto hemorrágico⁴⁷.

INFECÇÕES PARASITÁRIAS ESTRONGILOIDÍASE

Strongyloides stercoralis é um nematódeo cujos hospedeiros primários são os seres humanos. A estrongiloidíase é uma doença endêmica nas regiões tropicais e subtropicais do mundo⁴⁸. A infecção inicial começa quando larvas infectantes filarióides penetram na pele exposta do hospedeiro e, em seguida, migram através da circulação linfática e venosa, passando através do lado direito do coração, instalando-se no leito capilar dos pulmões e, subsequentemente, penetrando nos capilares alveolares. As larvas posteriormente ascendem através da árvore traqueobrônquica à laringe, onde são deglutidas, transformando-se em vermes adultos no interior do intestino delgado, onde produzem ovos⁴⁸.

Os sintomas respiratórios são geralmente inespecíficos e, exceto por sintomas gastrointestinais associados, a doença pode apresentar apenas um quadro asmático⁴⁹. Os pacientes podem cursar com a síndrome de Löeffler durante a migração das larvas através dos pulmões⁴⁹. A hiperinfecção por *Strongyloides stercoralis* é uma síndrome que ocorre quando há uma autoinfecção acelerada, que é observada em pacientes que este-

jam recebendo tratamento crônico com esteróides ou que têm uma doença crônica e debilitante, como transplantados renais ou pacientes imunodeprimidos. Estes pacientes, em adição à síndrome de Löeffler, podem desenvolver hemoptise maciça, SARA e septicemia por germes gram-negativos carregados para a corrente sanguínea durante a migração das larvas. Eosinofilia é observada em mais de 75% dos pacientes com infecção crônica, mas pode estar ausente na síndrome de hiperinfecção em pacientes imunocomprometidos⁴⁹. A confirmação diagnóstica é feita pela demonstração de larvas rabditiformes nas secreções do escarro ou duodenal, ou ainda nas fezes⁴⁹.

Hiperinfecção por *Strongyloides stercoralis* causando HAD foi relatada em uma mulher de 30 anos com HIV/SIDA. O aspirado traqueal mostrou ovos e parasitas, e os resultados do LBA foram consistentes com HAD. A radiografia mostrou discretos infiltrados intersticiais. Na TCAR finas opacidades nodulares confluentes, associadas a opacidades em vidro fosco difusas e bilaterais foram encontradas⁵⁰.

MALÁRIA

A malária continua sendo um problema de saúde pública significativo no mundo, especialmente nas regiões tropicais e subtropicais, onde a temperatura e a precipitação das chuvas são mais adequadas para o desenvolvimento do agente da malária, os parasitas Plasmodium, no interior de mosquitos do gênero *Anopheles*, os quais transmitem a malária através de suas picadas⁵¹.

Achados gerais à radiografia e à TCAR em casos de malária são consistentes com edema pulmonar não cardiogênico. O derrame pleural, edema intersticial difuso e consolidação lobar também pode ser vistos⁵¹ (figuras 11 e 12).

O mecanismo da HAD em casos de malária pode ser multifatorial. Hemólise em grande escala é um mecanismo conhecido que pode deflagrar coagulação intravascular disseminada (CID). Além disso, a CID pode ser iniciada por uma microcirculação prejudicada por anormalidades da agregação plaquetária, seguida por dano ao endotélio. Na CID geralmente a fibrina e

trombos são removidos pelo sistema fibrinolítico retículo-endotelial, porém na malária aguda este sistema já está sobrecarregado e, portanto, esta função é prejudicada. Outro mecanismo possível para HAD na malária são as alterações da membrana capilar alveolar decorrentes da resposta inflamatória exacerbada⁵¹.

HAD tendo a malária como causa pode apresentar-se com hipoxemia progressiva e refratária, infiltrados difusos em radiografias e achados patológicos de hemorragia difusa e espessamento septal alveolar, tornando esta complicação semelhante a um quadro de SARA⁵¹.

»» CONCLUSÕES

As doenças infecciosas devem ser consideradas no diagnóstico diferencial da síndrome de HAD, uma vez que o tratamento adequado e direcionado ao agente infeccioso, em combinação com o tratamento de suporte, melhorará a taxa sobrevivência.

Os achados de consolidações, opacidades em vidro fosco e o padrão de “pavimentação em mosaico”, com distribuição multilobar e difusa, em um contexto clínico de doença infecciosa, especialmente se estiverem associados a sinais clínicos de hemorragia, incluem a hipótese de HAD no diagnóstico diferencial.

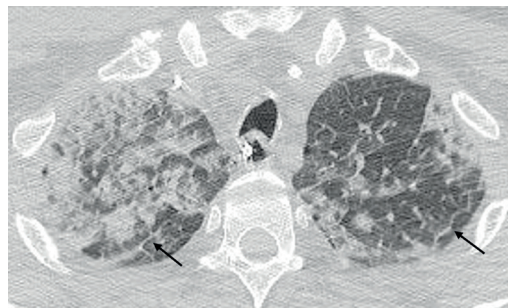


Figura 11. Paciente do sexo masculino, 54 anos com HAD causada por malária. TCAR mostrando consolidações difusas, com predomínio à direita, associadas a espessamento de septos interlobulares (setas).

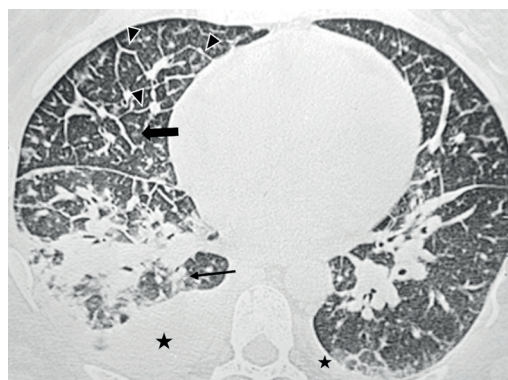


Figura 12. Paciente do sexo masculino, 38 anos com HAD causada por malária. TCAR mostrando consolidações à direita, associadas a nódulos do espaço aéreo (seta fina), nódulos em vidro fosco (seta grossa), espessamento de septos interlobulares (cabeças de seta) e derrame pleural bilateral (estrelas).

»» REFERÊNCIAS

1. Ioachimescu OC. Alveolar hemorrhage. In: Laurent GL, Shapiro SD, editors. Encyclopedia of Respiratory Medicine. Amsterdam: Academic Press, 2006:92-100.
2. de Prost N, Parrot A, Cuquemelle E, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in immunocompetent patients: Etiologies and prognosis revisited. *Respir Med.* 2012 Jul; 106(7):1021-32.
3. Marchiori E, Zanetti G, Hochhegger B. Diffuse Alveolar Hemorrhage in Infectious Diseases. *Chest.* 2011; 139(1):228.
4. Gómez-Román JJ. Diffuse Alveolar Hemorrhage. *Arch Bronconeumol.* 2008; 44(8):428-36.
5. von Ranke F, Zanetti G, Hochhegger B, Marchiori E. Infectious diseases causing diffuse alveolar hemorrhage in immunocompetent patients: a state-of-the-art review. *Lung.* 2013; 191(1):9-18.
6. Fontenot AP, Schwarzs MI. Diffuse alveolar hemorrhage. *Interstitial Lung Disease* 2003; 3:632-56.
7. Lara AR, Schwarzs MI. Diffuse Alveolar Hemorrhage. *Chest.* 2010 May; 137(5):1164-71.

8. Ioachimescu OC. Alveolar hemorrhage. In: Laurent GL, Shapiro SD, editors. Encyclopedia of Respiratory Medicine. Amsterdam: Academic Press, 2006:92-100.
9. Marchiori E, Zanetti G, Hochegger B. Diffuse Alveolar Hemorrhage in Infectious Diseases. *Chest*. 2011; 139(1):228.
10. Gilbert CR, Vipul K, Baram M. Novel H1N1 influenza A viral infection complicated by alveolar hemorrhage. *Respir Care*. 2010; 55(5):623-5.
11. Marchiori E, Ferreira JL, Bittencourt CN, et al. Pulmonary hemorrhage syndrome associated with dengue fever, high-resolution computed tomography findings: a case report. *Orphanet J Rare Dis*. 2009; 4:8
12. Herry I, Cadranet J, Antoine M, et al. Cytomegalovirus-induced alveolar hemorrhage in patients with AIDS: a new clinical entity? *Clin Infect Dis*. 1996; 22(4):616-20.
13. Ferreira MS, Nishioka S, Santos TL, Santos RP, Santos PS, Rocha A. Hantavirus pulmonary syndrome in Brazil: clinical aspects of three new cases. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2000; 42(1):41-6.
14. Gartner P, Jacquiera L, Petignata PA, RoCHAT T. An Uncommon Cause of Diffuse Alveolar Haemorrhage. *Respiration*. 2008; 75(4):469-71.
15. Nakamura S, Kamioka E, Tokuda A, Tabeta H. A case of miliary tuberculosis showing diffuse alveolar hemorrhage. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2011; 49(7):548-52.
16. de Prost N, Parrot A, Cuquemelle E, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in immunocompetent patients: Etiologies and prognosis revisited. *Respir Med*. 2012 Jul; 106(7):1021-32.
17. Kahn AS, Kahbbaz RF, Armstrong LR, et al. Hantavirus pulmonar syndrome: the first 100 US cases. *J infect Dis*. 1996; 173(6):1297-303.
18. Sundar KM, Pearce MJ. Diffuse alveolar hemorrhage due to Legionella pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2004; 21(2):158-9.
19. Agustí C, Ramírez J, Picado C, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in allogeneic bone marrow transplantation. A postmortem study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 151(4):1006-10.
20. Berenguer J, Rodríguez-Tudela JL, Richard C, et al. Deep infections caused by *Scenedosporium prolificans*. A report on 16 cases in Spain and a review of the literature. *Scenedosporium Prolificans Spanish Study Group. Medicine (Baltimore)*. 1997; 76:256-65.
21. Agarwal VK, Khurana HS, Le HX, Mathisen G, Kamangar N. 30-Year-old HIV-positive Female With Diffuse Alveolar Hemorrhage *J Intensive Care Med* 2009; 24(3): 200.
22. Corne P, Landreau L, Moulairé V, Jonquet O. Intra-alveolar hemorrhage during Plasmodium falciparum malarial crisis. *Presse Med*. 2001; 30(3):1499.
23. Gilbert CR, Vipul K, Baram M. Novel H1N1 influenza A viral infection complicated by alveolar hemorrhage. *Respir Care*. 2010; 55(5):623-5.
24. Cortese G, Nicali R, Placido R, Gariazzo G, Anrò P. Radiological aspects of diffuse alveolar haemorrhage. *Radiol Med*. 2008; 113(1):16-28.
25. Gómez-Román JJ. Diffuse Alveolar Hemorrhage. *Arch Bronconeumol*. 2008; 44(8):428-36.
26. Kim EA, Lee KS, Primack SL, et al. Viral pneumonias in adults: radiologic and pathologic findings. *Radiographics* 2002; 22:S137-49.
27. Cortese G, Nicali R, Placido R, Gariazzo G, Anrò P. Radiological aspects of diffuse alveolar haemorrhage. *Radiol Med*. 2008; 113(1):16-28.
28. Agarwal PP, Cinti S, Kazerooni EA. Chest radiographic and CT findings in novel swine-origin influenza A (H1N1) virus (S-OIV) infection. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193(6):1488-93.
29. Agarwal VK, Khurana HS, Le HX, Mathisen G, Kamangar N. 30-Year-old HIV-positive Female With Diffuse Alveolar Hemorrhage *J Intensive Care Med* 2009; 24(3): 200.

30. McGuinness G, Scholes JV, Garay SM, Leitman BS, McCauley DI, Naidich DP. Cytomegalovirus pneumonitis: spectrum of parenchymal CT findings with pathologic correlation in 21 AIDS patients. *Radiology* 1994; 192(2):451-9.
31. McBride AJ, Athanazio DA, Reis MG, Ko AI. Leptospirosis. *Curr Opin Infect Dis* 2005; 18(5):376-86.
32. Kang EY, Patz EF, Müller NL. Cytomegalovirus pneumonia in transplant patients: CT findings. *J Comput Assist Tomogr* 1996; 20(2):295-9.
33. Chaturvedi UC. The curse of dengue. *Indian J Med Res* 2006, 124(5):467-70.
34. Sharma SK, Gupta BS, Devpura G, Agarwal A, Anand S: Pulmonary haemorrhage syndrome associated with dengue haemorrhagic fever. *J Assoc Physicians India* 2007, 55:729-30.
- 35- Fabbri M, Maslow MJ, Hantavirus Pulmonary Syndrome in the United States. *Curr Infect Dis Rep* 2001; 3(3):258-65.
36. Peters CJ. Hantavirus pulmonary syndrome in the Americas. In: SCHELD, W.M.; CRAIG, W.A. & HUGHES, J.M., ed. *Emerging infections 2*. Washington, ASM Press, 1998; 17-64.
37. Butler JC, Peters CJ. Hantaviruses and Hantavirus pulmonary syndrome. *Clin Infect Dis* 1994; 19(3):387-94.
38. Kahn AS, Kahbbaz RF, Armstrong LR, et al. Hantavirus pulmonar syndrome: the first 100 US cases. *J infect Dis*. 1996; 173(6):1297-303.
39. Ferreira MS, Nishioka S, Santos TL, Santos RP, Santos PS, Rocha A. Hantavirus pulmonary syndrome in Brazil: clinical aspects of three new cases. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2000; 42(1):41-6.
40. Farr RW. Leptospirosis. *Clin Infect Dis* 1995; 21(1):1-8.
41. Luks AM, Lakshminarayanan S, Hirschmann JV. Leptospirosis presenting as diffuse alveolar hemorrhage: case report and literature review. *Chest*. 2003; 123(2):639-43.
42. Arean VM. The pathologic anatomy and pathogenesis of fatal human leptospirosis (Weil's disease). *Am J Pathol* 1962; 40:393-423.
43. Marchiori E, Muller NL. Leptospirosis of the lung: high-resolution computed tomography findings in five patients. *J Thorac Imaging* 2002; 17(2):151-3.
44. Burrell J, Williams CJ, Bain G, Conder G, Hine AL, Misra RR. Tuberculosis: a radiologic review. *Radiographics*. 2007; 27(5):1255-73.
45. Keung YK, Nugent K, Jumper C, Cobos E. Mycobacterium tuberculosis infection masquerading as diffuse alveolar hemorrhage after autologous stem cell transplant Bone Marrow Transplantation. 1999; 23(7):737-8.
46. Kunst H, Mack D, Kon OM, Banerjee AK, Chiodini P, Grant A. Thorax. Parasitic infections of the lung: a guide for the respiratory physician. 2011; 66(6):528-36.
47. Franquet T, Muller NL, Giménez A, Guembe P, de La Torre J, Bagué S. Spectrum of pulmonar aspergillosis: histologic, clinical and radiologic findings. *Radiographics* 2001; 21 (4):825-37.
48. Kothary NN, Muskie JM, Mathur SC. Strongyloides stercoralis hyperinfection. *Radiographics*. 1999; 19(4):1077-81.
49. Lara AR, Schwars MI. Diffuse Alveolar Hemorrhage. *Chest*. 2010 May; 137(5):1164-71.
50. Anstey NM, Handojo T, Pain MC, Kenangalem E, Tjitra E, Price RN. Lung injury in vivax malaria: Pathophysiological evidence for pulmonary vascular sequestration and post-treatment alveolar-capillary inflammation. *J Infect Dis* 2007; 195(4): 589-96.
51. Taylor WR, White NJ. Malaria and the lung. *Clin Chest Med*. 2002; 23:457- 68.