11 HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA

Thais Helena A. Thomaz Queluz,
Professora Adjunta, Livre-Docente, Chefe da Disciplina de Pneumologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP
Hugo Hyung Bok Yoo
Doutor em Fisiopatologia em Clínica Médica, Médico Assistente da Disciplina de Pneumologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP

Hemorragia alveolar difusa (HAD) é um evento raro, severo e freqüentemente causador de óbito. Como pode ser decorrente de uma grande variedade de condições clínicas é também agrupada sob o termo síndromes hemorrágicas pulmonares e trata-se, basicamente, de um sangramento intra-alveolar difuso originário dos capilares alveolares e, mais raramente, das arteríolas pré-capilares e das vênulas pós-capilares (1,2).

Neste capítulo serão apresentadas as manifestações clínicas, os achados laboratoriais, inclusive os do exame anatomopatológico dos pulmões, e a seqüência diagnóstica da HAD. Serão também discutidas as etiologias da HAD com ênfase nas mais freqüentes de causas imunológicas.

Manifestações clínicas (1,2,3,4): o principal sintoma da HAD é a dispnéia, cuja intensidade está diretamente relacionada com a extensão da hemorragia. Em graus extremos pode manifestar-se com insuficiência respiratória aguda. Hemoptise é outro sintoma clássico - mas pode não estar presente na fase inicial ou em HAD discreta – sendo, em geral, recorrente com episódios de intensidade variável. A perda de sangue para dentro dos alvéolos e/ou para o meio exterior causa anemia, com conseqüente palidez de pele e mucosas. O exame físico do tórax pode ser normal, mas a presença de crepitações finas difusas é comum, assim como sinais de condensação. Em casos mais brandos todas as manifestações descritas acima podem ser mínimas ou intermitentes, com um curso sub-agudo, porém a HAD pode se intensificar a qualquer momento gerando casos dramáticos que freqüentemente levam ao óbito.

Manifestações laboratoriais (1,2,3,4): o exame radiológico do tórax é inespecífico e mostra infiltrados alveolares que variam de pequenos aglomerados focais a extensas áreas difusas de preenchi-

Tabela 1: Causas de hemorragia alveolar difusa

Causas imunológicas	Causas não imunológicas
Vasculites sistêmicas	Estenose mitral
Doenças do colágeno	Infecções
Doença de Goodpasture	Endocardite bacteriana
Capilarite renal e pulmonar	Uremia
Capilarite pulmonar isolada	Coagulopatias
Drogas	Drogas
Neoplasias	Neoplasias
Rejeição a transplante pulmonar	
Rejeição a transplante de medula óssea	
Hemossiderose pulmonar idiopática	

mento alveolar. Infiltrados lobares unilaterais podem ser encontrados nas fases iniciais do processo e evoluem rapidamente para infiltrado alveolar difuso. O hemograma evidencia a redução seqüencial da hemoglobina e do hematócrito e se a hemorragia for recorrente haverá redução da concentração sérica de ferro. Hipoxemia está presente em graus variados, dependentes da extensão da hemorragia, podendo ser severa e exigir ventilação mecânica. Medidas seriadas da capacidade de difusão para o monóxido de carbono que evidenciem um aumento seqüencial é um teste sensível para detecção de hemorragia intra-alveolar.

Etiologia: a lista de causas de HAD vem aumentando na última década, em conseqüência da utilização de novas drogas e de novos procedimentos. Genericamente, como mostra a Tabela 1, as possíveis etiologias de HAD podem ser divididas em causas imunológicas e causas não imunológicas. Também, é possível classificar as etiologias da HAD com base nos achados anatomopatológicos (Tabela 2). Entretanto, como algumas doenças podem ter diversos padrões anatomopatológicos esta lista torna-se bastante extensa e de difícil memorização. Assim, frente a um paciente com HAD é aconselhável iniciar-se o raciocínio clínico com os dados da Tabela 1 e depois, com o leque de possibilidades mais determinado, passar-se para os dados da Tabela 2.

Histopatologia (1,2,3,5,6): A HAD é caracterizada no exame anatomopatológico pela presença de hemácias e de fibrina dentro dos espaços alveolares que, com o tempo, é seguida pelo acúmulo intra-alveolar de macrófagos contendo hemossiderina.

Esta hemorragia alveolar pode ser pura, isto é, sem nenhuma outra alteração anatomopatológica acompanhante, como acontece na hemossiderose pulmonar idiopática, em alguns casos de doença de Goodpasture e de lúpus eritematoso sistêmico, ou pode ser acompanhada por capilarite pulmonar ou por dano alveolar difuso.

A capilarite pulmonar é a lesão mais freqüentemente associada à HAD. Trata-se da inflamação das paredes dos capilares pulmonares, muitas vezes com destruição total das paredes alveolares que são substituídas por tecido necrótico. A infiltração neutrofílica é marcante e pode haver trombose capilar

Tabela 2: Causas e achados histopatológicos associados com hemorragia alveolar difusa*

CAPILARITE PULMONAR
Granulomatose de Wegener
Poliangeíte microscópica
Capilarite pulmonar isolada (ANCA-positivo)
Capilarite pulmonar isolada (ANCA-negativo)
**Lupus eritematoso sistêmico
Artrite reumatóide
Doença mista do tecido conjuntivo
Esclerodermia
Polimiosite
Síndrome antifosfolípide primária
Púrpura de Henoch-Schönlein
Doença de Behçet
Nefropatia por IgA
**Doença de Goodpasture
Glomerulonefrite idiopática (pauci-imune ou mediada por imunocomplexos)
Rejeição aguda a transplante pulmonar
Fibrose pulmonar idiopática
Difenilhidantoina
Toxicidade pelo ácido retinóico
Transplante autólogo de medula óssea
Miastenia gravis
Crioglobulinemia
Colite ulcerativa
Propiltiuoracil
HEMORRAGIA PULMONAR PURA
Hemossiderose pulmonar idiopática
**Doença de Goodpasture
Coagulopatias
Anidride Trimelítico
Isocianato
Nitrofurantoina
Penicilamina
Amiodarona
Estenose mitral
Endocardite bacteriana sub-aguda
Síndrome auto-imune poliglandular
Mieloma múltiplo
Dano alveolar difuso
**Transplante autólogo de medula óssea
Inalação de crack ou cocaína
Heroína
Terapia com drogas citotóxicas
**Lupus eritematoso sistêmico
Terapia com radiação
Síndrome da angústia respiratória aguda
MISCELÂNIA
Linfangioleiomiomatose e esclerose tuberosa
Doença pulmonar veno-oclusiva
Hemangiomatose capilar pulmonar
Glomerulonefrite fibrilar
Metástase de carcinoma de células renais
Hemangioepitelioma epitelióide
Angiosarcoma
Coriocarcinoma
*Adaptado de referência 1.
**Doenças com diversos padrões histopatológicos

e arteriolar, pneumonia em organização e hiperplasia de células epiteliais do tipo II. É provável que neutrófilos sensibilizados por citocinas sejam ativados levando à degranulação e liberação das proteases e dos intermediários reativos do metabolismo do oxigênio que seriam os responsáveis diretos pela lesão tecidual. Entretanto, o evento desencadeante deste processo é ainda desconhecido.

Os anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) parecem ter um papel patogênico nas vasculites necrosantes, especialmente na granulomatose de Wegener e na poliangeíte microscópica. Estes ANCA são, em sua maioria, dirigidos contra a mieloperoxidase – apresentando no exame de imunofluorescência indireta um padrão perinuclear (ANCA-P) (Figura 1) – ou contra a proteinase-3, que apresenta no exame de imunofluorescência indireta um padrão citoplasmático (ANCA-C) (Figura 2).

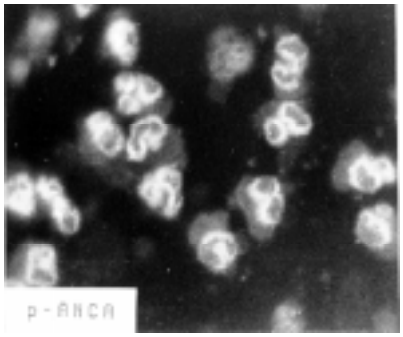

Figura 1: exame de imunofluorescência indireta mostrando fluorescência concentrada na região perinuclear dos neutrófilos.

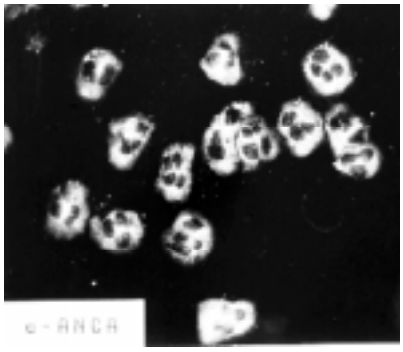

Figura 2: exame de imunofluorescência indireta mostrando fluorescência no citoplasma dos neutrófilos, com acentuação nas regiões interlobulares

Há, entretanto, doenças associadas com capilarite pulmonar nas quais os ANCA não estão presentes. É possível que o processo seja desencadeado pelo depósito de imunocomplexos no endotélio, o que ativaria complemento e promoveria o influxo de neutrófilos para os pulmões. Esta hipótese é corroborada pelo fato de que a maioria dos casos de capilarite pulmonar são associados com processos imunológicos, tais como vasculites sistêmicas, doenças do tecido conjuntivo, outras doenças auto-imunes. Em várias destas entidades é possível, por técnicas de microscopia óptica, detectar-se os imunocomplexos no interstício alveolar (lúpus eritematoso sistêmico, doença de Goodpasture, nefropatia por IgA, doença de Behçet, púrpura de Henoch-Schöenlein). Em outras, entretanto, isto não acontece e são por esta razão denominadas pauci-imunes (granulomatose de Wegener, poliangeíte microscópica, capilarite pulmonar isolada, algumas glomerulonefrites idiopáticas). Porém, como os imunocomplexos são em geral transitórios e difíceis de serem demonstrados pelas técnicas citadas, a possibilidade destas doenças serem também mediadas por imunocomplexos não pode ser afastada.

A patogênese da hemorragia alveolar pura, sem inflamação intersticial, é ainda mais desconhecida. Há evidências de que nestas doenças há uma alteração da permeabilidade capilar alveolar, que permitiria a passagem de hemácias dos capilares para dentro do espaço alveolar.

O dano alveolar difuso, como complicação do transplante de medula óssea, ou causado por drogas citotóxicas, cocaína, heroína, etc. pode provocar HAD. O diagnóstico é feito pela presença de edema septal e intra-alveolar, congestão capilar e microtrombose e membrana hialina intra-alveolar.

Algumas doenças, como neoplasias e doença pulmonar veno-oclusiva, têm padrões de lesões anatomopatológicas próprios e bem definidos que não podem ser incluídos em HAD pura, capilarite pulmonar ou dano alveolar difuso.

Diagnóstico: o diagnóstico de HAD em si é feito pelo quadro clínicolaboratorial: dispnéia, hemoptise, tosse, crepitações finas, anemia, infiltrados alveolares no exame radiológico do tórax. Na ausência de hemoptise, a HAD pode ser diagnosticada pelo achado de lavado bronco-alveolar (LBA) hemorrágico. Se a hemorragia alveolar teve início há pelo menos 48 horas são também observados macrófagos contendo hemossiderina no LBA. Em crianças, nas quais o LBA é mais difícil de ser realizado, o diagnóstico de HAD pode ser confirmado pelo encontro de hemácias e macrófagos contendo hemossiderina no lavado gástrico.

Em geral, pacientes com HAD têm uma doença de base ou uma condição clínica conhecidas que pre-

dispõem à ocorrência deste evento, como por exemplo vasculites sistêmicas, doenças do tecido conjuntivo, estenose mitral, coagulopatia, etc. Entretanto, em alguns casos a HAD é a primeira, por exemplo na doença de Goodpasture, ou a única manifestação da doença de base, por exemplo na capilarite pulmonar isolada. Portanto, a história atual e os antecedentes dos pacientes são de importância fundamental para o diagnóstico etiológico da HAD. De modo semelhante, os achados do exame físico, como púrpura, artropatias, sopros cardíacos, etc. são cruciais para o diagnóstico.

O primeiro passo para o diagnóstico etiológico é a definição se a HAD é devida a um processo imunológico ou não imunológico. Além da história e do exame físico, o coagulograma é imperioso para esta definição. Hemograma completo, velocidade de hemossedimentação, provas de funções hepática e renal, e urinálise são exames úteis e pouco dispendiosos para o direcionamento do diagnóstico. O ecodoplercardiograma deve ser realizado se houver suspeita de endocardite bacteriana e o LBA pode ser útil também para a exclusão de processo infeccioso.

Se houver uma doença de base conhecida que possa ser a causa da HAD os anticorpos específicos devem ser solicitados, pois pode se tratar de uma exarcebação da doença. Entretanto, se a HAD for a primeira ou a única manifestação da doença todos os anticorpos envolvidos na HAD devem ser investigados: anticorpos antimembrana basal (AcAMB), ANCA anti-mieloperoxidase, ANCA anti-proteinase-3, antifosfolípide, anti-DNA, anti-RNP, anti-núcleo. Imunocomplexos circulantes e fator reumatóide devem também ser pesquisados.

Se houver demora na obtenção dos resultados dos exames e a HAD for recorrente e/ou extensa colocando em risco a vida do paciente, uma vez excluída a possibilidade de coagulopatia e de infecção, pode-se fazer uso de pulso de corticoterapia (metilprednisolona 1g/dia/3dias) para tentar bloquear o processo, pois em qualquer doença e em qualquer situação a HAD é um quadro grave e sinal de mau prognóstico.

Doença de Goodpasture (7,8,9): é uma doença auto-imune que cursa com hemorragia alveolar e glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP) causada por anticorpos antimembrana basal (AcAMB) cujo antígeno é a cadeia ∝3 do domínio NC1 do colágeno IV das membranas basais glomerular e alveolar. Estas imunoglobulinas, em geral da classe G e raramente M ou A, são detectadas nos rins e nos pulmões, por exame de imunofluorescência direta, com um padrão linear de depósito ao longo das membranas basais glomerulares e/ou alveolares (Figura 3). No soro, os AcAMB podem ser detectados por radioimunoensaio.

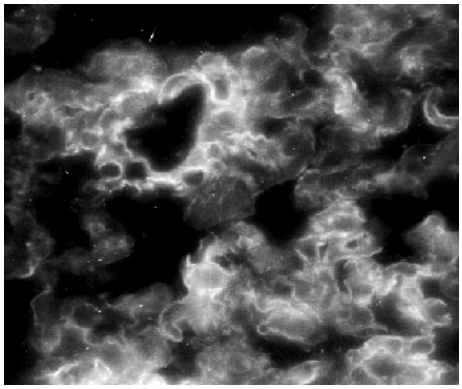

Figura 3: exame de imunofluorescência direta mostrando depósito de IgG de padrão linear na membrana basal alveolar

A doença de Goodpasture tem baixa incidência e elevada morbimortalidade e é a causa mais freqüente de HAD de origem imunológica. Homens são mais acometidos do que mulheres e a maior freqüência da doença é nas segunda e terceira décadas de vida. Cerca de 25% dos pacientes têm apenas o comprometimento renal e de 5 a 10% apenas o comprometimento pulmonar.

O sintoma predominante é a hemoptise, caracteristicamente recorrente e de intensidade variável, que pode preceder, às vezes por anos, a doença renal. Entretanto, já no primeiro episódio de hemoptise 80% dos pacientes têm proteinúria e/ou hematúria microscópica e 50% têm também uremia. Os episódios de HAD não estão relacionados com o título de AcAMB circulantes e são, em geral, desencadeados por tabagismo, infecções ou hipervolemia. O diagnóstico é feito pelo encontro de AcAMB circulantes ou nos sítios de lesão. O exame anatomopatológico dos rins mostra uma glomerulonefrite crescêntica e o dos pulmões uma HAD com ou sem capilarite pulmonar.

O tratamento visa a remoção dos anticorpos

agressores e a supressão da síntese de novos anticorpos. Assim, a realização precoce de plasmaferese associada com corticóide e ciclofosfamida causa resolução imediata da HAD em um grande número de pacientes e pode melhorar a função renal dos que não tenham comprometimento renal avançado. Sem tratamento a GNRP evoluí rapidamente para insuficiência renal crônica, mas a principal causa de morte é a HAD incontrolável. Fibrose pulmonar crônica é incomum, mas nos relatos de recorrência da doença os pulmões são ligeiramente mais acometidos do que os rins.

Granulomatose de Wegener (5,6,10,11): é uma vasculite necrosante sistêmica cuja tríade diagnóstica clássica é composta por comprometimento de vias áreas superiores, pulmões e rins. Entretanto, como é uma doença sistêmica, possuí uma extensa gama de manifestações clínicas devida ao comprometimento de diversos órgãos e sistemas. Esta é uma vasculite ANCA relacionada, na qual o ANCA anti-proteinase 3 tem importante papel no diagnóstico e na monitorização do tratamento e cujo papel patogenético tem ficado cada mais evidente. Como as demais vasculites ANCA-relacionadas é pauci-imune (Figura 4). A HAD pode ser a primeira manifestação da doença ou ocorrer durante seu curso. Vários estudos mostram que capilarite pulmonar ocorre em cerca de 45% dos casos de granulomatose de Wegener.

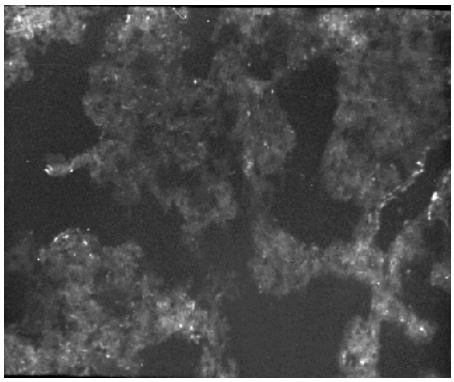

Figura 4: exame de imunofluorescência direta negativo, isto é, sem depósito de imunoglobulina na membrana basal alveolar característico das vasculites pauci-imunes.

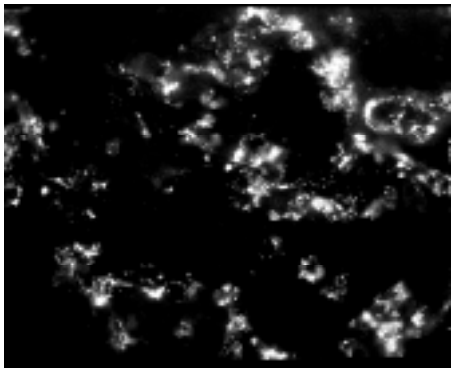

Figura 5: exame de imunofluorescência direta mostrando depósito granular de IgG na membrana basal alveolar.

Felizmente, a HAD é incomum, ocorrendo em cerca de 7% destes pacientes. Entretanto, estes pacientes tendem a ter uma forma fulminante da doença, tendo 66% de mortalidade na fase aguda. O tratamento é o mesmo da doença ativa, isto é, corticosteróide associado com ciclofosfamida.

Poliangeíte microscópica (2,4,12): poliangeíte microscópica é uma vasculite sistêmica de pequenos vasos associada com glomerulonefrite segmentar focal sem evidência de associação com granulomatose de Wegener, neoplasia ou outra vasculite sistêmica. Como a granulomatose de Wegener, é uma vasculite ANCA relacionada, porém com ANCA anti-mieloperoxidase, e é pauci-imune. A freqüência de capilarite pulmonar na poliangeíte microscópica é desconhecida, mas em geral a presença de ANCA parece estar relacionada com a ocorrência de HAD, a qual causa cerca de 25% de mortalidade na fase aguda. O tratamento é o mesmo preconizado para a granulomatose de Wegener.

Lúpus eritematoso sistêmico (2,3,13,14): é uma doença auto-imune que tem uma grande diversidade de comprometimento pulmonar, incluindo pneumonite intersticial, hipertensão pulmonar, edema pulmonar, vasculite necrosante, HAD, derrame pleural, etc. HAD é uma complicação rara no lúpus eritematoso sistêmico (4%), porém bastante séria, com taxa de mortalidade estimada em cerca de 60%. Embora possa ser o primeiro sinal da doença, freqüentemente a HAD no lúpus eritematoso sistêmico é acompanhada por outras manifestações pulmonares. Em especial, a HAD deve ser distinguida da pneumonia lúpica aguda, que apresenta quadro clínico-radiológico similar, mas na qual a hemoptise ocorre em menos de 20% dos casos.

A HAD no lúpus eritematoso sistêmico pode ser pura, porém na maioria dos casos a presença de capilarite pulmonar pode ser evidenciada. Depósitos pulmonares de imunocomplexos, com um padrão granular, podem ser detectados (Figura 5). Na maioria das séries estudadas, os pacientes com HAD tinham

também nefrite lúpica. A taxa de mortalidade de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e HAD é influenciada pela necessidade de ventilação mecânica, presença de infecção e uso crônico de ciclofosfamida. O tramento é feito com corticóide e ciclofosfamida.

Capilarite pulmonar isolada (1,15): é uma entidade de etiologia desconhecida, na qual não há evidências clínicas, sorológicas ou histopatológicas de outra doença associada. Embora possa vir acompanhada por ANCA, não há ainda dados que indiquem que possa ser a fase inicial de uma vasculite sistêmica. Em geral tem prognóstico favorável, respondendo bem à associação de corticosteróide e drogas citotóxicas.

Síndrome reno-pulmonar idiopática (16,17,18): este termo refere-se a um grupo heterogêneo de doenças caracterizadas por glomerulonefrite rapidamente progressiva e HAD de causa desconhecida e sem envolvimento de outros órgãos. Em geral, são associadas com ANCA-P, têm capilarite com HAD e são pauci-imunes.

Púrpura de Henoch-Schölein (1,2,3,4): é caracterizada por púrpura, artralgia ou artrite, dor abdominal, sangramento gastro-intestinal e comprometimento renal e pulmonar. Embora qualquer grupo etário possa ser afetado é uma doença predominantemente da infância, com vasculite de pequenos vasos causada por imunodepósitos de IgA. O pulmão é acometido raramente, 6% dos casos, com capilarite muitas vezes complicada por HAD.

Drogas (1,19,20,21): há diversos relatos de HAD induzida por drogas. Os mecanismos são variáveis, podendo ser por reação de hipersensibilidade sistêmica ou localizada apenas nos pulmões, com ou sem capilarite pulmonar, ou por citotoxicidade com ou sem dano alveolar difuso.

Penicilamina, usada para tratamento de artrite reumatóide, doença de Wilson ou de cirrose biliar primária, pode causar HAD. Em geral, está associada com glomerulonefrite mediada por imunocomplexos, mas a HAD é pura sem evidências de capilarite pulmonar. O anti-arrítmico cardíaco, amiodarona, é outra droga capaz de induzir HAD pura, acompanhada por pneumonite intersticial, pneumonia em organização e macrófagos espumosos, e sem comprometimento de outros órgãos. A HAD pura, sem nenhum outro achado anatomopatológico pulmonar ou sistêmico, tem sido descrita com o uso de nitrofurantoína para tratamento de infecções do trato urinário.

Diversos casos de capilarite pulmonar e HAD induzidas por propiltiuracil, droga utilizada no tratamento do hipertireoidismo, têm sido relatados. Em vários destes casos foram detectados ANCA anti-elastase, cujo significado permanece ainda obscuro. O tratamento da leucemia promielocítica aguda com ácido trans-retinóico provoca a síndrome do ácido retinóico, caracterizada por febre, falência respiratória, derrame pleural e pericárdico e eventos tromboembólicos. Recentemente foi descrito um caso desta síndrome acompanhada por HAD com capilarite pulmonar.

Alguns ácidos anidrídicos, que são químicos orgânicos de baixo peso molecular usados na manufatura de resinas para tintas e vernizes, podem causar HAD após inalação de seus vapores ou pós. Embora anticorpos contra estes compostos tenham sido detectados, a doença atinge apenas os pulmões e a HAD é pura ou conseqüente ao dano alveolar difuso. De forma semelhante, HAD tem sido descrita em pacientes expostos a isocianatos, também utilizados em pinturas.

Todas as drogas que causam dano alveolar difuso podem induzir HAD: paraquat, drogas citotóxicas, cocaína, heroína, ácido acetilsalicílico, hidroclorotiazida, inalação de gases tóxicos, etc.

Portanto, os dados acima mais uma vez mostram a importância da anamnese no diagnóstico etiológico da HAD. O tratamento é feito com a retirada da droga e corticoterapia.

Hemossiderose pulmonar idiopática (22,23): é uma entidade clínica de etiologia desconhecida na qual não há evidências de vasculite, capilarite, inflamação, granulomas ou depósito de imunoglobulinas nos pulmões. Acomete predominantemente crianças de ambos os sexos com menos de 10 anos e homens adultos jovens. Há sugestões de que seja devida a um mecanismo imunológico ou tóxico que causariam um defeito na membrana basal do capilar alveolar. O diagnóstico baseia-se na exclusão das outras etiologias de HAD. O tratamento é empírico, recomendando-se

o uso de doses elevadas de corticosteróides na fase aguda da doença para redução da morbidade e da mortalidade nesta fase. O tratamento crônico com corticosteróides em doses moderadamente altas freqüentemente é inefetivo em crianças, mas pode ser efetivo em adultos. Há alguns relatos de boa resposta terapêutica com a associação de corticóide e azatioprina. Entretanto, a resposta ao tratamento com corticóide, isolado ou em associação, apresenta marcantes diferenças individuais com sobrevida média de 2,5 a 5,4 anos após o início dos sintomas, mas com variação de dias até muitos anos.

Transplantes (24,25): a rejeição aguda é uma complicação freqüente do transplante pulmonar e recentemente tem sido descrita a presença de capilarite e HAD nestes casos. O prognóstico, mesmo com o aumento da terapia imunossupressiva, é variável e não há evidências da eficácia da plasmaferese. Também no transplante de medula óssea, especialmente o autólogo, a presença de HAD por capilarite pulmonar tem sido cada vez mais relatada, embora sua etiologia e tratamento eficaz ainda careçam de maiores estudos.

Neoplasias (1): as neoplasias pulmonares, inclusive metástases de carcinoma de células renais e o coriocarcinoma estão associados à HAD, que geralmente ocorre antes da descoberta do tumor primário.

Miscelânia: recentemente a ocorrência de HAD tem sido relatada em diversas situações de modo que os médicos devem estar atentos para esta possibilidade. Há relato de HAD em casos de hantavírus (26), terapia trombolítica para infarto agudo do miocárdio (27), doença de Churg-Strauss (28), bronquiolite obliterante (1) Também, HAD com ou sem capilarite tem sido relatada em alguns casos de doenças reumáticas, como artrite reumatóide, polimiosite, esclerodermia, doença mista do tecido conectivo e síndrome antifosfolípide primária (1,2,3,4,29).

Referência bibliogrfica

1.Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. In: Interstitial lung disease Schwarz MI, King Jr TE (eds). Hamilton: BC Decker Inc. 1998;535-58.
2.Specks U. Diffuse alveolar hemorrhage syndromes. Curr Opin Rheumatol 2001; 13:12-7.
3.Franks TJ, Koss MN. Pulmonary capillaritis. Curr Opin Pulm Med 2000; 6:430-5.
4.Green RJ, Ruoss SJ, Kraft AS, Berry GJ, Raffin TA. Pulmonary capillaritis and alveolar hemorrhage. Update on diagnosis and management. Chest 1996; 110:1305-16.
5.Travis WD, Fleming MV. Vasculitis of the lung. Pathology (Phila) 1996; 4:23-41.
6.Queluz TT, Freire BFA.. Vasculites pulmonares. In Pneumologia: Atualização e Reciclagem. Cukier A, Nakatani J, Morrone N, Eds, Editora Atheneu, São Paulo, SP, Vol II, pg 328-35, 1997.
7.Queluz TT. Doença de Goodpasture: hemorragia pulmonar e glomerulonefrite mediadas por anticorpos anti-membrana basal. J Pneumol 1991; 17:85-9.
8.Queluz TH, Pawlowski I, Brunda MJ, Brentjens J, Vladutiu AO, Andres G. Pathogenesis of an experimental model of Goodpasture's hemorrhagic pneumonitis. J Clin Invest 1990; 85:1507-15.
9.Garcia-Rostán y Pérez GM, Bragado FG, Gil AMP. Pulmonary hemorrhage and antiglomerular basement membrane antibody-mediated glomerulonephritis after exposure to smoked cocaine (crack): a case report and review of the literature. Pathol Int 1997; 47:692-7.
10.Sullivan EJ, Hoffman GS. Pulmonary vasculitis. Clin Chest Med 1998; 19:759-76.
11.Schnabel A, Reuter M, Csernok E, Richter C, Gross WL. Subclinical alveolar bleeding in pulmonary vasculitides: correlation with indices of disease activity. Eur Respir J 1999; 14:118-24.
12. Lauque D, Cadranel J, Lazor R, Pourrat J, Ronco P, Guillevin L, Cordier JF. Microscopic polyangiitis with alveolar hemorrhage. A study of 29 cases and review of the literature. Group d'etudes et de recherche sur les maladies "Orphelines" pulmonaires (GERM"O"P). Medicine (Baltimore) 2000; 79:222-33.
13.Zamora MR, Warner ML, Tuder R, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival, and outcome. Medicine (Baltimore) 1997; 76:192-202.
14.Lee JG, Joo KW, Chung WK, Jung YC, Zheung SH, Yoon HJ, Kim YS, Ahn C, Han JS, Kim S, Lee JS. Diffuse alveolar hemorrhage in lupus nephritis. Clin Nephrol 2001; 55:282-8.
15.Jennings CA, King Jr TE, Tuder R, Cherniack RM, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage with underlying isolated, pauciimmune pulmonary capillaritis. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155:1101-9.
16.Bosch X, Font J. The pulmonary-renal syndrome: a poorly understood clinicopathologic condition. Lupus 1999; 8:258:62.
17.Niles JL, Böttinger EP, Saurina GR, Kelly KJ, Pan G, Collins

AB, McCluskey RT. The syndrome of lung hemorrhage and nephritis is usually an ANCA-associated condition. Arch Intern Med 1996; 156:440-5.
18.Hernández JI, Gómes Román J, Rodrigo E, Olmos JM, Gonzáles Vela C, Ruiz JC, Val JF, Riancho JÁ. Bronchiolitis obliterans and IgA nephropathy. A new cause of pulmonary-renal syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156:665-8.
19.Dhillon SS, Singh D, Doe N, Qadri AM, Ricciardi S, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage and pulmonary capillaritis due to propylthiouracil. Chest 1999; 116:1485-8.
20.Ohtsuka M, Yamashita Y, Doi M, Hasegawa S. Propylthiouracil-induced alveolar haemorrhage associated with antineutrophil cytoplasmic antibody. Eur Respir J 1997; 10:1405-7.
21.Nicolls MR, Terada LS, Tuder RM, Prindiville AS, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage with underlying capillaritis in the retinoic acid syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158:1302-5.
22.Milman N, Pedersen FM. Idiopathic pulmonary haemosiderosis. Epidemiology, pathogenic aspects and diagnosis. Respir Med 1998; 92:902-7.
23.Godoy I, Leite RMP, Yoo HHB, Defaveri J, Catâneo AJM, Queluz THAT. Idiopathic pulmonary hemosiderosis with cystic lesions: a rare presentation. Am J Med Sci 2000; 319:411-13.
24.Badesch DB, Zamora M, Fullerton D, Weill D, Tuder R, Grover F, Schwarz MI. Pulmonary capillaritis: a possible histologic form of acute pulmonary allograft rejection. J Heart Lung Transplant 1998; 17:415-22.
25.Lewis ID, DeFor T, Weisdorf DJ. Increasing incidence of diffuse alveolar hemorrhage following allogeneic bone marrow transplantation: cryptic etiology and uncertain therapy. Bone Marrow Transplant 2000; 26:539-43.
26.Ferreira MS, Nishioka Sd, Santos TL, Santos RP, Santos OS, Rocha A. Hantavirus pulmonary syndrome in Brazil: clinical aspects of three new cases. Rev Inst Med Trop São Paulo 2000; 42:41-6.
27.Yigla M, Sprecher E, Azzam Z, Guralnik L, Kapeliovich M, Krivoy N. Diffuse alveolar hemorrhage following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. Respiration 2000; 67:445-8.
28.Lai RS, Lin SL, Lai NS, Lee PC. Churg-Strauss syndrome presenting with pulmonary capillaritis and diffuse alveolar hemorrhage. Scand J Rheumatol 1998; 27:320-2.
29.Schwarz MI, Zamora MR, Hodges TN, Chan ED, Bowler RP, Tuder RM. Isolated pulmonary capillaritis and diffuse alveolar hemorrhage in rheumatoid arthritis and mixed connective tissue disease. Chest 1998; 113:1609-15.