

Avaliação de parâmetros histológicos na pneumonia intersticial usual (fibrose pulmonar idiopática)*

RIMARCS GOMES FERREIRA¹, ESTER NEI APARECIDA MARTINS COLETTA², OSVALDO GIANNOTTI FILHO³

A fibrose pulmonar idiopática (alveolite fibrosante criptogênica) é uma doença pulmonar intersticial progressiva de etiologia desconhecida, morfológicamente reconhecida como pneumonia intersticial usual. Desde a publicação de Hamman e Rich (1944) até os dias atuais, uma das grandes preocupações foi a tentativa de encontrar um marcador histológico para correlacionar com prognóstico e resposta terapêutica. A busca desta situação não tem sido muito alentadora, pois existem vários pontos duvidosos na patogênese desta doença. Admite-se que a resposta terapêutica desta entidade se relaciona com a celularidade e fibrose presentes no tecido. A proposta deste estudo é descrever os resultados de método semiquantitativo segundo a avaliação independente de dois patologistas, das alterações exsudativo-inflamatórias, reparativo-fibróticas e de vias aéreas, em 24 pacientes com diagnóstico de fibrose pulmonar idiopática, submetidos à biópsia a céu aberto. Foram analisados 14 parâmetros histológicos segundo escala de 0 a 5 para as alterações intersticiais e de 0 a 2 para o comprometimento de vias aéreas e de espaços aéreos. Da análise independente realizada pelos dois observadores constatou-se concordância significativa em todas as variáveis histológicas com Kw (teste de Kappa) indo de 0,47 a 0,92. Apenas na análise da intensidade da inflamação septal as discordâncias também foram significantes, sugerindo que para este parâmetro a percentagem de comprometimento tecidual deve ser previamente discutida entre os observadores. O método utilizado demonstrou ser rápido e eficiente. (*J Pneumol* 2000;26(6):279-285)

Evaluation of the histological parameters in usual interstitial pneumonia (idiopathic pulmonary fibrosis)

Idiopathic pulmonary fibrosis (cryptogenic fibrosing alveolitis) is a progressive interstitial pulmonary disease of unknown etiology. Since Hamman's and Rich's (1944) reports, many studies have tried to find a histological marker for the correlation between prognosis and response to therapy. However, there are many doubts regarding pathogenesis. In addition, it is generally accepted that response to therapy is related to the relative degree of cellularity and fibrosis. The purpose of this study is to describe the results of inflammatory/exudative changes, fibrotic/reparative changes, and airway alterations, using a semi-quantitative method by independent evaluation of two pathologists, in 24 open lung biopsies with the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. Fourteen histological features were analyzed using the 0 to 5 scale for interstitial alterations and the 0 to 2 scale for the airway changes. There was significant interobserver agreement for all histological features with Kw (Kappa) variations between 0.47 and 0.92. There was significant disagreement only for septal inflammatory intensity analysis, suggesting that these features must be discussed by the pathologists. The semi-quantitative method assessment was effective.

* Trabalho realizado no Departamento de Patologia da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo-Unifesp.

1. Professor-Adjunto.
2. Professora-Assistente.
3. Professor-Adjunto e Chefe de Departamento.

Endereço para correspondência – Rimarcs G. Ferreira, Rua Botucatu, 740 – Ed. Lemos Torres – 1º andar – 04023-900 – São Paulo, SP. Tel.: (11) 572-7501; Fax: (11) 571-9295; E-mail: rimarcs@patologia.epm.br

Recebido para publicação em 14/2/00. Reapresentado em 15/6/00. Aprovado, após revisão, em 28/6/00.

Descritores – Fibrose pulmonar idiopática (FPI). Pneumonia intersticial usual (PIU). Método semiquantitativo.

Key words – Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). Usual interstitial pneumonia (UIP). Semi-quantitative method assessment.

INTRODUÇÃO

A fibrose pulmonar apresenta características diferenciadas daquelas de outros órgãos. Esta reação inespecífica é o resultado de uma agressão tipicamente desenvolvi-

da em associação ou após um processo inflamatório prévio relevante. Em algumas situações, como no infarto pulmonar, a fibrose pode ser parte de um processo normal de cura com mecanismo bem conhecido. Em outras, como na asbestose, a etiologia é evidente, mas os mecanismos pouco entendidos. O reconhecimento da fibrose pulmonar intersticial difusa como entidade bem definida pode ser delineado pelas publicações de Hamman e Rich^(1,2). Dessa época até 1960 uma quantidade razoável de relatos de casos comprovou os achados desses autores, tanto do ponto de vista clínico como morfológico⁽³⁻⁷⁾.

A descrição clássica de Hamman e Rich é considerada hoje como correspondente a um quadro morfológico de uma pneumonia intersticial aguda, sem etiologia definida. Para os casos com evolução lenta e progressiva, com aspecto histológico de fibrose septal e inflamação principalmente, a denominação mais correta seria pneumonia intersticial, forma usual (PIU)⁽⁸⁾.

Liebow, em 1975, propôs uma classificação histológica para as pneumonias intersticiais, dividindo-as em cinco grupos: pneumonia intersticial usual (PIU), pneumonia intersticial descamativa (PID), bronquiolite obliterante com pneumonia intersticial (BPI), pneumonia intersticial linfóide (PIL) e pneumonia intersticial de células gigantes (PIG). Apesar das críticas a essa classificação, ficou claro que os conceitos originais emitidos pelo autor apresentavam motivo pertinente⁽⁹⁾.

Atualmente, a classificação das pneumonias intersticiais é considerada da seguinte maneira: pneumonia intersticial usual, pneumonia intersticial descamativa incluindo bronquiolite respiratória com doença intersticial pulmonar, pneumonia intersticial aguda (síndrome de Hamman e Rich) e pneumonia intersticial inespecífica/fibrose⁽¹⁰⁾.

Mais recentemente, a fibrose pulmonar idiopática tem sido considerada sinônimo de PIU⁽¹⁰⁾. Histologicamente, ela é caracterizada por um comprometimento temporariamente heterogêneo do interstício, principalmente em matriz septal alveolar, com uma variação de um campo para outro, ou seja, áreas alternantes de fibrose intersticial, inflamação, *honeycomb* e pulmão normal.

O diagnóstico da fibrose pulmonar idiopática é feito pela avaliação de tecido obtido através da biópsia, preferencialmente a céu aberto, ou por videotoracoscopia. A atividade da doença é representada pelo grau de celularidade relacionada com melhor resposta terapêutica e com bom prognóstico, em contraste com o componente conjuntivo⁽⁸⁾. Os resultados da graduação de dados histológicos favorecem a idéia de que, quando o componente celular predomina sobre o fibroso, a resposta aos corticosteróides é melhor, assim como o prognóstico, apesar de pouco suporte crítico para conclusão definitiva⁽¹⁰⁾.

Com o objetivo de estabelecer seguramente um método quantitativo prático e reprodutível, Cherniak *et al.*,

Siglas e abreviaturas utilizadas neste trabalho

PIU – Pneumonia intersticial usual

em 1991, propuseram um sistema de contagem, através de escalas preestabelecidas e discutidas, utilizando um grupo de quatro patologistas. As alterações histológicas foram discutidas antecipadamente com o grupo, com referência à percentagem de envolvimento tecidual, para posterior graduação, apesar de a concordância não ter sido significativa⁽¹¹⁾. Dessa forma, o nosso objetivo foi oferecer subsídio morfológico quantitativo na PIU, utilizando dois patologistas, com avaliação histológica independente, segundo um sistema de escala de graduação do comprometimento tecidual na biópsia^(11,12).

MATERIAL E MÉTODO

A população envolvida neste estudo foi constituída por 24 pacientes atendidos e acompanhados no ambulatório de Doenças Intersticiais da Disciplina de Pneumologia da Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), com diagnóstico clínico e tomográfico de fibrose pulmonar idiopática e histológico de PIU, sendo 13 do sexo masculino e 11 do feminino, com idade variando entre 12 e 75 anos. Os pacientes portadores de doença do tecido conectivo, exposição a agentes químicos, ou outra possível etiologia de doença intersticial pulmonar, como bronquiolite obliterante e dano alveolar difuso, pneumonia intersticial linfocítica, bronquiolite obliterante-pneumonia em organização (BOOP), pneumonia intersticial inespecífica com fibrose ou formas indefinidas de pneumonia intersticial crônica, foram excluídos deste estudo. O segmento tecidual foi retirado durante o movimento de inspiração e fixado imediatamente em formol (10%). Os espécimes foram submetidos ao processamento técnico de rotina, como desidratação, diafanização, embebição e inclusão em parafina e cortes em microtomo.

Foram utilizados dois observadores, que receberam cinco lâminas cada um, coradas pela técnica da hematoxilina-eosina, tricrômio de Masson e picrossirius. Esta última foi utilizada para avaliar o tecido conectivo e vasos. O tricrômio de Masson para visualizar a musculatura lisa e também o tecido conectivo. Para cada caso os patologistas analisaram as mesmas amostras de forma independente, sem discussão prévia do comprometimento tecidual, e graduaram 14 parâmetros histológicos. Os parâmetros utilizados para o modelo quantitativo incluíram alterações exsudativas e inflamatórias, reparativas e fibróticas, e de vias aéreas. Uma escala de 0 a 5 foi empregada para: 1) extensão da celularidade (células inflamató-

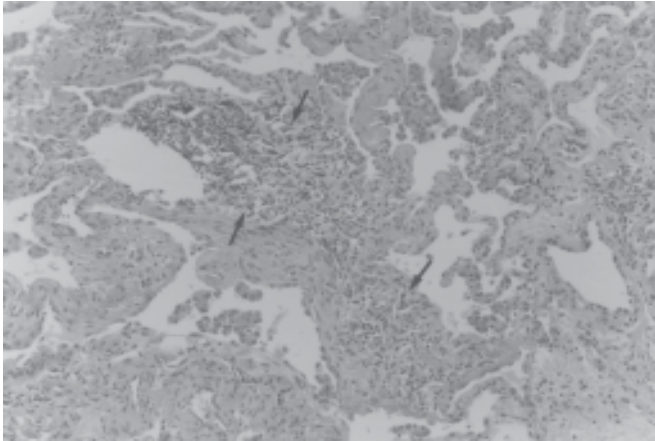


Figura 1 – Infiltrado inflamatório em região de septo alveolar (setas), representado por linfócitos (HE, 100x).

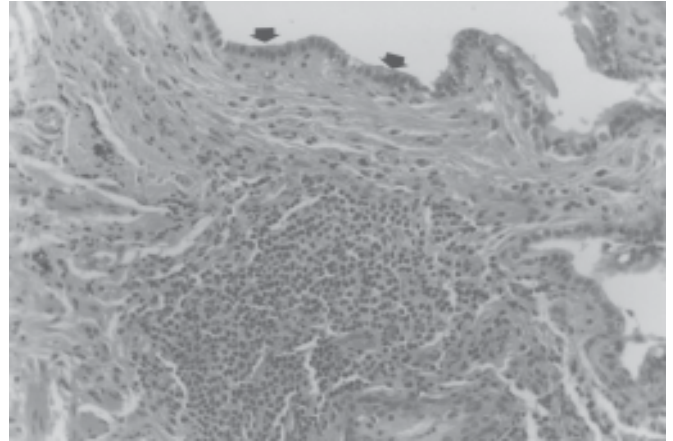


Figura 2 – Revestimento alveolar constituído por epitélio colunar maduro, metaplasia alveolar (setas) (HE, 200x).

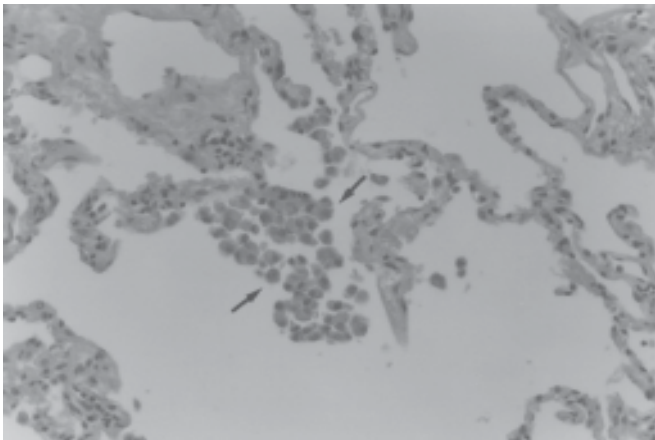


Figura 3 – Presença de aglomerados de células no lume alveolar (setas), representadas principalmente por macrófagos (HE, 200x).

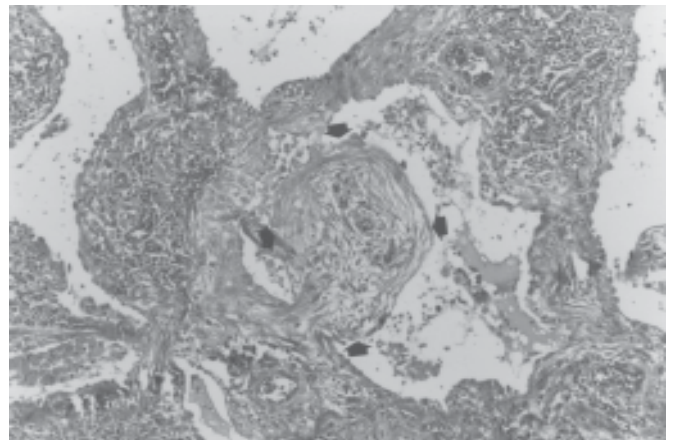


Figura 4 – Foco fibroblástico constituído por fibroblastos em meio de matriz mixóide, localizado em região septal alveolar (setas) (tricrômio de Masson, 200x).

rias) na parede alveolar; 2) intensidade da celularidade no mesmo local; 3) metaplasia alveolar dos espaços aéreos, incluindo *honeycomb*; 4) extensão de descamação alveolar; 5) intensidade de descamação alveolar; 6) tecido conectivo jovem intersticial (foco fibroblástico); 7) fibrose intersticial (incluindo *honeycomb* e focos fibroblásticos); 8) cistos de *honeycomb*; 9) metaplasia de músculo liso no estroma; 10) espessamento miointimal. Por outro lado, uma escala de 0 a 2 foi aplicada para: 11) tecido de granulação no lume de vias aéreas; 12) tecido de granulação em espaços aéreos; 13) inflamação de parede de via aérea; e 14) fibrose de parede de via aérea. A escala de 0 a 5 foi considerada com relação à percentagem da seguinte maneira: 0 – ausente; 1 – ocasional; 2 – < 25%; 3 – 25-49%; 4 – 50-75%; 5 – > 75%⁽¹¹⁾. A escala de 0 a 2 foi utilizada considerando 0 = ausente; 1 = presente e 2 = acentuado⁽¹²⁾.

Com referência aos parâmetros histológicos avaliados na escala de 0 a 5, consideraram-se item celularidade as unidades representadas por células inflamatórias septais (Figura 1). A metaplasia alveolar (Figura 2) referiu-se à transformação do epitélio alveolar maduro em outro epitélio também maduro. Na descamação alveolar (Figura 3) determinou-se a presença de células no lume dos alvéolos, sejam macrófagos, células inflamatórias ou células epiteliais. O tecido conectivo jovem, foco fibroblástico (Figura 4), constituiu-se de células fibroblásticas em meio de uma matriz mixóide, localizado em regiões intersticiais. Para avaliação da fibrose intersticial (Figura 5), incluiu-se o espessamento septal e a condensação. Os cistos de *honeycomb* (Figura 6) corresponderam à dilatação cística de espaços alveolares com ou sem metaplasia alveolar. Considerou-se a metaplasia de músculo liso (Figura 7) a presença de tecido muscular em meio ao estroma, sem

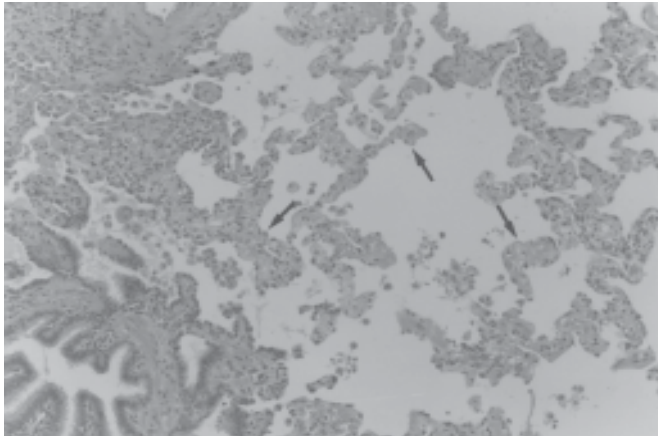


Figura 5 – Espessamento fibroso de septos alveolares de intensidade variável (setas) (HE, 100x).

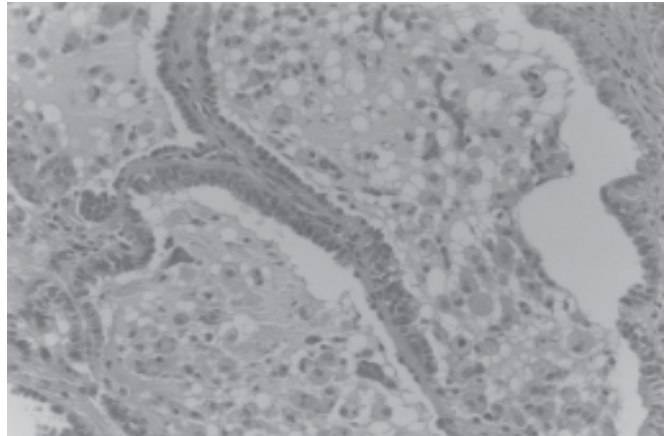


Figura 6 – Dilatação cística de espaços alveolares (honeycomb) acompanhada por metaplasia alveolar (HE, 200x).

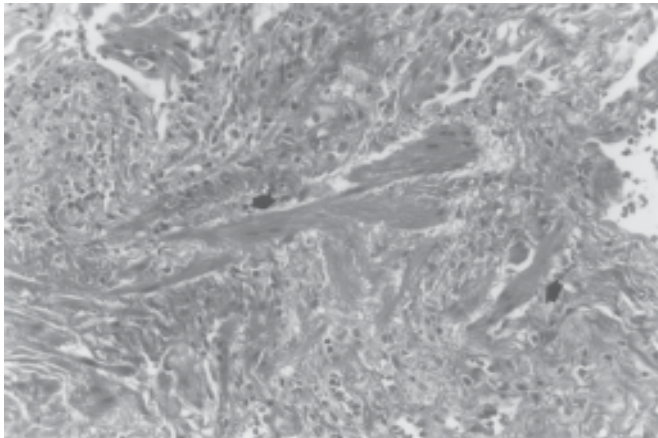


Figura 7 – Tecido muscular liso (setas) no estroma intersticial, sem relação com vias aéreas ou vasos (metaplasia) (tricroômio de Masson, 200x).

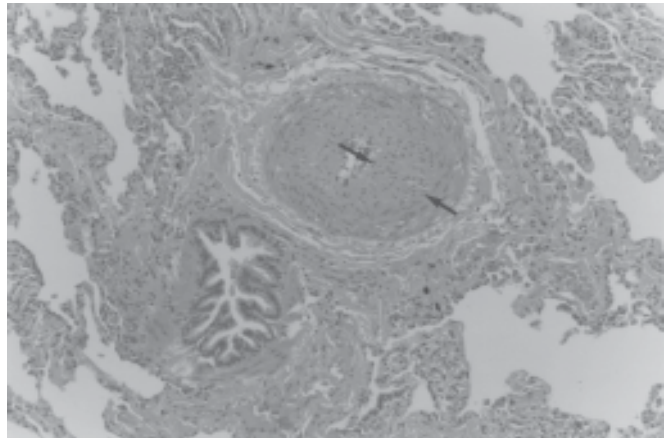


Figura 8 – Aumento da espessura da íntima arterial (setas) associada a fibrose circunjacente (HE, 200x).

relação com a parede de vias aéreas ou de vasos sanguíneos. Na avaliação do espessamento miointimal (Figura 8), observou-se o aumento da espessura da íntima vascular arterial^(12,13). Para análise estatística dos resultados aplicou-se o teste Kappa de concordância⁽¹⁴⁾ para cada parâmetro histológico, o qual corresponde à concordância na diagonal entre os dois observadores. O teste de McNemar⁽¹⁵⁾ foi aplicado para comparar as discordâncias em relação à mesma diagonal. Originalmente, esse teste, descrito no início da década de 70⁽¹⁵⁾, foi proposto para avaliar as áreas acima e abaixo da diagonal de concordância, ou seja, as discordâncias entre observadores. O teste de Cochran foi utilizado para avaliar a ocorrência simultânea dos parâmetros histológicos, em amostras relacionadas, com mais de duas variáveis⁽¹⁶⁾. Projeto aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Paulo/ Universidade Federal de São Paulo, sob parecer 825/99.

RESULTADOS

Foram utilizados 14 parâmetros histológicos para graduar o comprometimento intersticial. Em relação às discordâncias, o primeiro valor referido relaciona-se aos eventos discrepantes acima da diagonal de concordância e o segundo aos eventos abaixo da mesma diagonal. No primeiro parâmetro, extensão da celularidade septal alveolar, a concordância foi de 62,5% ($K_w = 0,47$; $Z_{cal} = 2,33^*$; $Z_{crit} = 1,96$) e as discordâncias foram de 20,83% e 16,67% ($\chi^2_{crit} = 3,84$; $\chi^2 = 0,11$). A seguir, na intensidade da celularidade septal alveolar, a concordância foi de 83,33% ($K_w = 0,77$; $Z_{cal} = 5,02^*$; $Z_{crit} = 1,96$) e as discordâncias de 0% e 16,67% ($\chi^2_{crit} = 3,84$; $\chi^2 = 4,00^*$). No terceiro parâmetro, metaplasia alveolar, a concordância foi de 62,5% ($K_w = 0,69$; $Z_{cal} = 4,55^*$; $Z_{crit} = 1,96$) e as discordâncias de 20,83% e 16,67% ($\chi^2_{crit} = 3,84$; $\chi^2 = 0,11$). O parâmetro seguinte, extensão da descamação alveolar, apresentou

concordância de 66,67% ($K_w = 0,60$; $Z_{calc} = 3,85^*$; $Z_{crit} = 1,96$) e discordâncias de 20,83% e 12,50% ($\chi^2_{crit} = 3,84$; $\chi^2 = 0,50$). Na intensidade de descamação alveolar, parâmetro 5, a concordância foi de 91,67% ($K_w = 0,90$; $Z_{calc} = 6,350^*$; $Z_{crit} = 1,96$), e as discordâncias idênticas, ou seja, 4,17% ($\chi^2_{crit} = 3,84$; $\chi^2 = 0,00$). Em seguida o foco fibroblástico apresentou concordância de 66,67% ($K_w = 0,66$; $Z_{calc} = 3,95^*$; $Z_{crit} = 1,96$) e discordâncias de 8,33% e 25% ($\chi^2_{crit} = 3,84$; $\chi^2 = 2,00$). Na fibrose intersticial a concordância foi de 79,17% ($K_w = 0,65$; $Z_{calc} = 4,20^*$; $Z_{crit} = 1,96$) e as discordâncias de 4,17% e 16,67% ($\chi^2_{crit} = 3,84$; $\chi^2 = 1,80$). A concordância entre os dois observadores no parâmetro 8, cistos de *honeycomb*, foi de 70,83% ($K_w = 0,76$; $Z_{calc} = 5,98^*$; $Z_{crit} = 1,96$) e as discordâncias de 20,83% e 8,33%. Na hiperplasia de músculo liso estromal foi encontrada concordância de 75% ($K_w = 0,67$; $Z_{calc} = 5,10^*$; $Z_{crit} = 1,96$) e discordâncias de 16,67% e 8,33% ($\chi^2_{crit} = 3,84$; $\chi^2 = 0,67$). Consecutivamente, no espessamento miointimal, último parâmetro segundo a escala de 0 a 5, observou-se concordância de 54,17% ($K_w = 0,56$; $Z_{calc} = 3,38^*$; $Z_{crit} = 1,96$) e discordâncias de 41,67% e 4,17% ($\chi^2_{crit} = 3,84$; $\chi^2 = 7,36^*$). Segundo a escala de 0 a 2, o tecido de granulação em via aérea apresentou concordância de 95,83% ($K_w = 0,92$; $Z_{calc} = 4,50^*$; $Z_{crit} = 1,96$) e discordâncias de 0% e 4,17% ($\chi^2_{crit} = 3,84$; $\chi^2 = 1,00$). Por outro lado, a mesma alteração histológica no espaço aéreo apresentou concordância de 95,83% ($K_w = 0,90$; $Z_{calc} = 4,45^*$; $Z_{crit} = 1,96$) e discordâncias de 4,17% e 0% ($\chi^2_{crit} = 3,84$; $\chi^2 = 1,00$). Em relação à inflamação da parede de vias aéreas a concordância foi de 91,67% ($K_w = 0,83$; $Z_{calc} = 4,34^*$; $Z_{crit} = 1,96$) e as discordâncias de 0% e 8,33% ($\chi^2_{crit} = 3,84$; $\chi^2 = 2,00$). E, finalmente, a fibrose da parede de via aérea apresentou concordância de 95,83% ($K_w = 0,66$; $Z_{calc} = 4,36^*$; $Z_{crit} = 1,96$) e discordâncias de 0% e 4,17% ($\chi^2_{crit} = 3,84$; $\chi^2 = 1,00$). Portanto, todas as concordâncias foram significantes, com valores de K_w variando entre 0,47 e 0,90 com percentagens de 54,2% a 91,7% (Tabela 1), para os primeiros dez parâmetros (escala de 0 a 5). Apenas na graduação do espessamento da íntima arterial em relação à percentagem de comprometimento as discordâncias também foram significantes. Na escala de 0 a 2 as concordâncias entre os dois observadores apresentaram K_w variando entre 0,66 e 0,92, percentualmente correspondendo a 91,7% e 95,8% (Tabela 2), sendo estatisticamente significantes. Não houve discordância significativa nos resultados dessa escala entre os patologistas.

A variável histológica em que ocorreu evidência maior de concordância foi na análise da intensidade de descamação alveolar (Tabela 1), correspondente ao parâmetro 5, ou seja, em 22 pacientes (91,7%). A segunda concordância mais freqüente (83,3%) foi a intensidade de inflamação septal alveolar (Tabela 1). As percentagens de concordâncias não diferiram significativamente quando calculadas para os dez parâmetros considerados na escala de 0 a 5. Entretanto os resultados sugerem fortemente discordância em relação ao parâmetro 10 (54,2%) e, menos intensamente, discordância em relação aos parâmetros 1 e 3 (Tabela 1).

Quando a mesma análise foi feita para verificar a presença ou ausência de concordância entre os dois exami-

TABELA 1
Pacientes com PIU, segundo a presença (+) ou ausência (-) de concordância entre as opiniões dos observadores A e B em relação aos parâmetros considerados: 1) extensão de celularidade; 2) intensidade de celularidade; 3) metaplasia alveolar; 4) extensão de descamação; 5) intensidade de descamação; 6) tecido de granulação; 7) fibrose intersticial; 8) cistos de *honeycomb*; 9) metaplasia de músculo liso; 10) espessamento miointimal, segundo a escala de 0 a 5

Pacientes	Parâmetros histológicos									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+
2	-	-	+	-	+	+	+	-	-	-
3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
4	+	+	-	-	+	+	-	+	-	+
5	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+
6	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+
7	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+
8	-	+	-	-	+	-	+	+	+	-
9	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
10	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-
11	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-
12	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
13	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+
14	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
15	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+
16	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+
17	-	+	-	-	-	-	+	+	+	+
18	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-
19	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
20	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+
21	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+
22	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-
23	-	-	+	+	+	+	+	-	+	-
24	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-
Total	15	20	15	16	22	16	19	17	17	13
% (+)	62,5	83,3	62,5	66,7	91,7	66,7	79,2	70,8	70,8	54,2

Teste G de Cochran
 $G_{calc} = 15,08$
 $G_{critico} = 16,92$

TABELA 2

Pacientes com PIU, segundo a presença (+) ou ausência (-) de concordância entre as opiniões dos observadores A e B em relação aos parâmetros considerados: 11) tecido de granulação em via aérea; 12) tecido de granulação em espaço aéreo; 13) inflamação de parede de via aérea; 14) fibrose da parede de via aérea, segundo a escala de 0 a 2

Pacientes	Parâmetros patológicos			
	11	12	13	14
1	+	+	+	+
2	+	+	+	+
3	+	+	+	+
4	+	+	+	+
5	+	+	+	+
6	+	+	+	+
7	+	+	+	+
8	+	+	+	+
9	+	+	+	+
10	+	+	+	+
11	+	+	+	+
12	+	+	+	+
13	+	+	+	+
14	+	+	+	+
15	+	+	-	+
16	+	+	+	+
17	+	+	-	+
18	+	-	+	+
19	+	+	+	+
20	+	+	+	+
21	+	+	+	+
22	+	+	+	+
23	+	+	+	+
24	-	+	+	-
Total	23	23	22	23
% (+)	95,8	95,8	91,7	95,8

Teste G de Cochran

G_{calc} = 0,69

G_{crítico} = 7,82

nadores referente ao comprometimento de espaço aéreo e de vias aéreas (Tabela 2), utilizando a escala de 0 a 2, a mesma opinião foi obtida no mínimo em 22 biópsias (91,7%) e no máximo em 23 (95,8%). As percentagens de concordância para os parâmetros 11, 12, 13 e 14 não apresentaram diferença significativa. Portanto, a variação das concordâncias foi maior na quantificação das alterações intersticiais propriamente ditas (Tabela 1) do que na análise do comprometimento de vias aéreas e de espaços aéreos (Tabela 2).

DISCUSSÃO

A doença intersticial difusa aguda secundária a causas conhecidas corresponde atualmente a um quadro histológico bem definido, denominado dano alveolar difuso⁽¹⁷⁾.

Por outro lado, quando a etiologia não é determinada, a denominação correta deve ser pneumonia intersticial aguda, termo mais adequado para descrever os casos originais de Hamman e Rich⁽¹⁰⁾.

O termo fibrose pulmonar idiopática, também conhecida como alveolite fibrosante criptogênica, refere-se a um grupo de doenças pulmonares intersticiais crônicas, fibrosantes, progressivas, de etiologia desconhecida. Faz parte desse grupo a PIU.

A graduação histológica da fibrose pulmonar idiopática em relação à celularidade e tecido conjuntivo é relativamente recente, sendo seu início marcado por Scadding e Hinson, em 1967. Infelizmente, eles consideraram a celularidade no contexto de inflamação intersticial e descamação alveolar e não foi determinado se o espessamento da parede alveolar era à custa de proliferação conjuntiva ou pela presença de infiltrado inflamatório⁽⁸⁾.

Nos anos 70 a preocupação dos estudiosos desse grupo de doenças pulmonares foi estabelecer parâmetros histológicos para correlacionar com resposta terapêutica e sobrevida a partir de diagnósticos morfológicos retrospectivos já confirmados, portanto, sem revisão sistemática dos casos⁽¹⁸⁻²¹⁾. Neste estudo a celularidade na amostra tecidual foi dividida em inflamação da parede alveolar, considerando a extensão e a intensidade, e em descamação alveolar, também, levando-se em conta a extensão e intensidade do componente celular dentro dos alvéolos.

Para os 14 parâmetros histológicos analisados todas as concordâncias foram significantes. Apenas em dois parâmetros as discordâncias também foram significantes: intensidade da celularidade em parede alveolar e espessamento miointimal. Dessa forma, esses dois parâmetros histológicos, submetidos à graduação através da escala proposta, apresentaram evidências de que a discussão prévia em relação à percentagem de comprometimento deve ser considerada como necessária, utilizando os mesmos dois observadores.

A preocupação em quantificar e comparar opiniões a respeito dos achados histológicos na PIU tornou-se muito importante, em consequência da necessidade de conseguir algum determinante morfológico para correlação com dados clínicos e terapêuticos. Porém, em algumas circunstâncias, a seleção dos pacientes estudados não tem sido rigorosa. Por exemplo, o julgamento quantitativo de 11 anormalidades histológicas em 23 pacientes com diagnóstico clínico de fibrose pulmonar idiopática foi realizada por Watters *et al.*, em 1987. Esses autores, com a mesma metodologia, apresentaram uma escala de graduação através de dois observadores, confrontando os resultados, mas, no entanto, as concordâncias não foram individualizadas para cada variável histológica. A concordância entre os examinadores em todos os parâmetros graduados foi de 45%⁽²²⁾. Segundo Katzenstein e Myers

(1998), vários casos desse estudo poderiam corresponder ao diagnóstico histológico de pneumonia intersticial inespecífica/fibrose⁽¹⁰⁾.

Apenas em 1991 demonstraram-se individualmente as concordâncias de 15 variáveis histológicas segundo a opinião de quatro patologistas. Fizeram parte desse estudo 50 pacientes portadores de fibrose pulmonar idiopática submetidos à biópsia a céu aberto com diagnóstico histológico de PIU. Os observadores discutiram exaustivamente a graduação proposta em relação à percentagem de comprometimento tecidual para posteriormente submeterem as biópsias à análise quantitativa. Não foi observada nenhuma concordância significativa, algumas com resultados menores do que 0,10, quais sejam, tecido de granulação no espaço alveolar, tecido de granulação no lume de vias aéreas, fibrose parietal e inflamação da parede de vias aéreas. Os valores de K (teste Kappa) apresentados foram menores do que 0,40⁽¹¹⁾. Segundo Landis e Koch (1977), a concordância com valores de K menores que 0,40 é considerada fraca, maiores de 0,75 é excelente e entre 0,40 e 0,75 deve ser definida como boa ou intermediária⁽¹⁴⁾.

O método semiquantitativo é rápido e eficiente na determinação relativa da extensão e intensidade de anormalidades histológicas na PIU, considerando que não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes quando comparado com a análise morfométrica⁽²³⁾.

REFERÊNCIAS

1. Hamman L, Rich AR. Fulminating diffuse interstitial fibrosis of the lung. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1935;51:154-163.
2. Hamman L, Rich AR. Acute diffuse interstitial fibrosis of the lungs. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1944;74:177-212.
3. Potter BP, Gerber IE. Acute diffuse interstitial fibrosis of the lungs. *Arch Intern Med* 1948;82:113-124.
4. Beams AJ, Harnos O. Diffuse progressive interstitial fibrosis of the lungs. *Am J Med* 1949;7:425-430.
5. Golden A, Tullis Jr IF. Diffuse interstitial fibrosis of the lungs. *Mil Surg* 1949;105:130-137.
6. Castleman B, Kibbee BU. Case records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 1958;259:830-836.
7. Sanen FJ, Busiek RD, Johnson HA. Acute, diffuse, interstitial fibrosis of the lungs. *Dis Chest* 1960;36:444-448.
8. Scadding JG, Hinson KFW. Diffuse fibrosing alveolitis (diffuse interstitial fibrosis of the lungs). *Thorax* 1967;22:291-304.
9. Liebow AA. Definition and classification of interstitial pneumonias in human pathology. *Prog Respir Res* 1975;8:1-31.
10. Katzenstein A-LA, Myers J. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1301-1315.
11. Cherniak RM, Colby TV, Flint A, Thurlbeck WM, Waldron J, Ackerson L, King Jr TE. Quantitative assessment of lung pathology in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:892-900.
12. Cherniak RM, Colby TV, Flint A, Thurlbeck WM, Waldron JA, Ackerson L, Schwarz MI, King TE. Correlation of structure and function in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1180-1188.
13. Lugo M, Putong PB. Metaplasia. *Arch Pathol Lab Med* 1984;108:185-189.

CONCLUSÃO

Todos os parâmetros avaliados pelo método semiquantitativo, utilizando as escalas de 0 a 5 e de 0 a 2, apresentaram concordâncias significantes, segundo a opinião de dois observadores. Na quantificação da intensidade de infiltrado inflamatório septal e do espessamento miointimal as discordâncias foram significantes, sugerindo que estas variáveis devem ser discutidas previamente do ponto de vista da percentagem de comprometimento tecidual.

A discussão prévia da graduação e da percentagem de comprometimento tecidual não interferiu na avaliação semiquantitativa no que se refere à falta de concordância.

O método demonstrou ser efetivo e rápido na análise das variáveis histológicas características da PIU, sugerindo que deve ser considerado na correlação com outros dados.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Carlos Alberto de Castro Pereira, médico responsável pelo Ambulatório de Doenças Intersticiais Pulmonares da Escola Paulista de Medicina-Universidade Federal de São Paulo-Unifesp.

Aos Funcionários e Docentes do Departamento de Patologia da Escola Paulista de Medicina-Universidade Federal de São Paulo-Unifesp.

Ao Dr. Neil Ferreira Novo e à Dra. Yara Juliano, Professores Titulares da Disciplina de Bioestatística da Universidade de Santo Amaro-Unisa.

14. Landis JR, Kock GG. The measurement of observer agreement for contrasts among multinomial populations. *Biometrics* 1977;33:159-174.
15. Remington RD, Schork MA. Statistics with applications to biological and health sciences. Englewood Cliffs, New Jersey: Prentice-Hall, Inc., 1970.
16. Siegel S, Castellan Jr NJ. Nonparametric statistics for the behavioral sciences. 2nd ed. New York: McGraw-Hill, Book Co., 1988.
17. Olson J, Colby TV, Elliott CG. Hamman-Rich syndrome revisited. *Mayo Clin Proc* 1990;65:1538-1548.
18. Stack BHR, Choo-Kang YFJ, Heard BE. The prognosis of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1972;27:535-542.
19. DeRemee RA, Harrison Jr EG, Andersen HA. The concept of classic interstitial pneumonitis-fibrosis (CIP-F) as a clinicopathologic syndrome. *Chest* 1972;61:213-220.
20. Carrington CB, Gaensler EA, Coult RE, Fitzgerald MX, Gupta RG. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Engl J Med* 1978;298:801-808.
21. Dreisin RB, Schwarz MI, Theofilopoulos NA, Stanford RE. Circulating immune complexes in the idiopathic interstitial pneumonias. *N Engl J Med* 1978;298:353-357.
22. Watters LC, Schwarz MI, Cherniak RM, Waldron JA, Dunn TL, Stanford RE, King TE. Idiopathic pulmonary fibrosis: pretreatment bronchoalveolar lavage cellular constituents and their relationships with lung histopathology and clinical response to therapy. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:696-704.
23. Hyde DM, King Jr TE, McDermott T, Waldron JA, Colby TV, Thurlbeck WM, Cherniak RM. Idiopathic pulmonary fibrosis: quantitative assessment of lung pathology. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1042-1047.