

Artigo Original

Bronquiolite aspirativa difusa: análise de 20 pacientes consecutivos*

Diffuse aspiration bronchiolitis: analysis of 20 consecutive patients

Xiaowen Hu, Eunhee Suh Yi, Jay Hoon Ryu

Resumo

Objetivo: A aspiração pode causar diferentes síndromes pulmonares, algumas das quais não são bem reconhecidas. O objetivo deste estudo foi avaliar as correlações demográficas, clínicas, radiológicas e histopatológicas da bronquiolite aspirativa difusa (BAD), um distúrbio bronquiocêntrico causado por aspiração recorrente. **Métodos:** Estudo retrospectivo de 20 pacientes consecutivos com BAD atendidos na Clínica Mayo, em Rochester, Minnesota, entre 1 de janeiro de 1998 e 30 de junho de 2014. **Resultados:** A mediana de idade dos pacientes foi de 56,5 anos (variação, 22-76 anos), e a relação homem/mulher foi de 2,3:1,0. Em 18 pacientes, o diagnóstico de BAD foi baseado nos resultados de biópsia do pulmão; nos 2 casos restantes, ele foi baseado em características clínicas e radiológicas, em conjunto com aspiração documentada observada em um estudo de deglutição videofluoroscópico. Em 19 pacientes (95%), foram identificados fatores predisponentes para a aspiração, incluindo doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), abuso de drogas e disfagia. Características de apresentação comuns incluíam tosse, produção de escarro, dispneia e febre. Doze pacientes (60%) tinham uma história de pneumonias de repetição. Em todos os pacientes, a TC de tórax revelou infiltrado pulmonar bilateral com micronódulos e opacidades do tipo árvore em brotamento. Na maioria dos pacientes, as intervenções destinadas a impedir a aspiração recorrente (por exemplo, terapias anti-DRGE) levaram a uma melhoria nos sintomas de BAD. **Conclusões:** Indivíduos jovens até os de meia-idade com fatores predisponentes reconhecíveis para aspiração e que relatam uma história de pneumonias de repetição apresentam um risco aumentado para BAD. Embora BAD não seja bem reconhecida, certos aspectos na TC de tórax são característicos da doença.

Descritores: Pneumonia aspirativa; Bronquiolite; Refluxo gastroesofágico; Doenças pulmonares intersticiais.

Abstract

Objective: Aspiration can cause a variety of pulmonary syndromes, some of which are not well recognized. The objective of this study was to assess the demographic, clinical, radiological, and histopathological correlates of diffuse aspiration bronchiolitis (DAB), a bronchiocentric disorder caused by recurrent aspiration. **Methods:** This was a retrospective study of 20 consecutive patients with DAB seen at the Mayo Clinic in Rochester, Minnesota, between January 1, 1998 and June 30, 2014. **Results:** The median age of the patients was 56.5 years (range, 22-76 years), and the male/female ratio was 2.3:1.0. In 18 patients, the diagnosis of DAB was based on the results of a lung biopsy; in the 2 remaining patients, it was based on clinical and radiological features, together with documented aspiration observed in a videofluoroscopic swallow study. In 19 patients (95%), we identified predisposing factors for aspiration, including gastroesophageal reflux disease (GERD), drug abuse, and dysphagia. Common presenting features included cough, sputum production, dyspnea, and fever. Twelve patients (60%) had a history of recurrent pneumonia. In all of the patients, chest CT revealed bilateral pulmonary infiltrates consisting of micronodules and tree-in-bud opacities. In the majority of patients, interventions aimed at preventing recurrent aspiration (e.g., anti-GERD therapies) led to improvement in the symptoms of DAB. **Conclusions:** Young to middle-aged subjects with recognizable predisposing factors for aspiration and who report a history of recurrent pneumonia are at increased risk for DAB. Although DAB is not well recognized, certain chest CT features are characteristic of the disorder.

Keywords: Pneumonia, aspiration; Bronchiolitis; Gastroesophageal reflux; Lung diseases, interstitial.

*Trabalho realizado na Clínica Mayo, Rochester (MN) EUA, e no Hospital Provincial de Anhui, Universidade Médica de Anhui, Hefei, China.

Endereço para correspondência: Jay Ryu. Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Gonda 18 South, Mayo Clinic, 200 First St. SW, Rochester, MN 55905, USA.

Tel. 1 507 284-5398. Fax: 1 507 266-4372. E-mail: ryu.jay@mayo.edu

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 30/11/2014. Aprovado, após revisão, em 7/1/2015.

Introdução

A bronquiolite, caracterizada por inflamação e fibrose das pequenas vias aéreas, tem diversas causas.⁽¹⁾ Em 1996, Matsue et al.⁽²⁾ descreveram a “bronquiolite aspirativa difusa” (BAD): uma doença caracterizada por inflamação crônica dos bronquiolos em virtude de aspiração recorrente. Naquele estudo, o diagnóstico foi feito durante a autópsia em uma coorte composta principalmente de idosos acamados com doenças neurológicas e risco óbvio de aspiração. Mais recentemente, Barnes et al.⁽³⁾ relataram os casos de quatro pacientes relativamente jovens e saudáveis (entre 41 e 59 anos de idade) com infiltrado pulmonar bilateral persistente, os quais receberam diagnóstico de doença bronquiolar difusa causada por aspiração oculta recorrente; o diagnóstico baseou-se na avaliação de espécimes obtidos por meio de biópsia pulmonar cirúrgica. Em virtude de sua apresentação clínica e radiológica atípica, a BAD não é bem reconhecida na prática clínica e frequentemente não é diagnosticada. O objetivo deste estudo foi analisar pacientes com BAD tratados em um centro de referência terciário, a fim de fornecer uma descrição mais detalhada das características demográficas, clínicas e radiológicas e da evolução clínica da doença.

Métodos

Participantes do estudo

Por meio de uma busca computadorizada de prontuários médicos, foram identificados 20 pacientes que receberam diagnóstico de BAD na Clínica Mayo em Rochester, Minnesota, entre 1º de janeiro de 1998 e 30 de junho de 2014, um período de mais de 16 anos. O presente estudo foi aprovado pela Junta Institucional de Revisão da Clínica Mayo.

Dados clínicos

Os prontuários médicos foram minuciosamente examinados, e foram extraídos dados relativos aos seguintes aspectos: idade, gênero, apresentação clínica, comorbidades, fatores predisponentes para aspiração, achados radiológicos, características histopatológicas, diagnóstico, tratamento e acompanhamento. O diagnóstico de BAD foi feito por meio da exclusão de outras possíveis causas de infiltração pulmonar e do emprego dos seguintes critérios diagnósticos⁽²⁾: sintomas

respiratórios (tosse ou dispneia); características típicas de bronquiolite (isto é, micronódulos e opacidades do tipo árvore em brotamento) na TC de tórax e evidências histopatológicas (de biópsia pulmonar) de material estranho ou de células gigantes de corpo estranho, com inflamação bronquiolocêntrica crônica, ou aspiração demonstrada de maneira definitiva em estudo videofluoroscópico da deglutição. Os pacientes com diagnóstico de pneumonia lipoide exógena foram excluídos. Os fatores predisponentes e o diagnóstico de doença pulmonar causada por aspiração foram estabelecidos por consenso com base em uma revisão de todos os prontuários médicos disponíveis.

Análises estatísticas

As variáveis contínuas são apresentadas em forma de mediana e variação (mínimo, máximo), quando apropriado, ao passo que as variáveis categóricas são apresentadas em forma de frequência e porcentagem.

Resultados

Foram identificados 20 pacientes com BAD; 14 (70%) eram do sexo masculino (Tabela 1). A mediana da idade no momento do diagnóstico foi de 56,5 anos (variação: 22-76 anos). A revisão dos prontuários médicos revelou um ou mais fatores predisponentes para aspiração em 19 pacientes (95%), incluindo doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) em sete (35%); história de abuso de drogas em seis (30%); disfagia em cinco

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas dos pacientes com bronquiolite aspirativa difusa.

Característica	N = 20
Gênero, n (%)	
Masculino	14 (70)
Feminino	6 (30)
Idade (anos), mediana (variação)	56,5 (22-76)
IMC* (kg/m ²), mediana (variação)	27,4 (17,3-51,8)
Principais apresentações, n (%)	
Tosse	19 (95)
Escarro	16 (80)
Febre	16 (80)
Dispneia	15 (75)
Hemoptise	4 (20)
Pneumonia recorrente	12 (60)

IMC: índice de massa corporal. *Os dados relativos a um paciente estavam incompletos.

(25%) e DRGE com história de abuso de drogas em um (5%). Seis dos sete pacientes com história de abuso de drogas apresentavam dependência crônica de opioides. A mediana da idade dos sete pacientes com DRGE foi de 45 anos (variação: 27-56 anos) e a dos seis pacientes com história de abuso de drogas foi de 56,5 anos (variação: 22-76 anos), em comparação com a mediana de 64 anos de idade (variação: 57-69 anos) dos cinco pacientes com disfagia ($p = 0,14$). Quatro dos oito pacientes com DRGE (incluindo um dos pacientes com história de abuso crônico de drogas) apresentavam sintomas ativos de DRGE (isto é, azia e regurgitação). Os outros quatro pacientes com DRGE receberam diagnóstico de esofagite, feito por meio de endoscopia digestiva alta. Em um desses pacientes, houve refluxo gastroesofágico espontâneo de bário para dentro do esôfago cervical durante um esofagograma. Três desses quatro pacientes foram também submetidos a uma avaliação da motilidade esofágica, e a pressão do esfíncter esofágico inferior foi considerada abaixo do normal em todos os três. Outras comorbidades no momento do diagnóstico de BAD foram doença maligna, em três pacientes (câncer de esôfago, timoma e leucemia linfocítica crônica, respectivamente); depressão, em dois; rinossinusite crônica, em dois; asma, em dois; doença pulmonar obstrutiva crônica, em um; apneia obstrutiva do sono, em um; fibrose cística, em um; e doença arterial coronariana, em um.

Os sintomas de apresentação mais comuns foram tosse (em 95% dos pacientes), produção de escarro (em 80%), febre (em 80%) e dispneia (em 75%). Um paciente não apresentava sintomas ativos, mas foi encaminhado para avaliação de pneumonia recorrente. Doze pacientes (60%) apresentavam história de pneumonia recorrente. Episódios de engasgo foram relatados por cinco (25%) dos 20 pacientes avaliados, embora em apenas três (15%) tenha havido suspeita de que a doença pulmonar tivesse sido causada por aspiração. Em 15 (75%) dos pacientes, não houvera suspeita de aspiração até o diagnóstico de BAD.

Na amostra estudada, a mediana do índice de massa corporal (IMC) foi de 27,4 kg/m² (variação: 17,3-51,8 kg/m²); seis pacientes (30%) eram obesos (IMC ≥ 30 kg/m²). Dezesseis pacientes (80%) apresentavam história de tabagismo. A auscultação pulmonar revelou estertores crepitantes em 14 pacientes (70%) e sibilância em dois

(10%); não se observou baqueteamento digital. Foram encontrados os resultados de testes de função pulmonar de 11 pacientes. Os resultados revelavam padrão obstrutivo em seis (55%), padrão inespecífico em um (9%) e função normal nos quatro restantes (36%). A DLCO estava abaixo do normal em seis dos 10 pacientes nos quais fora medida. Foram encontrados os resultados de gasometria arterial de oito pacientes, um dos quais apresentava hipoxemia ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$).

Todos os pacientes foram submetidos a exames de imagem do tórax; 17 foram submetidos tanto a radiografia de tórax como a TC de tórax e três foram submetidos apenas a TC de tórax. Observou-se acometimento bilateral em 15 dos 17 pacientes cujas radiografias de tórax estavam disponíveis; o padrão era predominantemente intersticial com distribuição irregular ou difusa, mas foi mais micronodular em três pacientes. A TC de tórax revelou distribuição bilateral das alterações parenquimatosas em 19 pacientes (95%) e distribuição predominantemente posterior dos infiltrados em apenas três (15%). Um paciente com acometimento pulmonar unilateral relatou que sempre dormia sobre o lado ipsilateral. Foram observados micronódulos e opacidades do tipo árvore em brotamento que eram coerentes com bronquiolite na TC de tórax de todos os 20 pacientes (Figura 1); observou-se bronquiectasia em sete pacientes (35%).

Dentre os 20 pacientes avaliados, o diagnóstico de BAD baseou-se no exame do espécime obtido por meio de biópsia pulmonar cirúrgica em 13 (65%); no exame do espécime obtido por meio de biópsia pulmonar transbrônquica em cinco (25%) e nos achados da TC, juntamente com aspiração evidente demonstrada em estudo

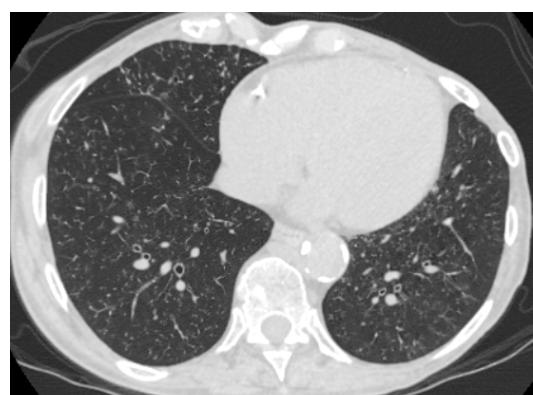


Figura 1 – TCAR de tórax mostrando micronódulos difusos e opacidades do tipo árvore em brotamento.

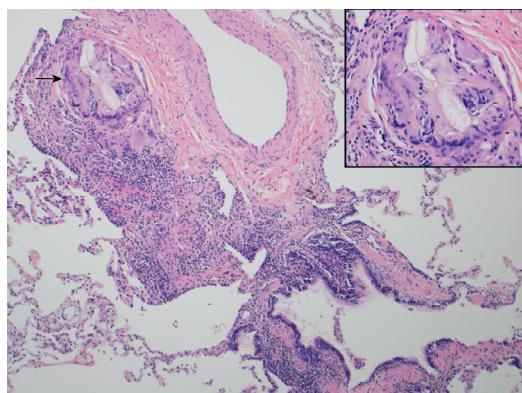


Figura 2 – Fotomicrografia de espessamento das paredes bronquiolares (coloração com H&E; aumento original: 100x), mostrando inflamação crônica e uma célula gigante contendo matéria vegetal (seta; aumento do detalhe interno: 400x).

videofluoroscópico da deglutição, em dois (10%). Dos 13 pacientes diagnosticados com base nos resultados do exame do espécime obtido por meio de biópsia pulmonar cirúrgica (Figura 2), nove haviam sido previamente submetidos a biópsia pulmonar transbrônquica, que se mostrou ineficaz para o diagnóstico. Em oito dos nove, os espécimes obtidos por meio de biópsia haviam sido submetidos a cultura microbiana; culturas positivas foram obtidas em cinco pacientes: quatro foram positivos para *Candida* spp., um foi positivo para *Pseudomonas aeruginosa* e um foi positivo para *Staphylococcus aureus*. Os cinco pacientes nos quais o diagnóstico de BAD baseou-se no exame do espécime obtido por meio de biópsia pulmonar transbrônquica faziam parte de um total de 16 pacientes que haviam sido submetidos a biópsia pulmonar transbrônquica. Dois pacientes (10%) foram diagnosticados com base em achados de TC típicos e aspiração evidente demonstrada em videodeglutograma. Em 15 pacientes (75%), não se suspeitou de aspiração antes do estabelecimento de evidências histopatológicas de BAD em espécimes obtidos por meio de biópsia pulmonar transbrônquica ou cirúrgica (Figura 2).

Dezesete pacientes estavam recebendo tratamento farmacológico para DRGE, que consistia em inibidores da bomba de prótons em 12, em bloqueadores de receptores de histamina tipo 2 em dois e na associação das duas terapias, juntamente com mudanças no estilo de vida, em três. Desses 17 pacientes, 14 já estavam recebendo tratamento farmacológico para DRGE quando

receberam o diagnóstico de BAD. Além disso, o tratamento empírico incluía o uso de prednisona em oito pacientes e broncodilatadores em nove. Não havia nenhuma evidência clara de que esses medicamentos trouxeram benefícios clínicos. A abstinência do abuso de drogas foi alcançada em seis pacientes, levando a melhora em cinco.

Três pacientes foram submetidos a intervenções cirúrgicas para evitar aspiração recorrente: fundoplicatura de Nissen em dois e derivação gástrica em Y de Roux em um. Após a cirurgia, não houve recidiva da aspiração em nenhum desses três pacientes.

Dos 15 pacientes cujas informações de acompanhamento estavam disponíveis, 12 apresentaram melhora parcial ou resolução completa dos sintomas e alterações radiológicas ao longo de uma mediana de 8 meses de acompanhamento (variação: 1-74 meses). Dentre os 20 pacientes avaliados, houve quatro mortes: dois pacientes morreram de câncer progressivo 5 e 8 meses, respectivamente, após o diagnóstico de BAD; um paciente morreu de fibrose cística avançada e um paciente dependente de opioides morreu em casa, de causas desconhecidas.

Discussão

Desde 1996, quando Matsuse et al.⁽²⁾ propuseram que se reconhecesse a BAD como uma nova doença com base em seu estudo de autópsias, até hoje, poucos estudos descreveram as características clínicas, radiológicas e histopatológicas da doença.⁽³⁻⁷⁾ O presente estudo envolveu a maior amostra de pacientes com BAD avaliada até o momento.

Nossos resultados mostram que a BAD mais comumente afeta desde indivíduos jovens até indivíduos de meia-idade com fatores predisponentes identificáveis e infiltrado pulmonar bilateral com características radiológicas de bronquiolite. Parece provável que muitos casos de BAD não sejam diagnosticados, porque as características clínicas e radiológicas da BAD não são tipicamente relacionadas com aspiração. Nossos dados também mostram que a DRGE, prevalente na população em geral, foi o mais comum fator predisponente para BAD, seguido de abuso de drogas e disfagia. Em nossos pacientes com BAD, a mediana de idade foi menor naqueles que apresentavam DRGE ou abuso de drogas do que naqueles que apresentavam disfagia. Estudos anteriores demonstraram que a disfagia é um

comum fator de risco de síndromes pulmonares causadas por aspiração, particularmente em indivíduos com doenças neurológicas.^(8,9) Em seu estudo de pacientes idosos com BAD, Matsuse et al.⁽²⁾ constataram que metade dos pacientes apresentava disfagia orofaríngea. Como Barnes et al.,⁽³⁾ identificamos DRGE em quase 40% de nossos pacientes com BAD, o que sugere que o risco de aspiração oculta crônica não se limita aos idosos.

Há relatos de que a prevalência da DRGE em indivíduos que receberam transplante pulmonar é elevada e de que a aspiração contribui para o aparecimento da síndrome da bronquiolite obliterante nesses pacientes.^(10,11) Um estudo recente relatou uma taxa reduzida de declínio da função pulmonar após fundoplicatura laparoscópica em indivíduos que receberam transplante pulmonar e apresentavam DRGE.⁽¹²⁾ Em pacientes com fibrose pulmonar idiopática, a DRGE é altamente prevalente e o uso de terapia supressiva de ácido apresentou relação com maior sobrevida e uma taxa mais lenta de declínio da função pulmonar.⁽¹³⁾ Como a DRGE é bastante comum, parece justificada a exploração de outras síndromes pulmonares causadas por aspiração oculta, como a BAD.

O abuso de drogas é considerado um fator predisponente comum para pneumonite aspirativa.^(14,15) Assim como a DRGE, o abuso crônico de drogas, que afeta indivíduos relativamente jovens, provavelmente predispõe a aspiração e possivelmente resulta em BAD.⁽¹⁶⁾ Vale ressaltar que todos os nossos pacientes com história de abuso de drogas apresentavam abuso crônico de drogas, que está relacionado com esvaziamento gástrico retardado.⁽¹⁷⁾

Tosse, produção de escarro, dispneia e febre foram os sintomas mais comuns em nossos pacientes com BAD. Foi comum em nossa amostra de pacientes a história de pneumonia recorrente (em 60% dos pacientes), que pode servir de pista para o diagnóstico de doenças pulmonares causadas por aspiração. A pneumonia recorrente com sintomas pulmonares persistentes que não respondem à terapia antimicrobiana deve alertar os clínicos para a possibilidade de aspiração recorrente.^(2,7,18)

Embora as doenças pulmonares causadas por aspiração sejam comuns, algumas formas não são bem reconhecidas.^(19,20) Apenas 25% de nossos pacientes com BAD apresentavam

suspeita clínica de aspiração como causa básica da doença pulmonar. O acometimento pulmonar bilateral foi observado em exames de imagem do tórax na maioria de nossos pacientes com BAD. Embora a pneumonia aspirativa clássica tenha sido relacionada com distribuição predominantemente posterior de infiltrados,⁽²¹⁾ apenas 15% de nossos pacientes com BAD apresentavam essa característica. Isso pode ser explicado pelo pequeno volume e natureza recorrente da aspiração, que ocorre principalmente durante o sono. As frequentes mudanças de posição durante a noite podem levar à distribuição difusa do material aspirado. Em nossos pacientes com BAD, os achados da TC de tórax (micronódulos e opacidades do tipo árvore em brotamento) eram característicos de bronquiolite, refletindo inflamação bronquiolocêntrica crônica causada por aspiração recorrente. O reconhecimento dessas características radiológicas também pode servir de pista importante para o diagnóstico de BAD.⁽³⁾

O tratamento de pacientes com BAD concentra-se na prevenção da aspiração recorrente por meio de intervenções nos fatores de risco subjacentes, tais como a DRGE e o abuso de drogas. Nossos dados mostram que essa estratégia resultou em melhora na maioria dos pacientes com BAD. Embora esses pacientes provavelmente não se beneficiem de terapia antimicrobiana ou corticoterapia, praticamente não há dados sobre a questão. Antes de receber o diagnóstico de BAD (por meio de biópsia pulmonar cirúrgica), um de nossos pacientes foi tratado com prednisona durante 12 semanas por suspeita de pneumonite de hipersensibilidade, e o tratamento não resultou em nenhuma melhora clínica ou radiológica. Ainda não estão completamente definidas as melhores estratégias de tratamento para pacientes com BAD.

O presente estudo tem algumas limitações. A principal limitação é o desenho retrospectivo, que limitou a análise a dados clínicos disponíveis em prontuários médicos. Em virtude dos supracitados obstáculos ao diagnóstico dessa doença, é provável que houvesse em nossa instituição outros pacientes com BAD que não foram diagnosticados e não foram incluídos na amostra estudada.

Concluímos que a BAD é uma doença pulmonar sub-reconhecida, que está relacionada com aspiração recorrente e que pode estar clinicamente oculta. Em geral afeta desde jovens a adultos de meia-idade com fatores de risco de aspiração

identificáveis, mais comumente DRGE. Achados radiológicos coerentes com bronquiolite e história de pneumonia recorrente são pistas importantes para o diagnóstico de BAD.

Referências

- Ryu JH, Myers JL, Swensen SJ. Bronchiolar disorders. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(11):1277-92. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200301-053SO>
- Matsuse T, Oka T, Kida K, Fukuchi Y. Importance of diffuse aspiration bronchiolitis caused by chronic occult aspiration in the elderly. *Chest.* 1996;110(5):1289-93. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.110.5.1289>
- Barnes TW, Vassallo R, Tazelaar HD, Hartman TE, Ryu JH. Diffuse bronchiolar disease due to chronic occult aspiration. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(2):172-6. <http://dx.doi.org/10.4065/81.2.172>
- Matsuse T, Teramoto S, Matsui H, Ouchi Y, Fukuchi Y. Widespread occurrence of diffuse aspiration bronchiolitis in patients with dysphagia, irrespective of age. *Chest.* 1998;114(1):350-1. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.114.1.350-a>
- Teramoto S, Yamamoto H, Yamaguchi Y, Tmoita T, Ouchi Y. Diffuse aspiration bronchiolitis due to achalasia. *Chest.* 2004;125(1):349-50. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.125.1.349>
- Friedlander AL, Fessler MB. A 70-year-old man with migratory pulmonary infiltrates. *Chest.* 2006;130(4):1269-74. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.130.4.1269>
- Tseng JC, Hwang CC, Shieh WB. A 62-year-old woman with chronic cough and bronchospasm. *Chest.* 2010;137(1):228-31. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.09-0962>
- Falsetti P, Acciai C, Palilla R, Bosi M, Carpinteri F, Zingarelli A, et al. Oropharyngeal dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and clinical predictors in patients admitted to a neurorehabilitation unit. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2009;18(5):329-35. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2009.01.009>
- Taylor JK, Fleming GB, Singanayagam A, Hill AT, Chalmers JD. Risk factors for aspiration in community-acquired pneumonia: analysis of a hospitalized UK cohort. *Am J Med.* 2013;126(11):995-1001. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.07.012>
- Reder NP, Davis CS, Kovacs EJ, Fisichella PM. The diagnostic value of gastroesophageal reflux disease (GERD) symptoms and detection of pepsin and bile acids in bronchoalveolar lavage fluid and exhaled breath condensate for identifying lung transplantation patients with GERD-induced aspiration. *Surg Endosc.* 2014;28(6):1794-800. <http://dx.doi.org/10.1007/s00464-013-3388-3>
- Davis CS, Mendez BM, Flint DV, Pelletiere K, Lowery E, Ramirez L, et al. Pepsin concentrations are elevated in the bronchoalveolar lavage fluid of patients with idiopathic pulmonary fibrosis after lung transplantation. *J Surg Res.* 2013;185(2):e101-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2013.06.011>
- Abbassi-Ghadri N, Kumar S, Cheung B, McDermott A, Knaggs A, Zacharakis E, et al. Anti-reflux surgery for lung transplant recipients in the presence of impedance-detected duodenogastroesophageal reflux and bronchiolitis obliterans syndrome: A study of efficacy and safety. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32(6):588-95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2013.02.009>
- Lee JS, Collard HR, Anstrom KJ, Martinez FJ, Noth I, Roberts RS, et al. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2013;1(5):369-76. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70105-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70105-X)
- Christ A, Arranto CA, Schindler C, Klima T, Hunziker PR, Siegmund M, et al. Incidence, risk factors, and outcome of aspiration pneumonitis in ICU overdose patients. *Intensive Care Med.* 2006;32(9):1423-7. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-006-0277-4>
- Ibsister GK, Downes F, Sibbitt D, Dawson AH, Whyte IM. Aspiration pneumonitis in an overdose population: frequency, predictors, and outcomes. *Crit Care Med.* 2004;32(1):88-93. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000104207.42729.E4>
- Mukhopadhyay S, Katzenstein AL. Pulmonary disease due to aspiration of food and other particulate matter: a clinicopathologic study of 59 cases diagnosed on biopsy or resection specimens. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(5):752-9. <http://dx.doi.org/10.1097/01.pas.0000213418.08009.f9>
- Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician.* 2008;11(2 Suppl):S105-20.
- Shimada M, Teramoto S, Matsui H, Tamura A, Akagawa S, Ohta K, et al. Nine pulmonary aspiration syndrome cases of atypical clinical presentation, in which the final diagnosis was obtained by histological examinations. *Respir Investig.* 2014;52(1):14-20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resinv.2013.05.004>
- Prather AD, Smith TR, Poletto DM, Tavora F, Chung JH, Nallamshetty L, et al. Aspiration-related lung diseases. *J Thorac Imaging.* 2014;29(5):304-9. <http://dx.doi.org/10.1097/RTI.0000000000000092>
- Gurski RR, da Rosa AR, do Valle E, de Borba MA, Valiati AA. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *J Bras Pneumol.* 2006;32(2):150-60. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132006000200011>
- Komiya K, Ishii H, Umeki K, Kawamura T, Okada F, Okabe E, et al. Computed tomography findings of aspiration pneumonia in 53 patients. *Geriatr Gerontol Int.* 2013;13(3):580-5. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1447-0594.2012.00940.x>

Sobre os autores

Xiaowen Hu

Médico Assistente. Seção de Medicina Respiratória, Hospital Provincial de Anhui, Universidade Médica de Anhui, Hefei, China.

Eunhee Suh Yi

Professora de Medicina Laboratorial e Patologia. Faculdade de Medicina da Clínica Mayo, Rochester (MN) EUA.

Jay Hoon Ryu

Professor de Medicina. Faculdade de Medicina da Clínica Mayo, Rochester (MN) EUA.