

Ciclofosfamida como Tratamento Alternativo da Sarcoidose

Cláudia Henrique da Costa (1); Mara Negreiros (2);
Júlia Fernandes Souza (3); José Luiz Dias Tavares (4);
José Manoel Jansen (5).

RESUMO

Introdução: Sabe-se que a sarcoidose é uma doença imunológica que geralmente responde a corticosteróides. No entanto, admite-se que alguns pacientes apresentam doença que não responde ao uso de doses aceitáveis de corticóide ou que necessitam de doses altas por longo tempo facilitando a ocorrência de complicações que obriguem à sua suspensão. A ciclofosfamida (CFM) é uma droga imunossupressora que tem sido usada cada vez com maior frequência na terapia de diversas doenças auto-imunes. **Objetivo:** avaliar o lavado broncoalveolar (LBA) de pacientes com sarcoidose tratados com ciclofosfamida. **Casuística:** cinco pacientes com sarcoidose foram tratados com 6 pulsos mensais de ciclofosfamida (12mg/kg). LBA foi realizado antes e após a terapêutica. **Resultados:** houve melhora da dispnéia em todos os pacientes. Todos tiveram diminuição do percentual de neutrófilos, embora alguns de forma muito discreta e acompanhada de aumento do percentual de linfócitos. Não observamos efeitos colaterais nesses pacientes. **Conclusões:** a CFM pode ser utilizada de forma segura nos pacientes com sarcoidose. Observamos melhora clínica em todos os pacientes e normalização do LBA em 2 deles, que permaneceram assintomáticos mesmo após mais de 2 anos de acompanhamento.

ABSTRACT

Background: we know that sarcoidosis is an immunologically mediated disease that frequently responds to corticosteroids. Although, it is accepted that some patients present disorder refractory to corticosteroids, or that need high doses of them and for a long period of time, which would increase the risk of complications. Cyclophosphamide is a potent immunosuppressive agent that has been used increasingly for therapy for diverse autoimmune disorders. **Study objective:** to evaluate the bronchoalveolar lavage (BAL) in patients with sarcoidosis being treated with cyclophosphamide. **Patients:** five patients with sarcoidosis had received 6 pulses of cyclophosphamide (12mg/kg). BAL was made before and after the pulses. **Results:** all patients referred to an improvement of dyspnea. We observed that all of them had a reduction in the neutrophils count, although some the fall was very small and with an increase in the lymphocytes count. We didn't see complications associated with cyclophosphamide's use in these patients. **Conclusions:** cyclophosphamide can be used in patients with sarcoidosis. There were clinical improvements in all 5 patients treated, and two of them were still free of symptoms, for almost, more than two years.

Palavras-chaves: ciclofosfamida, lavado broncoalveolar, sarcoidose.

Key-words: cyclophosphamide, bronchoalveolar lavage, sarcoidosis.

Pulmão-RJ 1998; 7(1): 35-40

(1) Professora Assistente da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Ciências Médicas da UERJ.

(2) Médica da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

(3) Médica Patologista da Disciplina de Patologia Geral da Faculdade de Ciências Médicas da UERJ.

(4) Professor Adjunto da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Ciências Médicas da UERJ, Pós-doutorado em Respiratory Medicine, University of London.

(5) Professor Titular da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Ciências Médicas da UERJ, Membro da Academia Nacional de Medicina.

Endereço para correspondência: Cláudia H. da Costa - Rua Mário Pederneras, 10/121 - Humaitá - Rio de Janeiro -RJ. 22.261-030.

Artigo recebido para publicação no dia 10/01/1998 e aceito no dia 14/02/1998, após revisão.

INTRODUÇÃO

Dentre os conceitos atuais da imunologia das doenças intersticiais difusas, sabe-se que a alveolite causada pela agressão inicial ao tecido pulmonar tem papel de destaque na evolução da patologia e no prognóstico do paciente (1,2,3). Esta manifestação precoce se expressa através do aumento do número e da ativação das células, e se associa às alterações da matriz protéica extracelular, ou seja, ao tecido colágeno (4). Dessa forma, observamos que existe uma fase inicial predominantemente inflamatória quando existe incremento de células desta natureza no pulmão. Posteriormente, constata-se o surgimento de uma outra etapa mais terminal da doença quando ocorre desarranjo das estruturas alveolares com desorganização da membrana basal. Este fenômeno inflamação x fibrose, no entanto, na prática, ocorre de forma quase simultânea nos pacientes com pneumopatia intersticial difusa (PID), havendo predomínio de um ou outro pólo. Assim, o comum é observarmos a ocorrência de alveolite e desorganização estrutural às custas de fibrose pulmonar em quase todos os pacientes com PID, sendo que em fases mais precoces da doença costuma prevalecer o aspecto inflamatório e, já em fases mais tardias, o perfil de fibrose se torna preponderante (5).

De fundamental importância a ser destacada quanto a esta evolução descrita refere-se ao fato de que o processo inflamatório é potencialmente reversível pela ação da terapêutica ou, até mesmo, de forma espontânea. No entanto, após a ocorrência de fibrose pulmonar, o desarranjo estrutural pulmonar observado não pode ser revertido. Assim, os recursos terapêuticos disponíveis atualmente, que atuam nos mecanismos inflamatórios, devem ser utilizados em fases precoces, quando ainda podemos obter algum resultado clínico satisfatório.

O estudo da alveolite teve um grande impacto a partir da década de 70 após a popularização do broncofibroscópio, desenvolvido por Ideka no final da década de 60, e da descrição do lavado broncoalveolar (LBA) por Reynolds e Newball em 1974 (6,7). Através de estudos do LBA em pacientes com PID, podemos observar diferentes tipos de alveolite, sendo que dois deles merecem destaque: a alveolite neutrofílica e a linfocítica (8). A primeira apresenta aumento do número total absoluto e percentual de macrófagos e neutrófilos alveolares. Sabe-se que os neutrófilos normalmente estão presentes em percentuais abaixo de 1% nas estruturas

alveolares. Neste tipo de alveolite, tais células são persistentemente atraídas para esses locais por mecanismos não totalmente elucidados. Admite-se, no entanto, que algumas citocinas estejam implicadas nesse processo. Dentre elas, cabe destacar a interleucina-1 (IL-1) e o fator de necrose tumoral - alfa (TNF α) (9,10). No pulmão, os neutrófilos têm a capacidade de liberar mediadores inflamatórios como agentes oxidantes e proteases específicas para o tecido conjuntivo, o que agride as células parenquimatosas e altera a matriz extracelular (11,12). A fibrose pulmonar idiopática criptogênica é um exemplo típico de PID na qual ocorre este tipo de alveolite que pode, também, ser identificada em outras doenças intersticiais como as associadas as colagenases, granuloma eosinofílico, asbestose e outras pneumoconioses.

Quanto à alveolite linfocitária, caracteriza-se por aumento dos números absoluto e percentual de macrófagos e linfócitos. Apesar de observarmos que indivíduos normais apresentam percentuais de cerca de 5 a 7% de linfócitos, geralmente se considera a existência de alveolite linfocitária apenas quando existe incremento acima de aproximadamente 15% da contagem celular diferencial do material recolhido no LBA. Estas células, em pessoas normais, são subdivididas em duas populações: T e B. A primeira contabiliza 60 a 80%, e a outra, 5 a 10 % do total da população linfocitária. As células não marcadas recebem a denominação de "nulas" (11,13).

Os linfócitos ativados liberam citocinas como interferon-gama (IF-gama) e interleucina-2 (IL-2). O IF-gama irá, por sua vez, estimular a produção de IL-1 pelos macrófagos alveolares, célula determinante da proliferação linfocitária. Cria-se, dessa forma, um ciclo vicioso centrado nos processos inflamatórios com intensa participação celular e ininterrupto, *a priori*. Se lembrarmos que uma das funções dos linfócitos é a ativação de fibroblastos no pulmão, fica patente a relevância do bloqueio deste ciclo inflamatório (9,10,14).

Corticoterapia

Sabendo-se o papel destas drogas no processo inflamatório, percebe-se a importância deste tratamento. Dentre suas funções mais importantes podemos citar que os corticóides determinam diminuição da quimiotaxia de neutrófilos e linfócitos para as estruturas alveolares, inibição da liberação de proteases neutrofílicas e a expansão clonal de linfócitos,

além de atuarem na diminuição da atividade de macrófagos (15,16).

Apesar dos efeitos antiinflamatórios comprovados, ainda é controversa sua eficácia no tratamento das PID, principalmente, daqueles pacientes com maior tempo evolutivo de doença. Além disso, a corticoterapia deve ser mantida por tempo prolongado, possibilitando a ocorrência de efeitos colaterais adversos. Os mais freqüentes são o ganho ponderal, hiperglicemia, retenção líquida, osteoporose, hipertensão arterial, catarata, glaucoma e hirsutismo (15).

Desde a década passada, o uso de imunossupressores tem se tornado mais freqüente. Suas indicações incluem falência de resposta ao uso de corticóides ou a necessidade de doses muito altas dessas drogas, além da ocorrência de efeitos colaterais que muitas vezes nos obrigam a sua suspensão.

Dentre as drogas imunossupressoras mais utilizadas em pacientes com PID, a ciclofosfamida (CFM) tem se afirmado como escolha cada vez mais freqüente, já tendo sido utilizada em portadores de lupus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide, esclerose sistêmica progressiva, dermatopolimiosite, glomerulonefrites, síndrome de Behçet e várias vasculites, incluindo granulomatose de Wegener (17,18,19,20). No entanto, poucos estudos têm sido feitos na tentativa de padronizar o seu uso. O efeito imunossupressor da CFM tem sido atribuído à sua atuação no DNA das células inflamatórias, além de apresentar efeito supressor na medula óssea (21).

A CFM pode ser administrada por via oral ou intravenosa, sendo que existem diferenças quanto à sua ação dependendo da forma de utilização escolhida. Dessa forma, observamos que a primeira via, que geralmente é a preferida nos pacientes com granulomatose de Wegener, resulta em dose cumulativa maior do que quando optamos pela administração de pulsos mensais venosos. No tratamento da granulomatose de Wegener costuma-se utilizar dose de 2 mg/kg/dia (18,21). A CFM em pulso pode ser utilizada na dose de 10 a 15 mg/kg/mês. No nosso serviço, utilizamos protocolo com administração de 6 pulsos mensais de 12mg/kg seguidos de pulsos na mesma dose com intervalos de três meses entre eles, durante um ano. A administração na forma de pulsos venosos tem sido preferida em relação à administração oral nos pacientes com lupus eritematoso sistêmico, principalmente no tratamento da nefrite, hemorragia alveolar e doença intersticial. No entanto, em outras doenças, como é o caso da sarcoidose, nas quais o uso da CFM ainda não está

bem esclarecido, não sabemos qual a via de administração a ser escolhida. Nesses casos, a tendência geral é optar pela administração venosa devido à menor toxicidade observada, em relação ao uso oral.

Dentre os efeitos tóxicos mais comuns da droga, a supressão da medula óssea destaca-se pela sua importância e freqüência. Essa depressão é máxima cerca de duas semanas após sua administração na forma de pulso. Assim, a queda de linfócitos é máxima entre o 7º e 10º dia, e a de neutrófilos, uns três dias após (21,22). Por essa razão, recomenda-se a realização de hemograma nessa época, devendo-se reduzir a dose administrada quando observamos contagem de leucócitos totais inferior a 2.000/mm³ ou de plaquetas abaixo de 100.000/mm³. O uso crônico de CFM pode causar linfopenia progressiva, com redução principalmente às custas de CD4. O uso de CFM está associado a aumento de ocorrência de complicações infecciosas, especialmente as bacterianas. Existe relato, também, da ocorrência de herpes zoster e de pneumonia por *Pneumocystis carinii*, principalmente quando associado ao uso de corticóides (21,22).

Quanto à toxicidade gastrointestinal, observa-se a ocorrência de náusea e vômitos em cerca de ¼ dos pacientes que utilizam pulsoterapia com CFM. De forma interessante, sua utilização oral provoca esses sintomas em freqüência menor. Geralmente, a utilização de antieméticos consegue controlar o quadro, não sendo necessária a suspensão da medicação. A hidratação intensa também pode ter bom efeito nesse sentido. Em alguns casos, dexametasona (20 mg) pode ser utilizada com bons resultados (21,22).

Sabe-se que a metabolização hepática da CFM é feita a nível microsomal pela citocromo P 450. Elevações de transaminases costumam ser solucionadas rapidamente após suspensão da droga e hepatite causada pelo seu uso é extremamente rara, tendo poucos casos descritos na literatura (21).

Com relação à cistite hemorrágica, dados de literatura referem sua ocorrência em 5 a 34% dos pacientes e a associam ao maior risco de desenvolvimento de carcinoma de bexiga. Sabe-se que hematúria macroscópica é rara nesses pacientes. Dessa forma, é de fundamental importância a monitoração do paciente através da realização de EAS seriados. A presença de hematúria microscópica obriga à interrupção da droga e ao abandono do tratamento mesmo após resolução da cistite.

A ocorrência de carcinoma de células transicionais está descrito em 2 a 15% dos pacientes que receberam CFM por período superior a 1 ano. O relato de hematúria é freqüente entre esses pacientes. Relatos de literatura referem que o risco de câncer de bexiga está diretamente relacionado à dose cumulativa da CFM e à duração do tratamento. Alguns trabalhos mostram que sua utilização na forma de pulso é menos agressiva ao epitélio vesical que quando utilizada na forma oral. O uso de agentes protetores do trato urinário, como o MESNA (2-mercaptoetano sulfato de sódio), que neutralizam metabólitos da CFM são utilizados por alguns autores, mas não por todos, á que seus efeitos ainda são controversos (18,19,21,22).

Vale a pena ainda citar a possibilidade da CFM causar pneumonite intersticial. No entanto, esta entidade é extremamente rara, sendo vista apenas com alguma freqüência entre os pacientes que fazem uso de poliquimioterapia ou tratamento radioterápico coadjuvante. Outros efeitos adversos pouco vistos são alopecia, azospermia e falência ovariana, esta última com papel no desenvolvimento de neoplasia mamária e menopausa precoce, além da possibilidade de efeito teratogênico (21).

Apesar de todos esses efeitos tóxicos descritos, sabemos que os mais freqüentes na prática - intolerância gastrintestinal, favorecimento de infecções e cistite hemorrágica - podem ser solucionados com relativa facilidade ou controlados através da monitoração com hemogramas e EAS seriados.

Em alguns pacientes com PID de diversas causas foram relatados vários casos com bons resultados após administração de CFM. No entanto, poucos trabalhos existem em relação à sarcoidose. Sabe-se que a droga de escolha para seu tratamento é a prednisona que deve ser mantida por longo período de tempo. Dessa forma, durante o tratamento muitos efeitos colaterais podem aparecer, o que é comum entre os pacientes mais idosos nos quais doenças de base como diabetes e hipertensão arterial podem ser precipitadas ou agravadas. A necessidade de interrupção da terapêutica com corticóide ou a falência do tratamento, fato que ocorre em uma minoria dos pacientes, abrem a discussão de qual droga alternativa utilizar.

Objetivo

Avaliar a eficácia da CFM no tratamento de pacientes com sarcoidose que não evoluíram de forma satisfatória após utilização de prednisona.

Protocolo

Os pacientes com sarcoidose acompanhados no ambulatório de doenças intersticiais que não obtinham melhora clínica esperada com uso de prednisona (1mg/kg), ou aqueles que necessitavam de redução da sua dosagem devido à seus efeitos colaterais, foram incluídos neste protocolo. As mulheres em idade fértil não foram aceitas. Os pacientes receberam 6 pulsos mensais de ciclofosfamida (12 mg/kg) e mantiveram o uso de prednisona em dose reduzida (0,25 mg/kg). Antes da administração da droga era infundido soro fisiológico (500mL) com o intuito de se garantir a hidratação dos pacientes. Todos eram orientados a ingerir a maior quantidade possível de líquidos. Mensalmente, antes da administração da CFM, era feita avaliação clínica e análise dos exames laboratoriais (hemograma e EAS) solicitados anteriormente. Dos 16 pacientes que iniciaram este esquema, apenas 5 receberam todas as aplicações nas datas corretas, além de terem se submetido à broncoscopia com LBA antes e após a terapia (Quadro1). Os demais pacientes não cumpriram o protocolo por: a) abandono do tratamento - 1 paciente; b) não comparecimento ao serviço nas datas aprazadas - 3 pacientes; c) ocorrência de infecções brônquicas na época da administração da CFM - 4 pacientes; d) erisipela em um paciente com diabetes mellitus; e) não realização do LBA após o término da pulsoterapia (não aceitação por parte do paciente ou pela ocorrência de infecção brônquica) - 2 pacientes. Dos 6 pacientes afastados do protocolo devidos às causas infecciosas, apenas o paciente diabético, que apresentou quadro mais grave de infecção deixou de receber a CFM. Os demais voltaram a receber pulsos venosos da droga, mas o fizeram de forma irregular nem sempre completando as 6 administrações.

Os exames broncoscópicos eram realizados até um mês antes de iniciar a pulsoterapia e, no fim, até um mês após a última aplicação. O LBA era realizado com administração de 6 alíquotas de 20 mL de solução salina em brônquio segmentar, preferindo-se os segmentos da língula e lobo médio. O material recolhido era imediatamente processado através de citocentrifugação e corado com as soluções de May-Grünwald e Giemsa, para posteriormente ser lido por uma citopatologista.

Dos 5 pacientes, 4 eram do sexo masculino. A idade variou entre 36 e 74 anos (média = 52). Nenhum dos pacientes fumava na época deste estudo, sendo que um deles havia sido tabagista anteriormente e tinha interrompido o hábito há cerca de 10 anos.

Dentre estes pacientes, não observamos nenhum efeito colateral da CFM. Todos referiam melhora dos sintomas logo após os primeiros pulsos, sendo que um deles (pac. 5), que apresentava lesões cutâneas apesar do uso diário de 40 mg de prednisona, quando introduzido no protocolo apresentou dramática melhora, tendo desaparecido todas as lesões até o segundo mês de CFM.

Com relação ao LBA, observamos redução do percentual de neutrófilos em todos os casos, embora, em alguns, de forma muito discreta e associada ao incremento do percentual de linfócitos. Os três pacientes que se comportaram dessa forma, foram mantidos com doses que variaram entre 20 e 30 mg/dia de prednisona apesar de terem referido importante melhora clínica. Os três voltaram a apresentar dispnéia após 1 a 2 anos do término da CFM. No entanto, os dois pacientes nos quais houve a normalização do LBA, observamos que se mantiveram assintomáticos mesmo após mais de 2 anos de acompanhamento. Após havermos considerado a boa resposta terapêutica da CFM nesses pacientes a medicação foi mantida durante o ano seguinte em esquema trimestral e a prednisona foi mantida na dose de 25mg/kg durante esse período e, posteriormente, reduzida. Atualmente, após quase três anos, um deles faz uso de 10 mg e o outro de 15mg, ambos em regime de dias alternados, e com LBA com valores próximos do normal.

DISCUSSÃO

O tratamento das doenças crônicas geralmente esbarra na dificuldade de manter o paciente sob acompanhamento regular e fazendo uso de medi-

cações de forma correta. Também na sarcoidose observamos estas dificuldades as quais tornam o estudo das formas alternativas de tratamento ainda mais complicadas. Este empecilho foi o principal responsável pela retirada de tantos pacientes de nosso estudo. Embora o pequeno número de pacientes descritos, pudemos observar, em primeiro lugar, a pouca ocorrência de efeitos colaterais da droga, mostrando que o uso criterioso e monitorado da CFM, pode ser feito de forma segura. Em segundo lugar, observamos a melhora clínica dos pacientes. Todos apresentavam dispnéia antes do tratamento com CFM, que foi graduada conforme recomendação da ATS. Ao término da pulsoterapia, todos referiam melhora desta queixa, sendo que dois pacientes (pac. 3 e 5) estavam assintomáticos. Outros dois pacientes (pac. 2 e 4) conseguiram retornar às suas atividades laborativas que anteriormente haviam interrompido por causa da dispnéia. A paciente 2 é uma senhora de 74 anos que referia ter voltado a realizar tarefas domésticas que havia anteriormente abandonado.

Quanto aos achados do LBA, observamos que mesmo de forma discreta, todos apresentaram redução do percentual de neutrófilos. Sabendo-se o efeito deletério da alveolite neutrofílica, essa redução deve ser valorizada, mesmo considerando que ela ocorreu em pequena quantidade. De forma interessante, os três pacientes que menos se beneficiaram desta terapêutica apresentaram incremento do percentual de linfócitos. Caracteristicamente, a alveolite da sarcoidose tem participação importante destas células e o fato de a CFM não ter conseguido barrar esse processo nos faz crer que, por essa razão, esses pacientes tenham evoluído de

Quadro 1. LBA realizados antes e após tratamento com CFM e durante o ano de 1997

	sexo	idade	LBA-pré CFM		LBA-pós CFM		LBA feito em 1997	
			L(%)	N(%)	L(%)	N(%)	L(%)	N(%)
pac.1	masc.	63	37	01	50	00	50	00
pac.2	fem.	74	25	08	28	07	NF	NF
pac.3	masc.	40	14	04	05	01	18	00
pac.4	masc.	48	26	03	33	02	30	03
pac.5	masc.	36	58	02	08	00	18	01

Obs: NF = não feito; L = linfócitos; N = neutrófilos

forma menos satisfatória quando comparados aos outros, que apresentaram normalização do LBA.

CONCLUSÕES

A CFM é uma droga que pode e deve ser utilizada no tratamento alternativo dos pacientes com sarcoidose. Embora nossa experiência ainda seja limitada, temos observado poucos efeitos colaterais associados ao seu uso e, quando ocorre, geralmente são facilmente resolvidos. Alguns pacientes apresentam melhora extremamente importante, justificando, dessa forma, a manutenção e o aperfeiçoamento deste protocolo de estudo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Crystal RC, Bittman PB, Rennard SI, et al. Interstitial lung 1. diseases of unknown cause. Disorders characterized by chronic inflammation of the lower respiratory tract (first of two parts.) *N Engl J Med* 1984;310:154-166.
- 2-Kondoh Y, Taniguchi H, Kawabata Y, et al. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. Analysis of clinical and pathologic findings in three cases. *Chest* 1993;103:1808-1812.
- 3-Hunninghake G, Kawanami O, Ferrans V, et al. Characterization of inflammatory and immune effector cells on the lung parenchyma of patients with interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1981;123:407-412.
- 4-Burkhard A. Alveolitis and collapse in the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:513-524.
- 5-Hunninghake G, Gadek J, Kawanami O, et al. Comparison of the alveolitis of sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis *Chest* 1979; 75 (Sup): 266-267.
- 6-Reynolds H. Staging and follow-up of disease activity. In: Schwarz MI, King TE. *Interstitial Lung Disease*. Philadelphia: Decker, 1988: 15-26.
- 7-Nagai S, Izumi T. Bronchoalveolar lavage. In: Sharma O. *Clinics In Chest Medicine. Sarcoidosis*. Philadelphia: Saunders, 1997; 18 (4):787-797.
- 8-Drent M, Mulder PG, Wagenaar SS, et al. Differences in BAL fluid variables in interstitial lung diseases evaluated by discriminant analysis. *Eur Respir J* 1993;6:803-810.
- 9-Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. *Cellular and molecular immunology*. 1ed. Philadelphia: Saunders, 1991.
- 10-Lydyard P, Grossi C. Células envolvidas na resposta imune. In: Roitt I, Brostoff J, Male D. *Imunologia*. 2ª ed, São Paulo, 1992; 2 (1): 2-18.
- 11-Broid DH. Inflammatory cells structure and function. In: Stites DP, Terr AI. *Basic And Clinical Immunology*. 7 ed. New Jersey: Appleton & Lange, 1991:141-153.
- 12-Sibille Y, Reynolds HY. Macrophages and polymorphonuclear neutrophils in lung defense and injury. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:471-501.
- 13-Berman JS, Beer DJ, Theodore AC, et al. Lymphocyte recruitment to the lung. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:238-257.
- 14-Feldman M, Male D. Cooperação celular na resposta imune. In: Roitt I, Brostoff J, Male D. *Imunologia*. 2a.ed, São Paulo, 1992; 8 (1): 8-12.
- 15-Harkleroad LE, Young RL, Savage PJ. Pulmonary sarcoidosis: long-term follow-up of the effects of steroids therapy. *Chest* 1982;82:84-87.
- 16-Boumpas DT, Chrousos GP, Wilder RL, et al. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. *Ann Intern Med* 1993;119:1198-1208.
- 17-Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener's granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116:488-498.
- 18-Baughman RP, Lower EE. Use of intermittent, intravenous cyclophosphamide for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1994;102:1090-1094.
- 19-Hunninghake G, Kalica K. Approaches to the treatment of pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 915-918.
- 20-Demeter SL. Myocardial sarcoidosis unresponsive to steroids. Treatment with cyclophosphamide. *Chest* 1988;94:202-203.
- 21-LYNCH, J P, McCUNE, W.J. Immunosuppressive and cytotoxic pharmacotherapy for pulmonary disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:395-420.
- 22-BAUGHMAN, RP & LOWER, EE. Steroid-sparing alternative treatment for sarcoidosis. In: SHARMA O. *Clinics. In Chest Medicine - Sarcoidosis*. Philadelphia: W.B. Saunders 1997;18(4):853-864.