

# Fibrose Pulmonar Idiopática:

## *Considerações Diagnósticas e Terapêuticas*

Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnostic and Therapeutic Therapy

*José Antônio Baddini Martinez (\*)*

A fibrose pulmonar idiopática (FPI), também conhecida como alveolite fibrosante criptogenética, é uma moléstia caracterizada por intensa inflamação das paredes alveolares, acompanhada por fibrose progressiva dos espaços intersticiais, levando a remodelação e distorção da arquitetura pulmonar irreversíveis (1,2). Como consequência, instala-se um quadro funcional restritivo com alterações graves das trocas gasosas e insuficiência respiratória progressiva. Apesar dos inúmeros progressos atingidos pela medicina atual em diversos campos, o prognóstico dos pacientes portadores de FPI continua, via de regra, sombrio (3,4).

Ao contrário do que seu nome possa sugerir, FPI é uma entidade clínica bem estabelecida, com características clínicas, histológicas, funcionais e história natural próprias. Contudo, para que o seu diagnóstico seja feito, outras causas de doença intersticial difusa devem ser excluídas, tais como pneumonite de hipersensibilidade ou toxicidade pulmonar por drogas.

### **Epidemiologia**

A real incidência de casos de FPI é desconhecida (5). Estimava-se que nos EUA a sua prevalência seria entre 3 e 6 casos por 100.000 habitantes. Um trabalho recente feito no Novo México encontrou taxas de prevalência entre 27 e 29 casos por 100.000 habitantes (6). No momento, não sabemos ao certo se o último achado represente um real aumento da incidência da moléstia ou seja ape-

nas reflexo de um maior reconhecimento da doença pelos clínicos. A FPI pode aparecer em qualquer idade, muito embora sua apresentação seja bem mais comum entre a quinta e sétima décadas de vida. Vários estudos têm demonstrado uma ligeira predominância da doença em indivíduos do sexo masculino. São bem reconhecidos ainda casos de FPI com incidência familiar (7).

### **Patogênese**

A etiologia precisa da FPI é desconhecida. Admite-se, entretanto, que seja um processo inflamatório imunologicamente mediado. Uma hipótese atraente seria a de que o distúrbio se instalaria em pacientes geneticamente predispostos, secundariamente à inalação de algum agente aéreo ambiental. A favor dessa hipótese, estudos epidemiológicos sugerem que a FPI seja mais prevalente em indivíduos fumantes, expostos a poeiras, metais, produtos químicos, ambientes urbanos poluídos ou ao ambiente agrícola (5,6,8).

Outra hipótese tenta associar o desenvolvimento da doença a possíveis agentes infecciosos, em especial de natureza viral. Assim, por exemplo, há sugestões de que o vírus da hepatite C e o citomegalovírus possam estar envolvidos na gênese da doença (9). Seja qual for o insulto inicial, instala-se nos pulmões uma reação inflamatória intensa e danosa ao parênquima pulmonar.

Várias linhas de evidência apontam para o envolvimento do sistema imune no desenvolvimento da FPI. Elevações de numerosos fatores imunológi-

\* Professor-Doutor da Divisão de Pneumologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

**Endereço para correspondência:** Departamento de Clínica Médica do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto. Av. Bandeirantes, 3.900 - CEP: 14048-900 - Ribeirão Preto - São Paulo. Tel: (016) 602-2706 - Fax: (016) 633-6695. - E-mail: jabmarti@fmrp.usp.br

cos não específicos são encontrados no soro de aproximadamente um terço dos pacientes, tais como crioglobulinas, fator reumatóide, anticorpos antinucleares e imunocomplexos circulantes (11). Estudos clínicos utilizando a técnica do lavado broncoalveolar (LBA) também apontam elementos celulares tais como macrófagos e linfócitos T e B, como ativos participantes na gênese do processo (12,13).

Os macrófagos alveolares parecem desempenhar um papel importante nos estágios iniciais da doença ao liberar inúmeros mediadores, não só com o potencial de provocar lesão tecidual, bem como de recrutar outros tipos celulares para o palco da inflamação (13). O acúmulo de neutrófilos e de macrófagos pode levar a uma maior liberação de radicais oxidantes que contribuem para a destruição do parênquima pulmonar. Linfócitos T liberam citocinas diversas que amplificam a resposta imune e também contribuem para a atração de fibroblastos, com resultante deposição de matriz extracelular e colágeno. Recentemente tem sido demonstrado que as células epiteliais e endoteliais pulmonares também possuem expressiva função metabólica e, portanto, interagem ativamente com as demais células ao longo do processo.

O número de mediadores inflamatórios reconhecidos como envolvidos na gênese da fibrose pulmonar cresce dia-a-dia, e a maneira como eles interagem entre si é ainda grandemente desconhecida. Querer implicar um único fator como sendo o mais importante num processo tão complexo seria uma ingenuidade e uma super-simplificação. De qualquer modo, são atribuídos a substâncias como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), fator de transformação do crescimento beta (TGF- $\beta$ ), interleucina-8, fator de crescimento fibroblástico (FGF), fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF) e fator de crescimento dos hepatócitos (HGF), papéis chave no desenvolvimento da doença (14).

### Alterações Anatomopatológicas

O substrato anatomopatológico dos casos de FPI corresponde, na grande maioria das vezes, a chamada pneumonia intersticial usual (do inglês UIP) (3,4). Tal padrão anatomopatológico caracteriza-se pelo acometimento preferencial dos lobos inferiores e por uma distribuição predominantemente subpleural (15). Microscopicamente observa-se lesões de distribuição heterogênea, evidenciando uma associação de infiltrados celulares fibróticos e áreas císticas em regiões muito próximas, significando

processo inflamatório em diferentes fases de atividade. Esse aspecto é denominado na literatura inglesa de "patchy disease", e sugere que os pulmões de pacientes com UIP estejam recebendo diversas agressões ao longo do tempo. Os infiltrados inflamatórios comprometem as paredes alveolares levando a espessamento septal devido ao acúmulo de linfócitos, monócitos e plasmócitos. Raros neutrófilos e eosinófilos também podem ser encontrados. Nas áreas fibróticas predominam os fibroblastos com deposição de matriz extracelular e colágeno. A medida que a desorganização estrutural se acentua, há colapso das paredes alveolares com formação de áreas císticas de paredes espessas e revestidas por epitélio bronquiolar metaplásico, caracterizando o "pulmão em favo de mel" (do inglês *honeycombing lung*). Este último aspecto, quando muito proeminente, caracteriza o chamado pulmão em estágio final (*end stage lung*) (15).

Outro padrão anatomopatológico que pode aparecer em pacientes com FPI é a chamada pneumonia intersticial descamativa (do inglês DIP). Esse distúrbio caracteriza-se pelo acúmulo difuso de agregados de macrófagos na luz dos alvéolos. Na DIP, os septos alveolares apresentam apenas alterações discretas, com acúmulo insipiente de células mononucleares, mas sem alterações importantes da estrutura tecidual (15). Ainda hoje existe uma polêmica quanto a adequada interpretação da DIP (16). Para muitos seria uma entidade anatomopatológica e clínica totalmente independente da FPI. Para outros, apenas um estágio muito inicial de lesão pulmonar que evoluiria mais tarde para UIP. De qualquer modo, a incidência de achados do tipo DIP em biópsias pulmonares tem caído muito nos últimos anos, sendo de fato hoje um achado incomum.

### Quadro Clínico

No nosso presente grau de conhecimento existe uma forte suspeita de que a moléstia tenha início muito tempo antes do surgimento dos primeiros sintomas, evoluindo assintomática durante anos. Dessa maneira, quando os sintomas surgem, os pacientes normalmente apresentam alterações radiográficas e anatomopatológicas acentuadas.

Pacientes com FPI costumam ter como queixa principal a dispnéia (3,4,17). Ela habitualmente é de início insidioso, surgindo aos pequenos esforços, mas nas fases avançadas da doença pode ser incapacitante, aparecendo mesmo em repouso. A tosse costuma ser seca, freqüentemente refratária aos agentes antitussígenos, tornando-se, às vezes, o sin-

toma mais incômodo para certos pacientes. Ao exame físico, baqueteamento digital pode ser encontrado em até 50% dos pacientes (17). À ausculta, estertores finos bilaterais acometendo as bases pulmonares são um achado presente em 80% dos casos. Tais estertores costumam ter um timbre especial seco, recebendo a denominação "em velcro". Nas fases avançadas pode ser observado taquipnéia, cianose e sinais de *cor pulmonale*. Muito embora a FPI não se acompanhe de envolvimento extrapulmonar, fraqueza, dores articulares e perda de peso podem estar presentes. A ocorrência de febre é rara e a sua presença sugere outro diagnóstico.

### Avaliação Laboratorial e Diagnóstico

Uma história clínica detalhada é parte essencial do diagnóstico diferencial de todos os processos intersticiais pulmonares e, em especial, em casos de FPI. O clínico deve excluir causas conhecidas de doença intersticial através da pesquisa de doenças sistêmicas associadas, tais como colagenoses, antecedentes ocupacionais, passatempos, etc. Após um criterioso exame físico, a investigação através de estudos subsidiários compreende:

**Radiografia de Tórax:** Uma radiografia de tórax típica de FPI mostra volumes pulmonares diminuídos com um infiltrado intersticial que é mais proeminente nas bases e nas regiões subpleurais dos pulmões (1,3,4). O infiltrado é predominantemente reticular, freqüentemente delimitando áreas areolares sugestivas de *honeycombing lung*. Nas fases mais avançadas, abaulamento do arco médio da imagem cardíaca e outros sinais de hipertensão pulmonar podem estar presentes. A presença de achados como efusões pleurais ou adenomegalias sugere outros diagnósticos. Admite-se que possam ser encontradas radiografias de tórax totalmente normais em até 10% dos casos de FPI (18).

**Tomografia Computadorizada de Tórax com Cortes de Alta Resolução (TCAR):** É um exame de extrema importância no diagnóstico diferencial das doenças infiltrativas difusas dos pulmões, sendo mais sensível e mais específico do que as radiografias simples de tórax para a detecção de FPI (19,20,21). Os achados tomográficos correlacionam-se parcialmente com as manifestações histopatológicas e, por isso, além de possibilitar uma boa avaliação da extensão da doença, tentativas têm sido feitas de utilizar a TCAR como um método para medida do grau de atividade inflamatória do processo (21). A FPI caracteriza-se à TCAR pela presença de opacidades reticulares, as

quais correspondem a áreas de fibrose irregular. As alterações mostram um predomínio de acometimento pelas regiões periféricas e subpleurais, mais acentuado nas zonas pulmonares basais e posteriores. Os achados de fibrose correspondem a espessamentos do interstício inter e intralobular, resultando em um padrão reticulado fino. As interfaces com vasos, brônquios e reflexões da pleura adquirem aspecto irregular. Em áreas de fibrose mais intensa os brônquios segmentares e subsegmentares tornam-se dilatados, caracterizando as bronquiectasias de tração. Entre 24 e 90% dos casos estão presentes, em número variável, cistos de parede espessa, caracterizando áreas de *honeycombing*. Tais cistos geralmente variam entre 2 e 20mm de diâmetro e são acompanhados por distorção grosseira da arquitetura pulmonar. Também podem estar associadas áreas de opacificação em vidro despolido ou vidro fosco. Esse padrão radiológico caracteriza-se por uma tênue opacificação dos espaços aéreos sem provocar o total velamento dos vasos sangüíneos adjacentes. Admite-se que o vidro despolido corresponda a alterações histológicas inflamatórias do tipo infiltrados celulares ou exsudação alveolar. Ele geralmente indica atividade do processo e doença potencialmente responsiva ao tratamento. Entretanto, esse padrão radiológico também pode ser evidenciado na presença de fibrose septal pouco intensa ou *honeycombing* com cistos muito pequenos, abaixo do poder de resolução da TCAR. Portanto, vidro despolido deve ser considerado como um processo ativo somente quando não estejam associados na mesma área outros achados de fibrose. Em pacientes fumantes, além das alterações típicas de FPI, podem ser observadas áreas de enfisema, às vezes formando grandes bolhas, principalmente nos ápices.

Os achados descritos correspondem a expressão radiológica da pneumonia intersticial usual. Portanto, aspectos semelhantes são encontrados em pacientes com doença intersticial secundária a colagenoses como, por exemplo, a artrite reumatóide. Outro diagnóstico diferencial importante a ser feito são os casos de pneumonite de hipersensibilidade crônica, os quais podem simular FPI. Nesta última condição, entretanto, existe uma tendência para os infiltrados serem mais proeminentes em ápices e também costumam estar presentes nódulos centrilobulares e áreas mais extensas de vidro despolido.

**Estudos Funcionais Respiratórios:** Os testes de função pulmonar são úteis para avaliar a extensão da

doença e servem como um parâmetro inicial para a avaliação da eficácia da terapêutica instituída. Os achados espirométricos característicos correspondem a padrões restritivos, com quedas de volumes e capacidades pulmonares, e preservação dos fluxos aéreos (1,3,4,22). Eventualmente, em casos muito avançados, fluxos aéreos excessivos podem ser observados. Em pacientes grandes fumantes, os volumes pulmonares costumam não estar tão comprometidos, provavelmente refletindo um componente de hiperinsuflação relacionado ao enfisema (23,24,25). A medida de difusão do monóxido de carbono (DLCO) é o teste de função pulmonar estática mais sensível e pode estar diminuída mesmo quando os volumes estão preservados (1,3,4). As suas alterações refletem os danos ao leito vascular e a perda da superfície alvéolo-capilar para trocas. A gravidade das alterações histológicas parecem se correlacionar melhor com o DLCO propriamente dito do que com o DLCO corrigido pela ventilação alveolar (DLCO/VA), muito embora esse aspecto ainda seja motivo de discussão (26,27).

Nos estádios iniciais da FPI a gasometria pode ser normal em repouso. Contudo, pacientes com FPI tipicamente mostram hipocapnia, alcalose respiratória, e hipoxemia com uma diferença alvéolo-capilar alargada (1,3,4). Em pacientes fumantes a hipoxemia costuma ser mais acentuada devido a presença de áreas de enfisema concomitante (23,24,25). Hipercapnia raramente é encontrada, geralmente significando fase terminal da doença. Classicamente, pacientes com FPI acentuam muito a sua hipoxemia durante a realização de exercícios, ou mesmo com a sua atividade cotidiana (27).

Os testes da capacidade de exercício em cicloergômetro ou esteira são um método mais sofisticado de avaliação funcional dos pacientes com FPI (1,3,4,22,27,28). As alterações observadas costumam ser: extrema limitação da tolerância ao exercício, baixo valor do consumo de oxigênio atingido, alargamento da diferença alvéolo-capilar, alcalose respiratória, aumento do espaço morto, aumento da ventilação minuto em relação ao nível de consumo de oxigênio e baixo pulso de oxigênio. Admite-se que as alterações das trocas gasosas durante o exercício sejam o parâmetro funcional mais sensível para a detecção da FPI (29). De fato, medidas seriadas das trocas gasosas com o exercício seriam um dos mais sensíveis parâmetros para acompanhar a evolução da doença. Entretanto, por requerer equipamentos de alto custo, pessoal especialmente treinado e familiarizado com os procedimentos, e ainda ser de

aplicabilidade limitada em idosos e em pacientes intensamente debilitados, é um método pouco usado na rotina diária. Admite-se que testes de exercício menos sofisticados, tais como a medida da saturação arterial de oxigênio após o teste da caminhada dos seis minutos, possam se mostrar úteis no acompanhamento de alguns pacientes.

**Broncoscopia com Lavado Broncoalveolar e Biópsias Transbrônquicas:** A realização de broncoscopia para a obtenção do lavado broncoalveolar (LBA) e biópsias transbrônquicas costuma fazer parte da avaliação de qualquer processo infiltrativo difuso pulmonar. Entretanto, a sua real utilidade em casos de FPI ainda é motivo de discussão. O método do LBA tem sido extremamente útil para elucidar os mecanismos inflamatórios e imunes envolvidos com a gênese da doença. A obtenção de material representativo dos espaços aéreos distais permitiu identificar tipos celulares e incontáveis mediadores relacionados com o desenvolvimento do processo (12,13,14). Inúmeros estudos também têm tentado correlacionar os dados do LBA com os achados histológicos, clínicos e o prognóstico dos pacientes (30,31,32,33). Assim, elevações nas contagens de neutrófilos e/ou eosinófilos são encontradas em até 90% dos casos de FPI. Os pacientes com eosinófilos elevados parecem ter doença histologicamente mais avançada e um curso clínico pior. Linfocitose é encontrada em menos de 15% dos LBA de pacientes e tem sido relacionada a lesões histológicas mais celulares nas biópsias, associando-se, portanto, a maiores chances de resposta ao tratamento. Apesar do seu inegável valor como método de pesquisa, o LBA tem utilidade clínica limitada no manuseio da FPI. É nossa opinião que as decisões relativas a terapia de tais pacientes podem ser tomadas baseando-se apenas em

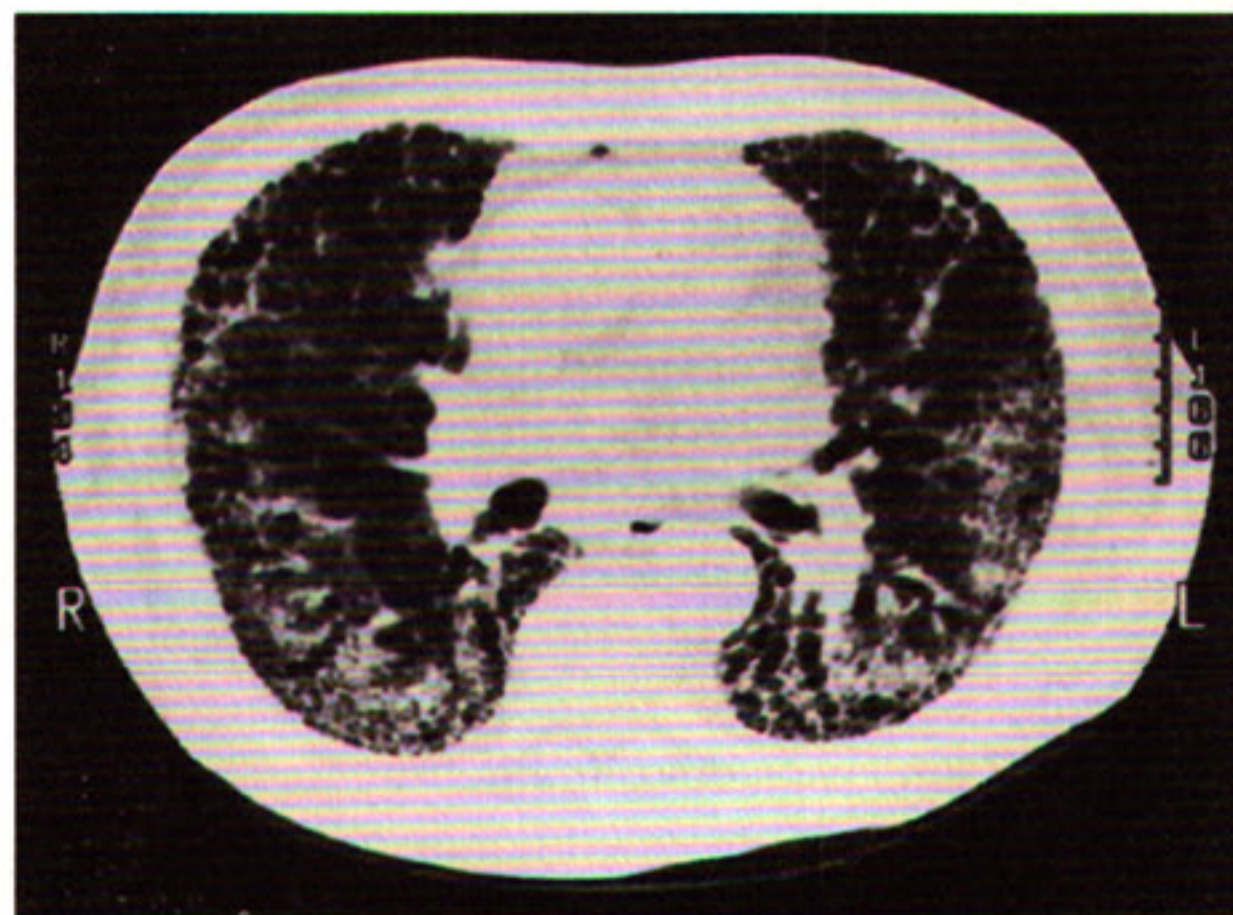


Fig. 1 - Aspecto tomográfico típico de um paciente com FPI.

dados clínicos, tomográficos e funcionais respiratórios. A coleta seriada de LBAs ao longo do tratamento não se justifica como uma medida de rotina. Um número expressivo de autores é da opinião que, dentro do contexto da FPI, o LBA ainda deve ser considerado como uma arma de investigação experimental.

As biópsias transbrônquicas habitualmente são de pouca utilidade para a confirmação diagnóstica de FPI. Sendo uma moléstia que acomete mais as regiões subpleurais, suas lesões são normalmente inacessíveis a tentativas de obtenção de fragmentos por pinças endoscópicas. Elas podem ser úteis quando a suspeita principal são processos de distribuição peribronquiolar, como, por exemplo, silicose, ou para excluir possíveis quadros infecciosos como causas de descompensação aguda em pacientes com FPI recebendo tratamento imunossupressor.

**Biópsia Pulmonar por Videotoracoscopia ou a Céu Aberto:** É o padrão ouro de diagnóstico para a FPI (1,3,4). Mais recentemente a obtenção de tecido através de videotoracoscopia tem-se mostrado tão útil quanto as abordagens cirúrgicas tradicionais, com a vantagem de necessitar de um período de drenagem torácica e internação mais curtos, levando a menos desconforto e complicações para os pacientes (34). O recomendado é obter-se biópsias com dimensões entre dois e três centímetros, de pelo menos dois lobos diferentes. Deve-se biopsiar áreas com comprometimento inicial ou moderado, evitando-se regiões de doença terminal. Nesse sentido a TCAR geralmente é de ajuda inestimável para a localização do melhor local de biópsia. A ponta da língua e o lobo médio devem sempre ser evitados, pois inflamação e fibrose não específicas são frequentemente encontradas nessas regiões.

Além de possibilitar uma comprovação definitiva do diagnóstico, a biópsia pulmonar cirúrgica pode trazer informações de natureza prognóstica. Sistemas semiquantitativos e por morfometria têm sido utilizados na análise de biópsias cirúrgicas de pacientes com FPI (35,36). Os resultados mostram que, em se tratando de biópsias realizadas em locais representativos, quanto maior a intensidade da fibrose, piores as chances de resposta ao tratamento.

Somos da opinião que a biópsia pulmonar deva ser realizada sempre que possível, desde que não represente um grande risco para o paciente. É mandatória em casos de difícil definição, como, por exemplo, na suspeita de pneumonite de hipersensibilidade em fase crônica. Entretanto, em um número expressivo de casos, o diagnóstico acabará sendo

feito baseado apenas em dados clínicos e tomográficos. Os exemplos mais encontrados dessas situações são pacientes de idade avançada, em geral maior do que 70 anos, insuficiência respiratória grave, grandes fumantes com enfisema associado, ou na presença de comorbidade significativa como insuficiência coronariana ou renal.

**Mapeamento Pulmonar com Radioisótopos:** Diferentes tipos de mapeamentos têm sido propostos para, através da captação pulmonar de radioisótopos, avaliar a "atividade inflamatória" da FPI. Assim, por exemplo, o citrato de gálio (67) costuma ter sua captação pulmonar aumentada em pacientes com FPI, e o grau dessa captação parece correlacionar-se com padrões histológicos mais celulares (37). Entretanto, já foi demonstrado que os resultados dos mapeamentos com Ga (67) não correlacionam-se com as respostas ao tratamento medicamentoso (38). Esse fato, somado ao alto custo e dificuldades operacionais de padronização, explica o abandono do seu uso nos principais centros médicos especializados na área.

Outros mapeamentos radioativos têm sido propostos para avaliar "atividade" da FPI. Entre eles, destaca-se o estudo do clearance do pentacetato de dietilenotriamina (DTPA), o qual seria uma medida da permeabilidade alvéolo-capilar. Estudos preliminares sugerem que um *clearance* aumentado do Tc-DTPA e da taxa do metabolismo da 18F-deoxiglucose correlacionam-se com subsequente deterioração clínica (39). Tais métodos ainda estão em fase de pesquisa e mais estudos são necessários para identificar a sua real utilidade na prática clínica diária.

### Fase Acelerada da Fibrose Pulmonar Idiopática

A FPI na grande maioria das vezes é uma doença de evolução arrastada, cursando para insuficiência respiratória progressiva quando não houver resposta ao tratamento antiinflamatório instituído. Entretanto, em alguns casos, uma evolução com exacerbações é vista com a deterioração respiratória ocorrendo por "surto". Exacerbações agudas fulminantes também têm sido observadas, as quais se manifestam com o surgimento de um padrão alveolar sobreposto às alterações radiológicas prévias (40). Nessa situação costuma ocorrer piora intensa da dispnéia, acentuação da hipoxemia arterial e, não raro, febre. Estudos provenientes de autópsias mostram que o substrato anatomopatológico desse quadro é o dano alveolar difuso, ou um padrão de pneumonia em organização

superimposto às lesões fibróticas prévias. Tais quadros são difíceis de serem distinguidos de infecções oportunistas, principalmente em pacientes que venham em uso de altas doses de esteróides ou imunossuppressores. Nesse contexto, adquire importância a realização de exames subsidiários invasivos, em especial broncoscopia com lavado broncoalveolar e biópsias transbrônquicas. Na nossa experiência estas exacerbações são mais freqüentes quando se promove uma diminuição muito rápida das doses dos esteróides. Admite-se que elas sejam de cunho imunológico e o tratamento preconizado é o aumento da imunossupressão, geralmente na forma de pulsos de metilprednisolona.

## Tratamento

Uma análise crítica dos resultados obtidos com as modalidades terapêuticas atuais mostra claramente que as drogas disponíveis são altamente insatisfatórias. Admite-se que os medicamentos atuem basicamente sobre o componente inflamatório, tendo quase nenhum efeito sobre a fibrose já estabelecida. Somente 10 a 30% dos pacientes vão apresentar alguma melhora e, mesmo entre estes, a ocorrência de recaídas com posterior progressão é freqüente (1,2,3,4). As medicações disponíveis atualmente são os corticosteróides, os imunossuppressores e agentes potencialmente inibidores da síntese do colágeno.

**Corticosteróides:** Admite-se que tais medicamentos atuem em inúmeros aspectos do processo inflamatório. Eles inibem a síntese da maioria das citocinas conhecidas e interferem na função dos macrófagos ao diminuir a liberação de enzimas proteolíticas, radicais oxidantes e fatores quimiotáticos para outras células. Além disso, os esteróides também modificam o tráfego e a função dos neutrófilos, alterando a configuração de receptores e moléculas de adesão, não somente ao nível neutrofílico como também ao nível das células endoteliais. As doses recomendadas são elevadas para aumentar as probabilidades de resposta ao tratamento (41).

Nos casos de doença crônica progressiva, o esteróide habitualmente usado é a prednisona. A dose inicial recomendada é de 1mg/kg/dia, sendo que nós raramente ultrapassamos os 60mg diários (1,2,3,4,42). Nessas doses é muito comum o surgimento de efeitos colaterais significativos, tais como ganho de peso, edemas, osteoporose, hipertensão arterial, dispepsia, hiperglicemia, catarata, distúrbios do comportamento, infecções, etc. De particular

importância para pacientes com FPI é o desenvolvimento de miopatia, a qual, em afetando os músculos da respiração, pode simular progressão da doença. No nosso meio a infecção tuberculosa sempre é motivo de preocupação, sendo portanto adequado a administração profilática de isoniazida em pacientes com intradermorreação de Mantoux maior ou igual a 10mm. Em função do exposto é imperativo um acompanhamento clínico rigoroso dos pacientes, bem como o uso de antiácidos, cálcio e vitamina D profilaticamente.

Nós administramos as altas doses de prednisona por pelo menos quatro semanas e, havendo boa tolerância, procuramos mantê-las por mais um ou dois meses. Após essa primeira fase, iniciamos processo de retirada da medicação com diminuição progressiva das doses, de tal modo que, ao final do sexto mês, o paciente esteja recebendo em torno de 0,25mg/kg/dia. Admite-se que os esteróides tenham um início de ação rápido e que portanto seus resultados já devam ser notados ao final do terceiro mês. Havendo resposta satisfatória eles deverão ser mantidos até completar-se pelo menos um ano e, para muitos autores, para o resto da vida. Nos casos sem resposta habitualmente, associa-se um agente imunossupressor.

Além da prednisona oral, também tem sido preconizado o uso de metilprednisolona em pulsos (43). O regime utilizado geralmente é de 1 a 2 gramas semanais por períodos ainda não completamente estabelecidos, em geral três meses. Após isso, pode-se substituir os pulsos por prednisona oral, em doses entre 0,5mg e 0,25mg/kg/dia. A aparente vantagem da pulsoterapia é uma menor incidência de efeitos colaterais. Entretanto, faltam trabalhos comparando a sua eficácia com a abordagem tradicional com prednisona.

Uma condição na qual claramente se dá preferência a pulsoterapia são as formas agudas rapidamente progressivas (40,41). Nessas situações costuma-se usar entre 1 e 2 gramas de metilprednisolona ao dia e, uma vez suplantada a fase crítica, terapia semelhante a da doença crônica é instituída.

Vale ainda ressaltar que no momento faltam trabalhos da eficácia de outros esteróides no tratamento da FPI, como por exemplo, o deflazacort.

**Imunossuppressores:** São medicamentos capazes de inibir de maneira não seletiva a resposta imune. Quando pneumologistas utilizam esse termo, geralmente estão referindo-se aos agentes citotóxicos (44). A real utilidade dessas drogas no tratamento da FPI ainda não está completamente estabelecida,

pois a maioria dos estudos disponíveis é de não controlados e que envolvem casuísticas pequenas. Um outro fator que confunde a interpretação dos resultados é a influência do uso, concomitante ou prévio, da terapia com esteróides. Devido ao grande potencial para o desenvolvimento de sérios efeitos colaterais e infecções oportunistas, tais drogas são geralmente empregadas como elementos de segunda linha no tratamento da FPI. As substâncias desse grupo mais freqüentemente utilizadas são a ciclofosfamida e a azatioprina.

A ciclofosfamida é um agente alquilante largamente utilizado na terapia das doenças autoimunes (44). Admite-se que ela atue promovendo ligações cruzadas entre as hélices das moléculas de DNA, interferindo assim com a proliferação de vários tipos celulares do sistema imune, como por exemplo, os linfócitos. Sua metabolização é hepática e diversos dos seus metabólitos possuem ações imunomoduladoras e mutagênicas. As doses preconizadas são de 1 a 2mg/kg/dia via oral. Geralmente iniciamos com 50mg/dia e aumentamos progressivamente as doses, nunca ultrapassando 200mg/dia. Hemogramas periódicos são necessários pois a droga induz leucopenia, devendo as doses serem corrigidas para manter um número de leucócitos superior a 4000/mm<sup>3</sup>.

Uma série de efeitos adversos é atribuída ao uso crônico da ciclofosfamida (44). A depressão da medula óssea, levando a anemia, leucopenia e plaquetopenia, é freqüentemente encontrada. Cistite hemorrágica já foi descrita em até 34% dos pacientes. Câncer de bexiga pode desenvolver-se entre 2 e 15% dos casos e correlaciona-se com a dose total acumulada. Esta é uma droga teratogênica potente, sendo obrigatório o uso de métodos anticoncepcionais em mulheres férteis por até seis meses após o final da administração. Toxicidade gonadal pode ocorrer em ambos os sexos, as vezes levando a esterilidade permanente. Uma maior incidência de neoplasias, em especial linfomas e leucemias, correlaciona-se com a administração prolongada da droga. Além de toxicidade pulmonar aguda ou na forma de pneumonia intersticial crônica, outros efeitos colaterais são a indução de náuseas, vômitos, diarreia, anorexia e hepatite aguda. Devido ao seu perfil de toxicidade, pacientes em uso de ciclofosfamida deverão ser submetidos a hemogramas e exames de sedimento urinário inicialmente quinzenais e, após estabilização da dose, mensais.

Tais pacientes também deverão beber grandes quantidades de líquidos diariamente.

Existem pelo menos oito estudos não controlados sugerindo que a ciclofosfamida, geralmente associada a prednisona em baixas doses, possa ser benéfica no tratamento de pacientes com FPI - recentemente revistos por Linch III et al. (44). Em um deles foi observado que as chances de resposta ao agente parecem ser maiores nos pacientes com doença em fase intermediária, caracterizada por uma capacidade pulmonar total entre 60 e 79% do predito (45).

A ciclofosfamida também pode ser usada na forma de pulsos endovenosos semanais, a semelhança do que é feito em doenças vasculares do colágeno (46). As doses preconizadas são de 0,5 a 1,0g/m<sup>2</sup> de superfície corporal a cada três ou quatro semanas. Geralmente não ultrapassamos 1g em cada sessão. Esta é uma forma de administração mais prática e, ao que parece, cursa com menor incidência de efeitos colaterais. Contudo, não se sabe ao certo se ela é mais ou menos eficaz do que a administração via oral do medicamento.

A azatioprina é uma droga análoga das purinas que age inibindo a síntese de DNA, tendo discretos efeitos na síntese de RNA e proteínas (44). Ela tem-se mostrado menos potente e menos tóxica do que os agentes alquilantes no tratamento das doenças autoimunes. As doses orais recomendadas são de 1 a 2mg/kg/dia. Geralmente iniciamos com 50 a 100mg/dia e procuramos não exceder 200mg/dia. Como o grau de leucopenia não parece correlacionar-se com a eficácia terapêutica da droga, as doses não são ajustadas em função da contagem leucocitária. Entretanto, hemogramas periódicos devem ser feitos para manter-se a contagem leucocitária acima de 4000 por mm<sup>3</sup>. Mesmo sendo uma droga menos tóxica do que a ciclofosfamida, diversos efeitos colaterais podem surgir com o seu emprego prolongado, entre eles depressão da medula óssea em qualquer das suas séries, náuseas, diarreia, pancreatite (3,3%) e hepatite (0,3%). Toxicidade gonadal pode ocorrer, mas costuma ser reversível. O seu potencial carcinogênico é controverso, mas já foi relatada a ocorrência de câncer de pele, colo uterino e linfomas após seu uso. Estima-se que efeitos teratogênicos possam aparecer em até 3% das mulheres em uso da droga durante a gestação.

Pelo menos cinco trabalhos avaliaram a utilidade da azatioprina em pacientes com FPI - re-

centemente revistos por Lynch III et al. (44). O estudo de melhor desenho envolveu apenas 27 pacientes e, ao seu final, sugeriu que a azatioprina associada a prednisona em baixas doses, parece ser mais efetiva em aumentar a sobrevida do que a terapia isolada com prednisona (47). O custo do tratamento com azatioprina costuma ser mais elevado do que o da ciclofosfamida.

A maioria dos autores concorda que os agentes imunossupressores demorem mais tempo do que os esteróides para começar a agir (1,2,3,4,41). Desse modo, uma resposta satisfatória pode vir a aparecer apenas seis meses após o início do seu uso.

**Inibidores da Síntese do Colágeno:** Nesse grupo de drogas enquadram-se a colchicina e a penicilamina.

A colchicina tem sido preconizada nos últimos anos para o tratamento de diversas doenças fibróticas. Estudos experimentais em animais sugerem que ela possa ser útil no tratamento da FPI. Vários efeitos são atribuídos a colchicina, entre eles, a interrupção da divisão celular, inibição da migração dos neutrófilos e inibição da produção de uma série de mediadores, tais como a fibronectina ou fatores de crescimento derivados dos macrófagos. A colchicina ainda parece interferir com a secreção de colágeno pelos fibroblastos. As doses recomendadas são de 0,6mg via oral, uma ou duas vezes ao dia em função da tolerância do paciente. A medicação geralmente é bem tolerada e os efeitos colaterais incluem náuseas, vômitos, dores abdominais e diarreia.

Existe um único trabalho clínico que sugere um efeito benéfico da colchicina em pacientes com FPI (48). Sendo um trabalho retrospectivo, envolvendo apenas 18 doentes, muitos deles sem comprovação histológica da doença, tais resultados devem ser tomados com precaução.

A penicilamina é um agente com a capacidade de inibir a síntese do colágeno ao interferir com a sua polimerização, além de suprimir a função dos linfócitos T. A maior parte da experiência com a droga deriva do seu uso em pacientes com doença intersticial pulmonar associada a esclerose sistêmica progressiva. Em casos com FPI, a experiência é pequena. Poucos estudos não controlados sugerem que a droga seria capaz de diminuir o ritmo de progressão da doença e mesmo aumentar a sobrevida de tais pacientes (49). Recomenda-se que os pacientes iniciem tomando entre 125 e 250mg uma única vez ao dia. Quatro a oito semanas após as doses podem subir para 500mg/dia.

Havendo tolerância, pode-se chegar até 1000mg ao dia. Os efeitos colaterais descritos são náuseas, vômitos, diarreia, anorexia, alterações do paladar, depressão da medula óssea, *miastenia gravis*, lesões renais e mesmo toxicidade pulmonar.

### Prognóstico e Avaliação da Resposta ao Tratamento

Um grande número de dúvidas ainda persiste em relação ao tratamento da FPI. Frequentemente nos deparamos com questões do tipo: todos os pacientes devem ser tratados? Quando a terapia deve ser iniciada? Qual é a melhor terapia? Como o curso e a resposta ao tratamento devem ser avaliados?

A FPI é uma moléstia que pode mostrar evolução variável, alguns pacientes cursando com doença pouco agressiva com sobrevida superior a dez anos, e outros evoluindo rapidamente para o óbito (1,3,4). A maioria dos casos, entretanto, vai progredir de maneira lenta e progressiva para a insuficiência respiratória, estando a sobrevida média na maior parte dos estudos entre quatro e cinco anos. Insuficiência respiratória aparece como *causa mortis* em 39% dos casos, entretanto, insuficiência cardíaca, tromboembolismo pulmonar, infecções respiratórias e acidentes vasculares cerebrais também contam por um número expressivo dos óbitos (50). É bem reconhecido que pacientes com FPI apresentam uma maior incidência de carcinoma broncogênico (1,3,4).

Atualmente é consenso que todo paciente com um diagnóstico bem firmado de FPI deva receber algum tipo de tratamento devido ao mau prognóstico associado à moléstia. Dentro deste contexto torna-se importante determinar fatores que ajudem na detecção de pacientes com maiores chances de resposta a terapia instituída (51,52,53,54,55,56). São características que costumam se associar a um pior prognóstico: sexo masculino, presença de dispnéia moderada ou severa aos exercícios, história de tabagismo intenso, perda de função pulmonar moderada ou severa na apresentação (melhor avaliada pelo DLCO e trocas gasosas no exercício), e o predomínio de lesões reticulares e áreas de *honeycombing* na TCAR.

Dados clínicos que se associam com melhores chances de resposta ao tratamento e prognóstico são: sexo feminino, pouca idade, sintomas de início recente, alterações funcionais respiratórias pouco pronunciadas e um predomínio de lesões em vidro despolido na TCAR.



Uma vez instituído o tratamento, uma questão que se coloca é como avaliar os seus resultados. Muito freqüentemente os dados clínicos e funcionais apontam em diferentes direções, sendo difícil para o médico classificar o paciente como tendo melhorado, piorado ou permanecido inalterado. Para contornar essas dificuldades já foi proposto o uso de um sistema de escore incluindo variáveis clínicas, radiológicas e funcionais (57). Na nossa experiência o sistema em questão é pouco prático por requerer aparelhagem sofisticada para estudo da fisiologia do exercício, equipamento esse não acessível para a maioria dos centros médicos brasileiros. Além disso, muitos pacientes não conseguem realizar tais exames devido a doença respiratória e/ou cardiovascular avançadas.

Mais recentemente alguns trabalhos sugerem que medidas mais simples da função pulmonar sejam úteis na avaliação do prognóstico e progressão de pacientes com FPI (58,59,60). Os valores na apresentação da capacidade pulmonar total (CPT), isoladamente ou associada a capacidade vital forçada (CVF), correlacionaram-se com as curvas de sobrevivência em um estudo de 99 pacientes. Em um outro trabalho, pacientes que mostraram quedas maiores ou iguais a 10% na CVF, após um ano de tratamento, tiveram sobrevivência significativamente inferior a dos demais casos. O mesmo ocorreu em relação aos pacientes que tiveram quedas iguais ou superiores a 20% nas medidas do DLCO.

Para muitos autores, o fato de um paciente com FPI não mostrar deterioração em vigência do tratamento já seria um sinal de resposta às drogas utilizadas (1,3,4).

### **Uma Abordagem para o Tratamento da FPI**

Na nossa opinião todo paciente com FPI deve ser tratado de maneira agressiva para maximizar suas chances de resposta. Quanto mais precoce for detectada e tratada a doença, maiores são as chances de conter a progressão do processo. Entretanto, como a toxicidade das drogas disponíveis não é pequena, uma avaliação das melhores opções terapêuticas deve ser particularizada para cada indivíduo. Tendemos a usar uma droga pouco tóxica como a colchicina, às vezes associada a prednisona em baixas doses, nos pacientes com idade superior a 70 anos, portadores de doença pouco extensa, cuja TCAR mostre apenas lesões reticulares ou *honeycombing*. Por outro lado, em pacientes mais jovens com graves alterações funcionais e

tomográficas, poderemos optar desde o início por um "esquema tríplice", associando esteróides, imunossuppressores e colchicina ou penicilinamina. Na presença de comorbidade importante, como diabetes mellitus insulino dependente ou hipertensão arterial severa, um agente citotóxico poderá se tornar a primeira opção. Um esquema geral da orientação, seguida por nós na maioria das vezes, encontra-se ilustrado nas figuras 2 e 3.

Primeiramente procuramos classificar o paciente como portador de uma doença em fase inicial, moderada ou avançada. Para tanto nos baseamos na duração dos sintomas, o aspecto da TCAR, medidas da CVF e, quando disponível, no grau de fibrose da biópsia a céu aberto. Casos que tenham 3 ou 4 dessas características favoráveis são classificados iniciais; casos com nenhuma característica favorável são considerados avançados e, as demais situações, casos intermediários.

Para pacientes com doença inicial, começamos o tratamento com prednisona em altas doses e realizamos nova avaliação funcional três meses após. Havendo aumento maior ou igual a 10% na CVF ou CPT, o paciente será mantido com esteróides por pelo menos um ano com acompanhamento clínico trimestral. Não havendo aumento da CVF ou CPT, ou ainda no surgimento de efeitos colaterais insuportáveis, optamos pela manutenção do esteróide em baixas doses e a associação de um imunossupressor, geralmente ciclofosfamida oral. Esse esquema deverá ser mantido por pelo menos mais um ano de duração.

Em pacientes com doença intermediária utilizamos inicialmente a prednisona em altas doses e, uma vez atingido níveis de 20mg/dia, obrigatoriamente introduzimos ciclofosfamida oral. Esse esquema também deverá ser mantido por um período mínimo de um ano.

Finalmente, pacientes com doença avançada além de serem tratados como os portadores de doença intermediária, deverão ser encaminhados para um centro de transplante pulmonar para uma pré-avaliação.

### **Transplante Pulmonar**

O transplante pulmonar atualmente é uma opção terapêutica para pacientes com FPI em estágio avançado. Geralmente está indicado o transplante pulmonar unilateral. São considerados candidatos ideais ao procedimento, pacientes com idade inferior a 60 anos (alguns centros já admitem 65 anos), com

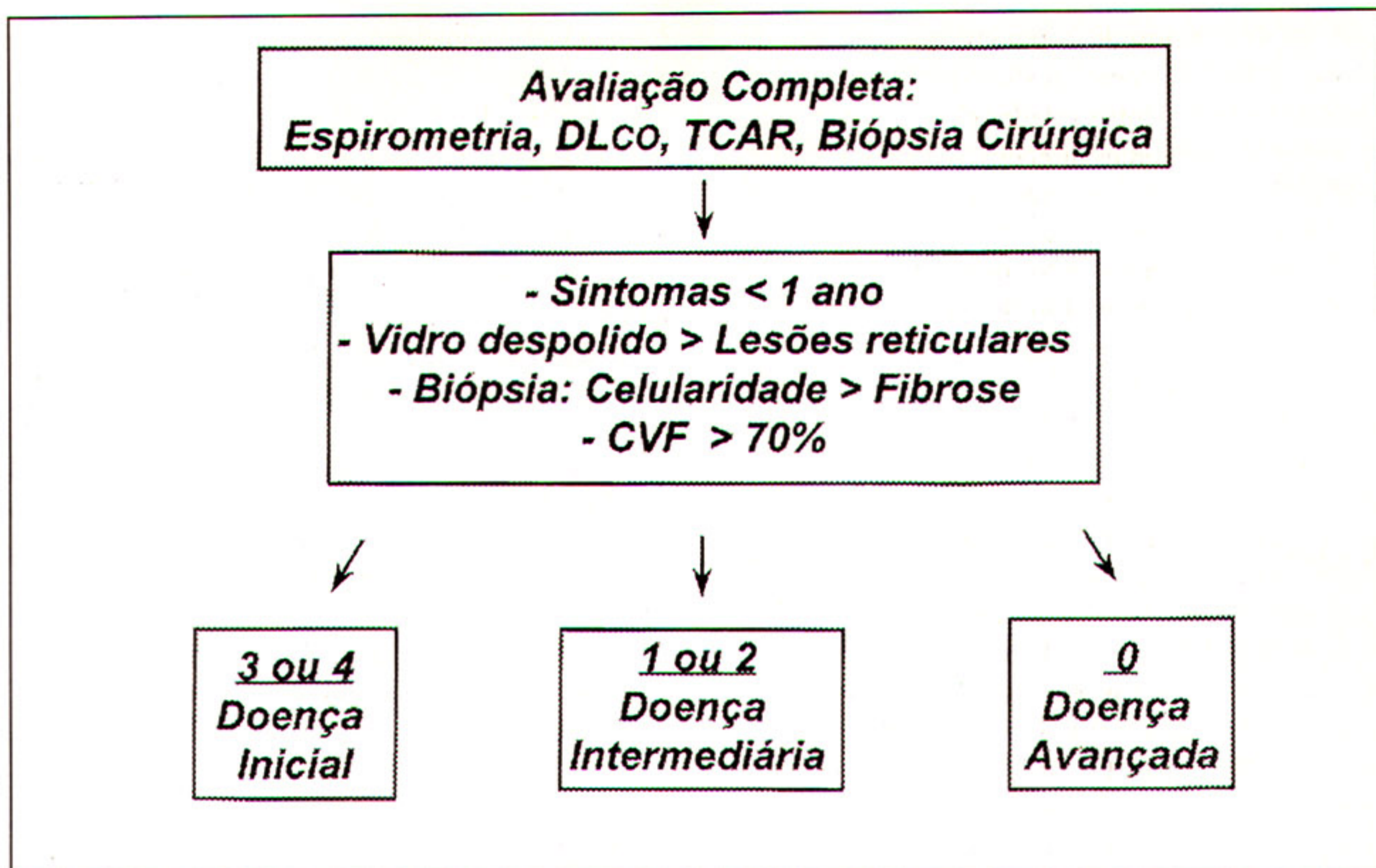


Fig. 2 - Esquema proposto para classificação da gravidade dos casos de FPI.

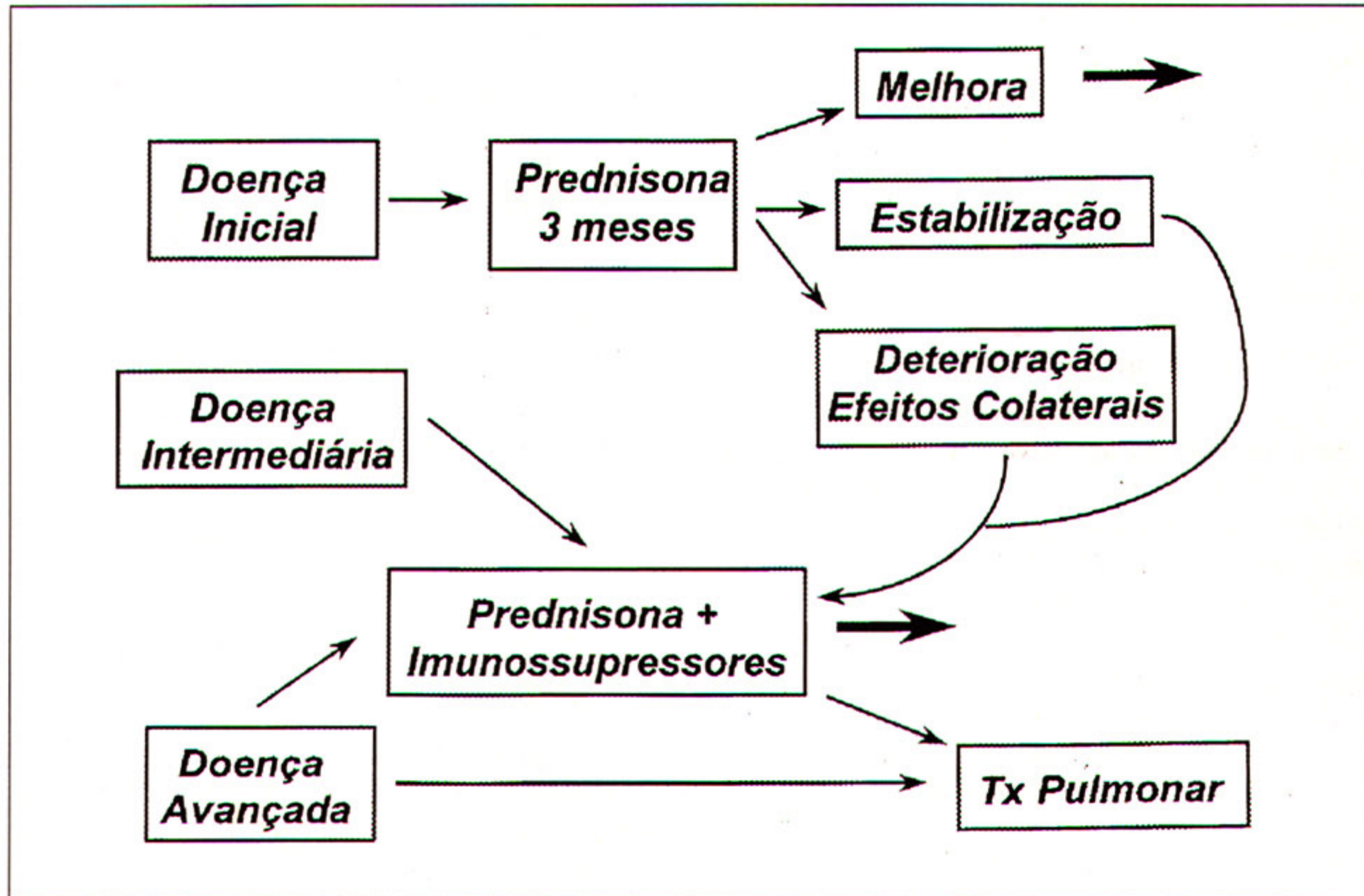


Fig. 3 - Representação esquemática de uma abordagem terapêutica proposta para pacientes com FPI.

CVF menor do que 60% do previsto, que não tenham respondido à terapia medicamentosa apropriada e sem nenhuma outra comorbidade significativa (61). Nos Estados Unidos, a sobrevida dos pacientes submetidos a transplante pulmonar unilateral está em torno de 70% no primeiro ano, 60% no segundo e 40% no terceiro ano pós-cirurgia. Desta forma, muito embora a qualidade de vida dos pacientes tenda a melhorar muito, questões ainda permanecem acerca do impacto dessa cirurgia sobre a sobrevida de tais indivíduos (62). No nosso país, infelizmente, ainda são poucos os centros que colecionam bons resultados com tal procedimento.

### Perspectivas Futuras

Da presente explanação fica claro que o prognóstico atual dos pacientes com FPI é pobre, e que as modalidades terapêuticas não são satisfatórias. Portanto, novas linhas de pesquisa são necessárias. Uma droga ainda em fase experimental com resultados promissores é o agente antifibrótico perfenidona (63). Outras abordagens em estudo são o uso de substâncias antioxidantes, inibidores da sintetase do óxido nítrico, bloqueadores específicos de citoquinas, inibidores de integrinas leucocitárias e terapia gênica (64). Uma grande quantidade de investimentos e trabalho ainda serão gastos antes que venhamos a vencer completamente essa terrível moléstia.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Meier-Sydow J, Weiss SM, Buhl R, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: current clinical concepts and challenges in management. *Semin Respir Med* 1994; 15:77-96.
- 2- Raghu G. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A rational clinical approach. *Chest* 1987; 92: 148-154.
- 3- Panos RJ & King Jr TE. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. In: Lynch III JP & DeRemee RA (ed), *Immunologically mediated pulmonary diseases*, 1 ed, Philadelphia: Lippincott 1991; 1-39.
- 4- King TE. Idiopathic pulmonary fibrosis. In: Schwarz, MI & King TE (ed), *Interstitial lung disease*, 2 ed., St. Louis: Mosby 1993; 367-403.
- 5- Coultas DB. Epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Semin Respir Med* 1993; 14:181-196.
- 6- Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, et al. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 967-972.
- 7- Solliday NH, Williams JA, Gaensler EA, et al. Familial chronic interstitial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108: 193-204.
- 8- Iwatai K, Mori T, Yamada N, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: epidemiologic approaches to occupational exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 670-675.
- 9- Ueda T, Ohta K, Suzuki N, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and high prevalence of serum antibodies to hepatitis c virus. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 266-268.
- 10- Yoneman M, Kasuga I, Kusumotoh H, et al. Elevation of antibodies to cytomegalovirus and other herpes virus in pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 1997; 10:2040-2045.
- 11- Chapman JR, Charles PJ, Venables PJW, et al. Definition and clinical relevance of antibodies to nuclear ribonucleoprotein and other nuclear antigens in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 439-443.
- 12- Haslam PL, Turton CWG, Heard B, et al. Bronchoalveolar lavage in pulmonary fibrosis: comparison of cells obtained with lung biopsy and clinical features. *Thorax* 1980; 35: 9-18.
- 13- Agostini C, Siviero M, Semenzato G. Immune effector cells in idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 1997; 3: 348-355.
- 14- Agostini C & Semenzato G. Immunology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 1996; 2: 364-369
- 15- McAdams HP, Christenson MLR, Wehunt, WD, et al. The alphabet soup revisited: the chronic interstitial pneumonias in the 1990s. *Radiographics* 1996; 16: 1009-1034.
- 16- Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE, et al. Natural History and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Engl J Med* 1978; 298: 801-809.
- 17- Turner-Warwick M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: clinical features and their influence on Survival. *Thorax* 1980; 35: 171-180.
- 18- Epler GR, McCloud TC, Gaensler EA, et al. Normal chest roentgenograms in chronic diffuse infiltrative lung disease. *N Engl J Med* 1978; 298: 935-939.
- 19- Nishimura K, Kitaichi M, Izumi T, et al. Usual interstitial pneumonia: histologic correlation with high-resolution ct. *Radiology* 1992; 182: 337-342.
- 20- Orens JB, Kazerooni EA, Martinez FJ, et al. The sensitivity of high-resolution ct in detecting idiopathic pulmonary fibrosis proved by open lung biopsy: a prospective study. *Chest* 1995; 108: 109-115.
- 21- Wells AU, Rubens MB, Du Bois RM. Serial CT in fibrosing alveolitis: prognostic significance of the initial patterns. *Am J Roentgenol* 1993; 161:1159-1165.

- 22-Agusti C, Xaubet A, Agusti AGN, et al. Clinical and functional assessment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results of a 3 year follow-up. *Eur Respir J* 1994; 7: 643-650.
- 23-Hanley ME, King TE, Schwarz MI, et al. The impact of smoking on mechanical properties of the lungs in idiopathic fibrosis and sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1102-1106.
- 24-Schwartz DA, Merchant RK, Helmers RA, et al. The influence of cigarette smoking on lung function in patients with idiopathic psulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 504-506.
- 25-Martinez JAB, Pereira CAC, Silva RCC, et al. The effect of cigarette smoking on exercise performance in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: A318.
- 26-Kanensiger LC, Rapoport DM, Epstein H, et al. Volume adjustment of mechanics and diffusion in interstitial lung disease: lack of clinical relevance. *Chest* 1989; 96:1036-1042.
- 27-Agusti AGN, Roca J, Gea J, et al. Mechanisms of gas-exchange impairment in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 219-225.
- 28-Marciniuk DD, Sridhar G, Clemens, RE, et al. Lung volumes and expiratory flow limitation during exercise in interstitial lung disease. *J Appl Physiol* 1994; 77: 963-973.
- 29-Fulmer JD, Roberts WC, Von Gal ER, et al. Morphologic-physiologic correlates of the severity of fibrosis and degree of cellularity in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 1979; 63: 665-676.
- 30-Rudd RM, Haslam PL, Turner-Warwick, M. Cryptogenic fibrosing alveolitis: relationships of pulomnary physiology and bronchoalveolar lavage to response to treatment and Prognosis. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124:1-8.
- 31-Turner-Warwick M & Haslam PL. The value of serial bronchoalveolar lavages in assessing the clinical progress of patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 26-34.
- 32-Watters LC, Schwarz MI, Cherniack RM, et al. 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.
- 33-Schwartz DA, Helmers RA, Dayton CS, et al. Determinants of bronchoalveolar lavage cellularity in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Appl Physiol* 1991; 71: 1688-1693.
- 34-Bernsard DD, Mcintyre RC, Simon JS, et al. Comparison of video thoracoscopic lung biopsy to open lung biopsy In the diagnosis of interstitial lung disease. *Chest* 1993; 103: 765-770.
- 35-Cherniack RM, Colby TV, Flint A. Quantitative assessment of lung pathology in idiopathic pulmonary fibrosis. The bal cooperative group steering committee. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 892-900.
- 36-Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK, et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 199-203.
- 37-Line B, Fulmer JD, Reynolds HY, et al. Gallium-67 citrate scanning in the staging of idiopathic pulmonary fibrosis: correlation with physiologic and morphologic features And bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 355-365.
- 38-Bogin RM, Buschman DS, Cherniack RM, et al. The role of gallium lung scanning in the evaluation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1988; 94: 73.
- 39-Kaplan JD, Trulock EP, Anderson DJ, et al. Pulmonary vascular permeability in interstitial lung disease: a positron emission tomographic study. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1495-1498.
- 40-Akira M, Hamada H, Sakatani M, et al. CT findings during phase of accelerated deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Roentgenol* 1997; 168: 79-83.
- 41-Mortenson RL & King Jr TE, Idiopathic Pulmonary Fibrosis. In: Lichtenstein, LM & Fauci, AS (ed), *Current therapy in allergy, immunology and rheumatology*. St. Louis: BC Dicker, 1992: 233-241.
- 42-Mapel DW, Samet JM, Coultas DB. Corticosteroids and the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: past, present and future. *Chest* 1996; 110: 1058-1067.
- 43-Keogh BA, Bernardo J, Hunninghake GW, et al. Effect of intermittent high dose parenteral corticosteroids on the alveolitis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 18-22.
- 44-Lynch JT & McCune WJ. Immunosuppressive and cytotoxic pharmacotherapy for pulmonary diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 395-420.
- 45-Johnson MA, Wan SK, Snell NJC, et al. Randomised controlled trial comparing prednisolone alone with cyclophosphamide and low dose prednisone in combination in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1989; 44:280-288.
- 46-Baughman RP & Lower EE. Use of intermittent, intravenous cyclophosphamide for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1992; 102: 1090-1094.
- 47-Raghu G, Depaso WJ, Cain K, et al. Azathioprine combined with prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective, double-blind randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 291-296.

- 48-Peters SG, Mcdougall JC, Douglas WW, et al. Colchicine in the treatment of pulmonary fibrosis. *Chest* 1993; 103: 101-104.
- 49-Chapela R, Zuniga G, Selman MD. Penicillamine in the therapy of fibrotic lung diseases. *Int Jour Clin Pharm Ther Tox* 1986; 24: 16-17.
- 50-Panos R, Mortenson RL, Niccoli SA, et al. Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: causes and assessment. *Am J Med* 1990; 88: 396-404.
- 51-Dayton CS, Schwartz DA, Helmers RA, et al. Outcome of subjects with idiopathic pulmonary fibrosis who fail corticosteroid therapy. *Chest* 1993; 103: 69-73.
- 52-Schwartz DA, Van Fossen DS, Davis CS, et al. Determinants of progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 444-449.
- 53-Schwartz DA, Helmers RA, Galvin JR, et al. Determinants of progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 450-454.
- 54-Van Oortegem K, Wallaert B, Marquette CH, et al. Determinants of response to immunosuppressive therapy in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 1994; 7: 1950-1957.
- 55-Lee JS, Im JG, Ahn JM, et al. Fibrosing alveolitis: prognostic implication of ground-glass attenuation at high-resolution CT. *Radiology* 1992; 184: 451-454.
- 56-Wells AU, Hansell DM, Rubens MD, et al. The predictive value of appearances on thin-section computed tomography in fibrosing alveolitis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1076-1082.
- 57-Watters LC, King TE, Schwarz MI, et al. A clinical, radiographic, and physiologic scoring system for the longitudinal assessment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 97-103.
- 58-Hanson D, Winterbauer RH, Kirtland SH, et al. Changes in pulmonary function test results after 1 year of therapy as predictors of survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1995; 108: 305-310.
- 59-Erbes R, Schaberg T, Loddenkemper R, et al. Lung function tests in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: are they helpful for predicting outcome? *Chest* 1997; 111: 51-57.
- 60-Kirtland SH & Winterbauer RH. Pulmonary function tests and idiopathic pulmonary fibrosis: simple may be better. *Chest* 1997; 111:7-8.
- 61-Trulock EP, Lung Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 789-818.
- 62-Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, et al. Effect of diagnosis on survival benefit of lung transplantation for end stage lung disease. *Lancet* 1998; 351: 24-27.
- 63-Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: a need for treatment with drugs other than corticosteroids. A role for antifibrotic agents? *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 285-287.
- 64-Hunninghake, GW & Kalica AR. Approaches to the treatment of pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 915-918.