

Tratamento das PID

Treatment of Interstitial Pulmonary Diseases

José Manoel Jansen ()*

Provavelmente, em poucas situações o clínico enfrentará tantas dificuldades de determinar e planejar o esquema terapêutico adequado para seu paciente do que no caso de se tratar de uma pneumopatia intersticial difusa (PID). São tantas as causas possíveis, com apresentação muito semelhante, que o diagnóstico etiológico muitas vezes é penoso. Frequentemente, o aprofundamento para esclarecimento da doença é difícil. Por outro lado, só tratamos eficazmente o que conhecemos. E, diante do dilema entre as dificuldades inerentes à cautela em utilizar métodos invasivos, por um lado, e, pelo outro, da imposição da necessidade do uso de medicamentos, fica o método a ponderar e, mais que tudo, com sua inarredável responsabilidade de decidir que caminhos trilhar. Além do mais, nos casos mais graves, a senda para a dispnéia, a hipóxia e a insuficiência respiratória, são o desaguadouro inevitável que, às vezes, tem um rápido curso.

Por outro lado, sabemos que a patogenia dessas doenças começa a ser bem conhecida. Conhecemos muitas das vias imunológicas envolvidas, células, estruturas e substâncias que participam dos fenômenos em pauta estão razoavelmente conhecidas. Vivemos, certamente, às vésperas de uma mudança revolucionária no tratamento destas doenças, como veremos na parte final deste capítulo. Propostas terapêuticas para interferir nos mecanismos inflamatórios que desembocam na cicatrização excessiva e no remodelamento da rede colágena dos pulmões (que são, em última análise, a fibrose), começam a se mostrar como uma esperança. A proposta terapêutica atual frequentemente é ineficaz e, às vezes, apresenta res-

posta discreta, o que faz com que novas possibilidades sejam perseguidas, ainda mais quando se sabe ser possível a atuação sobre pontos específicos da cadeia patogênica.

Evidentemente, muito ainda precisa ser desenvolvido. Mesmo os mecanismos das doenças, sobre os quais parece que avançamos muito nos anos recentes, ainda serão muito melhor esclarecidos nos tempos futuros. E ainda iremos melhorando nossa atuação, respondendo a perguntas inteiramente sem respostas nos dias de hoje.

Na prática, ainda utilizamos métodos antigos, com alguns avanços recentes como a pulsoterapia e agentes citotóxicos. Com isto, conseguimos que cerca de 30% dos pacientes apresentem respostas palpáveis (clínicas, radiológicas, funcionais). Em um outro percentual, alcançamos resposta menos evidente, mensurável apenas pelos métodos que avaliam a atividade da doença (lavado broncoalveolar - LBA - e cintigrafia com gálio). Como os medicamentos empregados têm alta possibilidade de efeitos deletérios, temos, por um lado, a limitação de doses e de duração da terapêutica e, por outro, a natural expectativa de monitorar a ocorrência de todas as eventualidades possíveis.

Há ainda dificuldades inerentes ao fato de não termos completo conhecimento do controle da atividade imunológica e de, em muitos dos tipos da doença de que tratamos, não termos sequer noção sobre a indução das linhas patogênicas.

Acresce ainda o fato de que é provável que haja variantes no tocante à história natural das doenças, fazendo com que haja pacientes "respondedores" em oposição a outros em que a terapêutica obterá certamente resultados negativos (1).

* Professor Titular de Pneumologia e Fisiologia da FCM/UERJ. Membro Titular da Academia Nacional de Medicina.

Os desafios terapêuticos são grandes e o pneumologista defronta-se com eles a cada caso de PID.

Fundamentos

Alguns fatos não podem ser esquecidos. Primeiro e muito importante é a lembrança de que o comprometimento intersticial pulmonar nem sempre decorre de fibrose e/ou da inflamação que a precede. Com efeito, uma série de doenças infecciosas pode estar em pauta (2). E aí é fundamental afastar doenças como a tuberculose, por exemplo, em vista da natureza dos medicamentos que poderão ser utilizados - corticosteróides e citotóxicos - e que poderão ter efeito negativo sobre a doença realmente em pauta. Felizmente, nos dias de hoje, com a possibilidade de colheita broncoscópica de secreções brônquicas, os avanços laboratoriais que nos oferecem PCR para diversos microorganismos e sorologias várias, além da primordial tomografia computadorizada de alta resolução (TC-AR), é mais fácil desenredar-se nos intrincados caminhos diagnósticos das PID. Tudo isto, sem esquecer das possibilidades de obtenção de material para estudo histopatológico (e também microbiológico) através das biópsias transbrônquicas, por videotoroscopia e a céu aberto.

Deve-se também recordar que o interstício pode estar infiltrado por células, tecidos ou substâncias que simulam radiologicamente as PID. É o caso de leucemias, linfomas, mieloma múltiplo, amiloidose, etc. Como muitas dessas doenças terão enfrentamento diferenciado e às vezes específico, retornamos à necessidade de diagnóstico.

Na grande maioria dos casos de PID, a terapêutica depende da avaliação de sua atividade inflamatória. Como se trata de doença bifásica (inflamatória e fibrótica), mas com a possibilidade de concomitância das duas fases (em intensidades variáveis), conhecer o grau de alveolite existente é altamente orientador para determinar a força a imprimir à terapêutica. Neste sentido, o LBA (3,4,5), a TC-AR e a cintigrafia por gálio podem ser altamente orientadores. A rigor, toda terapêutica estabelecida para PID deveria ser batizada pelos dados do LBA, que, além de tudo, permite acompanhar a resposta da alveolite às drogas instituídas. Como isto não é possível em todos os casos e em todos os meios, pelo menos a TC-AR pode ser empregada.

Como a doença é não homogênea, a busca do diagnóstico pela biópsia deve ser orientada por TC-AR ou por cintigrafia por gálio.

A busca cuidadosa de possíveis indutores inaláveis (poeiras, agentes infecciosos) ou do meio interno (antígenos conhecidos, medicamentos) é um imperativo porque podem determinar medidas de afastamento absolutamente importantes e que assumem magnitude terapêutica.

Frente à variação de respostas dos pacientes, dando a forte impressão de condições diversas, tem sido grande a busca de fatores que pudessem, numa avaliação prévia, determinar quais os pacientes em que é mais plausível esperar boa resposta terapêutica (6,7,8). Do que existe publicado, podemos resumir os dados que indicam a possibilidade de boa resposta terapêutica:

- fase inicial da doença.
- biópsia com infiltração celular predominante e pequeno grau de fibrose.
- LBA demonstrando alveolite.
- LBA com alveolite linfocítica (em contraste com alveolite neutrofílica e eosinofílica).
- áreas de "vidro fosco" na TC-AR.

Há uma tendência atual a indicar resposta terapêutica e prognóstico diferentes a diferentes subtipos das PID idiopáticas (9,10). Assim, teriam boa resposta a corticosteróides os tipos descamativo (DIP), doença intersticial com bronquiolite (RBILD) e pneumonite intersticial inespecífica (NSIP). Pelo contrário, a resposta seria ruim nos tipos "usual" com presença de fibrose (UIP) e na pneumonite intersticial aguda, ou doença de Hamman-Rich (AIP).

Estratégia

É preciso definir, inicialmente, o grau de certeza diagnóstica que se vai aceitar em um caso específico para iniciar o tratamento.

Há situações em que o diagnóstico pode ser feito apenas com dados clínicos, radiológicos, da história ocupacional ou epidemiológica e sorológicos. Diante de certas evidências fortes, o tratamento pode ser iniciado sem mais considerações etiológicas. A TC-AR é o exame que mais tem trazido considerações a esse respeito.

Cada caso deve ser considerado em todas as suas características para definir se há necessidade de biópsia. As suspeitas de doenças granulomatosas (tuberculose, sarcoidose e outras) e linfangite carcinomatosa podem ser esclarecidas por biópsia transbrônquica. Os outros casos necessitam de biópsia a céu aberto ou por toracoscopia.

Um ponto interessante a considerar é o dos pacientes idosos (11,12). Alguns autores defendem o

ponto de vista de não avançar no diagnóstico desses pacientes, evitando métodos invasivos, desde que estejamos diante de apresentação típica, doença leve e estável.

Um outro fato fundamental a ser observado nas doenças avançadas é estabelecer o momento certo de começar a pensar em transplante. Deve sempre ser tentado o tratamento convencional por um período de 6 a 12 meses. Em caso negativo, é preciso não perder tempo, pois as ações deletérias na hipóxia podem progredir a ponto de inviabilizar a possibilidade de realização do transplante.

Estabelecer um esquema terapêutico pode ser difícil. O mais importante é ter esquemas mais ou menos padronizados e utilizá-los de acordo com as circunstâncias. Assim, na maioria das vezes, utiliza-se corticosteróide oral. Diante da impossibilidade de utilizá-lo, ciclofosfamida oral. Na falência do corticosteróide oral, pode-se associar ciclofosfamida oral. Na falência desses esquemas, usa-se corticosteróide e/ou ciclofosfamida em pulsos. Também nos casos muito graves, ou quando há evidências de alta intensidade da alveolite, pode-se iniciar com pulsoterapia.

O controle dos efeitos colaterais deve ser preocupação constante.

A terapêutica de suporte geral e a oxigenioterapia adequada são mandatórias.

As agudizações podem ser de diversas naturezas: reativação da doença, infecções, insuficiência cardíaca, tromboembolismo pulmonar. As infecções, em especial, devem ser sempre consideradas.

Tratamento Atual ^(2,13)

1) Tratamento Específico

Quando o agente etiológico é identificado e reconhecidamente suscetível a determinada terapêutica, a mesma deve ser iniciada imediatamente. São exemplos todas as doenças infecciosas, as quais podem apresentar resultados positivos até em curto prazo.

2) Terapêutica Supressiva da Alveolite, da Bronquiolite e dos Mecanismos Imunológicos que Levam à Fibrose

A não ser que se comprove a completa inexistência de atividade inflamatória da doença, todo paciente com PID merece ao menos um curso de tratamento de seis meses. A intensidade e o pro-

longamento desse período vão depender da resposta e da atividade comprovada (ou suspeitada).

a) Corticosteróides ⁽¹³⁾

São várias as ações farmacológicas dos corticosteróides que redundam na redução da atividade inflamatória.

Na atualidade, a corticoterapia oral é a base do tratamento das PID. O que se pode discutir é a dose desses medicamentos. Em geral, doses altas para atividade acentuada. Pacientes mais idosos recebem as chamadas doses baixas.

Na sarcoidose, usa-se 1mg de prednisona/kg/dia. Após três meses, a reavaliação do paciente vai balizar a conduta subsequente. Se a atividade inflamatória for atenuada, inicia-se a redução de 2,5 a 5mg por semana, na dose diária total, até que se atinja a dose de manutenção de 0,25 a 0,5mg/kg/dia, que será mantida pelo período médio de um ano. Se, ao fim deste período, for comprovada supressão da atividade, a prednisona será suspensa gradualmente até a total retirada. Se houver apenas estabilização, pode-se manter as doses baixas de 0,25 a 0,5mg/kg/dia por período mais prolongado. No caso de piora, as doses podem ser novamente aumentadas ou associadas a ciclofosfamida (14).

Lembrar que a corticoterapia pode ser acompanhada de inúmeros efeitos colaterais. Os mais comumente encontrados são: ganho ponderal, desencadeamento e piora do diabetes mellitus, osteoporose, hipertensão arterial, hemorragia digestiva alta, alterações do comportamento, retenção hidrossalina e hipocalcemia. Nos tratamentos a longo prazo, como preconizado nas PID, é sugerido o emprego em dias alternados, com dose dobrada nos dias de uso.

A rigor, não há limite de tempo para o uso de corticosteróides, mas o prolongamento é sempre acompanhado de aumento de efeitos colaterais.

Pode ser usado qualquer tipo de corticosteróide oral. O mais empregado é a prednisona. O deflazacort, que apresentaria menos efeitos colaterais adversos, não tem comprovado eficácia terapêutica semelhante à prednisona.

A PID idiopática merece as chamadas "doses altas", em vista de sua potencial agressividade. Em geral, inicia-se com a dose de 1,5mg/kg/dia de prednisona, que é mantida por 3 meses e, após, se for comprovada melhora da inflamação, a dose é diminuída para 1mg/kg/dia, de forma paulatina, reti-

rando-se 2,5 a 5mg por semana. Esse novo regime deve ser mantido por um ano e, após, a dose deve ser reduzida para 0,25 a 0,50mg/kg/dia. O tempo total de tratamento será balizado pelas avaliações de atividade (LBA, cintigrafia com gálio), além da situação clínica e de imagem (RX, TC-AR).

A PID relacionada às colagenoses não costuma mostrar grande resposta à corticoterapia oral.

Outros tipos de PID podem apresentar resposta variável. A conduta geral, acima relatada para a sarcoidose e a PID idiopática, serve para orientar o tratamento de todas as PID. Recordar sempre a necessidade de orientar-se pela avaliação da atividade inflamatória.

Algumas vezes, a corticoterapia oral usual não é capaz de suprimir a alveolite. Nesses casos, tem-se utilizado a pulsoterapia com metilprednisolona por via endovenosa, na dose de 2g uma vez por semana, diluída em 250 a 500ml de soro glicosado a 5%, infundida em 45 minutos. O número de pulsos não está plenamente determinado, mas é comum ser feito 4 a 6 vezes, sempre acompanhado pela avaliação da alveolite. Durante a pulsoterapia, mantém-se a prednisona oral em dose baixa de 0,25mg/kg/dia.

A comparação do regime de pulso com o clássico uso oral em doses altas (15) mostrou que a pulsoterapia pode reduzir mais intensamente a alveolite neutrofílica sem aumentar os efeitos colaterais. Assim, haveria vantagem no uso de pulso de corticosteróide.

A pulsoterapia com metilprednisolona é indicada como tratamento inicial em casos altamente agressivos, com intensa alveolite neutrofílica.

b) Ciclofosfamida e Azatioprina

Ciclofosfamida e azatioprina podem ser usadas em diversas circunstâncias:

- quando se constata falência da corticoterapia oral, após uso de 3 a 6 meses.
- quando há contra-indicação ao uso de corticosteróides.
- em casos graves de PID, com intensa alveolite, em que seu uso pode ser aventado até como inicial.
- na granulomatose de Wegener, como primeira opção.
- casos de sarcoidose que não respondem à terapêutica usual.

Das duas drogas, a mais utilizada é a ciclofosfamida (16,17). A ciclofosfamida oral, isolada ou em combinação com doses baixas de corticosteróide, é

muito mais efetiva em suprimir a alveolite neutrofílica (de alta ou de baixa intensidade) que a corticoterapia oral com altas doses. Assim, em casos graves, está indicado começar com ciclofosfamida isolada ou associada a prednisona.

A dose de ciclofosfamida oral é de 2mg/kg/dia. O período de utilização deve ser ajustado caso a caso. Uma primeira avaliação da atividade da alveolite deve ser feita aos três meses. Em geral, o tratamento é de um a dois anos. Os efeitos colaterais possíveis são, principalmente: leucopenia, infecções oportunistas, supressão da medula óssea, cistite hemorrágica, azospermia, amenorréia. Quando se faz terapêutica combinada à prednisona, esta última é feita na dose de 0,25mg/kg/d.

A pulsoterapia com ciclofosfamida também tem sido utilizada no caso de falência da corticoterapia ou como terapêutica inicial em casos muito graves. São feitos pulsos venosos na dose de 12-15mg/kg/dose, em 250 a 500ml de soro glicosado a 5%, no período de 45 minutos. Os três primeiros pulsos devem ter a freqüência quinzenal ou mensal. Após essa primeira série, faz-se reavaliação da intensidade da alveolite. Se necessário manter a terapêutica, os pulsos subseqüentes terão freqüência bimensal ou trimestral. Ainda não está bem estabelecida a duração total do tratamento, mas pode ser de 6 a 12 meses. O controle sobre os efeitos colaterais deve ser mais estrito que no uso oral da droga, especialmente a contagem de neutrófilos, que costuma atingir o mínimo após 15 dias da aplicação do pulso. Este tratamento pode ser acompanhado com o uso de prednisona em doses baixas (0,25mg/kg/d). Quando são suspensos os pulsos, o tratamento pode seguir com ciclofosfamida oral (2mg/kg/d) mais prednisona (0,25mg/kg/d), se for julgado necessário.

A azatioprina é muito menos utilizada que a ciclofosfamida. A dose preconizada é de 3mg/kg/dia, endovenosa, associada a doses baixas de prednisona (0,25mg/kg/d).

c) Outras Drogas

Eventualmente, outras drogas podem ser utilizadas.

A colchicina parece inibir a síntese de colágeno, a proliferação de fibroblastos e a atividade de macrófagos alveolares. Assim, teria ação antiinflamatória e antifibrótica. Com efeito, tem sido utilizada em casos de PID, especialmente nos idosos, em vista de mostrar menos efeitos colaterais que a prednisona. Os principais efeitos colaterais dizem

respeito à área gastrointestinal (diarréia). A dose é de 0,6mg/d e a terapêutica pode ser levada a cabo por longos períodos, mas, se após 6 meses não houver o sucesso esperado, pode ser substituída.

A penicilamina também foi tentada como impeditiva da fibrogênese, especialmente nas PID associadas às colagenoses. Embora pareça estabilizar a quantidade total de colágeno pulmonar, não interfere sobre as alterações estruturais da rede intersticial (remodelamento).

Clorambucil e vincristina foram ensaiados sem muito sucesso no controle da inflamação das PID. Ciclosporina também tem sido proposta.

3) Medidas Gerais e de Suporte

São aconselháveis as seguintes ações, com vistas a combater situações associadas e conseqüências das alterações causadas pelas PID:

- Programa de reabilitação respiratória e condicionamento físico geral.
- Psicoterapia e combate à depressão.
- Parada do tabagismo - Terapêutica do broncoespasmo. A associação de síndrome obstrutiva brônquica pode ser muito deletéria à síndrome restritiva das PID. O tabagismo parece ser fator primordial no desenvolvimento da granulomatose de células da Langerhans (granuloma eosinofílico ou histiocitose-X).
- Tratamento da tosse e da hiper-reatividade brônquica.
- Orientação nutricional.
- Controle da hipoxemia. A suplementação contínua de oxigênio pode ser necessária nos casos mais avançados.
- Controle da hipertensão pulmonar e do "cor pulmonale".
- Prevenção e tratamento de infecções bronco-pulmonares. A imunização anti-influenza e anti-pneumococo é aconselhada.
- Supressão ambiental de agente causal, geralmente inalatório. É sempre de fundamental importância esta medida. Nos casos de alveolite alérgica extrínseca, pode ser de vital importância. Na silicose, embora o afastamento do trabalho não provoque a cessação do processo inflamatório, ajuda a diminuir a carga estimulante.
- Suspensão de droga envolvida no processo patogênico, se for o caso.
- Tratamento de todas as manifestações concomitantes, na vigência de doenças associadas ou

sistêmicas. Colagenoses, vasculites, cirrose biliar primária e muitas outras são exemplos.

4) Controle da Resposta Terapêutica

Conforme temos frizado, o acompanhamento da intensidade do componente inflamatório é fundamental. Neste sentido, o LBA (% de neutrófilos, linfócitos e eosinófilos), a TC-AR ("vidro fosco") e a cintigrafia por gálio (captação pulmonar) são os métodos utilizados.

Dados clínicos, destacadamente a dispnéia e a capacidade de exercício (teste da caminhada de 6 ou 12 minutos), além de dados funcionais (capacidade pulmonar total, capacidade vital, difusão do monóxido de carbono, captação máxima de oxigênio, dados referentes à detecção de obstrução brônquica), devem fazer parte do acompanhamento desses pacientes, até para avaliação da eficácia terapêutica.

5) Transplante Pulmonar

Nos dias de hoje, embora realizado poucas vezes por motivos operacionais, o transplante pulmonar é muitas vezes a única opção frente aos casos mais graves. A precaução de não deixar o caso agravar-se a ponto de impedir a operação deve estar na base da indicação de tal procedimento em casos bastante avançados que não respondem aos tratamentos tentados.

Tratamento Futuro⁽¹⁸⁾

Novas terapêuticas já estarão disponíveis em curto prazo e muitas outras estão sendo testadas. As seguintes linhas devem ser consideradas em futuro próximo:

1) Inibidores de Citocinas

Inibidores naturais de citocinas como, por exemplo, o do receptor de IL-1, estão sendo testados. Há ligação com o receptor sem que se verifique excitação do mesmo. Ocorre, portanto, bloqueio e impedimento do prosseguimento da cadeia inflamatória.

Receptores solúveis e anticorpos monoclonais bloqueadores são outras possibilidades consideradas e em estudo.

Antiproteases que bloqueiam enzimas necessárias para promover a ativação de uma citocina são um novo caminho, também em via de teste.

IL-4 pode regular a expressão do gene de IL-1 e, portanto, inibir as fases mais precoces da inflamação.

2) Inibidores de Fatores de Crescimento

O fator TGF α parece ter importante papel na indução de fibrose, pois ativa o crescimento de fibroblastos. Inibidores desse fator ou anticorpos bloqueadores são importantes pontos de intervenção que vêm sendo perseguidos. Os receptores solúveis também estão sendo estudados.

3) Agentes Antifibróticos

Agentes específicos para inibir o processo fibrótico são uma boa perspectiva de pesquisa.

Suplementação da dieta com niacina e taurina parece que é uma arma neste sentido.

Outros agentes antifibróticos são os antagonistas dos receptores de PAF e a pirfenidona.

A cis-4-hidroxi-L-prolina parece inibir a formação da tríplice hélice de colágeno.

4) Antiproteases

Muitas proteases podem provocar injúria endotelial, epitelial ou do interstício. Um grande número de antiproteases foi desenvolvido e, em breve, estará disponível.

5) Novos Agentes Antiinflamatórios

Aperfeiçoamento moleculares dos corticosteróides podem aumentar sua potência antiinflamatória e/ou diminuir os efeitos colaterais.

Os difosfonatos são uma esperança concreta entre os antiinflamatórios, embora seus mecanismos de ação ainda sejam obscuros.

6) Antioxidantes

A aplicação prática da catalase e da superóxido-dismutase como enzimas que combatem a permanência de radicais livres, pode ser um grande passo no combate a esse mecanismo básico de lesão celular. A estratégia de introduzir essas enzimas por meio de lipossomas pode evitar efeitos colaterais desagradáveis.

7) Regulação do Tráfego de Leucócitos

A interferência na passagem de neutrófilos do interior dos vasos sanguíneos para o interstício pul-

monar é muito promissora. Moléculas de adesão podem sofrer interferência de drogas que estão sendo testadas e, assim, impedir uma linha importante nos mecanismos inflamatórios.

8) Terapia Genética

Embora não se tenha evidências de que as doenças fibróticas pulmonares tenham uma determinação genética, há a possibilidade de interferir sobre a formação de componentes específicos das cadeias de inflamação. Esta é uma linha que pode ser muito desenvolvida nos anos futuros.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Hunninghake GW, Kalica AR. Approaches to the treatment of pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:915-918.
- 2-Tavares JL, Jansen JM. Pneuonopatias intersticiais difusas. Rio de Janeiro: Liv Atheneu Ed.,1990.
- 3-Hunninghake GW, Kawanami O, Ferrans OJ, Young RC Jr, Roberts WC, Crystal RG. Characterization of the inflammatory and immune effector cells in the lung parenchyma of patients with interstitial lung disease. *Am Rev Resp Dis* 1981; 123:407-412.
- 4-Martin JM, Williams DE, Dines DE, Sanderson DR. Interstitial lung disease. Assessment by bronchoalveolar lavage. *Mayo Clin Proc* 1983; 58:751-757.
- 5-Daniele RP, Elias JA, Epstein PE, Rossman MD. Bronchoalveolar lavage: Role in the pathogenesis diagnosis and management of interstitial lung disease. *Ann Intern Med* 1985; 102:93-108.
- 6-Rudd RM, Haslam PL, Turner-Warwick M. Cryptogenetic fibrosing alveolitis. Relationship of pulmonary physiology and bronchoalveolar lavage to response to treatment and prognosis. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124:1-8.
- 7-Gay SE, Kazerooni EA, Toews GB, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. Predicting response to therapy and survival. *Am J Resp Crit Care Med* 1998; 157:1063-1072.
- 8-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.
- 9-Bjoraker JA, Ryn JH, Edwin MK, et al. Prognostic significance of hystopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:199-203.
- 10- Katzenstein ALA, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical relevance of pathologic classification (State of the art). *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1301-1315.

- 11-Reynolds HY. Diagnostic and management strategies for diffuse interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 113:192-202.
- 12-Booth HL, Walters EH. Interstitial lung disease in the elderly patient. In: Connolly MJ. *Respiratory disease in the elderly patient*. London: Chapman & Hall Medical, 1996.
- 13-Mapel DW, Samet JM, Coultas DB. Corticosteroids and the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Past, present, and future. *Chest* 1996; 110:1058-1067.
- 14-Costa CH, Negreiros M, Souza JF, Tavares JL, Jansen JM. Ciclofosfamida como tratamento alternativo da sarcoidose. *Pulmão RJ* 1998; 7:35-40.
- 15-Keogh BA, Bernardo J, Hunninghake GW, Line BR, Price DL, Crystal RG. Effect of intermittent high dose parenteral corticosteroids on the alveolitis of idiopathic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127:18-22.
- 16-Baughman RP, Lower EL. Use of intermittent, intravenous cyclophosphamide for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:288-292.
- 17-O'Donnell K, Keogh B, Cantin A. Pharmacologic suppression of the neutrophil component of the alveolitis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:288-292.
- 18-Hunninghake GW, Kalica AR. Approaches to the treatment of pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:915-918.