21 FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA. PATOGENIA, TRATAMENTO E FATORES PROGNÓSTICOS

Carlos Alberto de Castro Pereira

Doutor em Pneumologia, Escola Paulista de Medicina. Coordenador dos Ambulatórios de Doenças Intersticiais UNIFESP/EPM e HSPE-FMO/SP

Ester N. A. M. Coletta

Professora Doutora Adjunta do Departamento de Patologia da UNIFESP. Médica patologista do Serviço de Anatomia Patológica do HSPE-FMO/SP

Tatiana S. Malheiros Nunes

Pneumologista Pós-graduanda da Disciplina de Pneumologia da UNIFESP/EPM

Introdução e Patogênese

Atualmente o termo clínico fibrose pulmonar idiopática (FPI) tem sido recomendado somente para pacientes com fibrose pulmonar que apresentam padrão histológico de pneumonia intersticial usual (1). A doença acomete pacientes em geral acima de 60 anos, embora em alguns estudos iniciais sobre essa entidade, incidência maior tenha sido observada entre 50-60 anos (2,3). Os homens são mais acometidos (2:1) que as mulheres, entretanto, em algumas séries, igualdade nesta distribuição foi observada (4). Forma familiar da doença é descrita e provavelmente se trata de uma entidade diferente (5,6). Clinicamente o início é insidioso cursando com dispnéia progressiva, muitas vezes acompanhada de tosse não produtiva. Febre é incomum (7,8). Há uma forte suspeita de que a doença possa evoluir de forma assintomática durante anos e quando surgem os primeiros sintomas, os pacientes apresentam alterações radiográficas e anatomopatológicas acentuadas. Baqueteamento digital pode ser encontrado em 40% a 70% dos pacientes (3,4,10,12). Outro achado bastante frequente na FPI, embora não tenha influência na sobrevida, é a presença de estertores teleinspiratórios, ou em "velcro" ou estertores finos difusos. São encontrados em mais de 90% dos casos em projeção de lobos inferiores (3). FPI é uma doença progressiva, com prognóstico ruim e com taxa de mortalidade variando de 59% a 70% (4,7,8,13,15).

Estamos entrando numa era dourada, na qual a compreensão aumentada dos mecanismos celulares e moleculares da fibrose pulmonar idiopática irá nos dar oportunidade de melhor compreender e tratar esta doença frequentemente fatal (12).

Há vários anos o conceito de alveolite seguido de fibrose foi proposto para explicar a tendência evolutiva de muitas doenças pulmonares intersticiais. Esta hipótese, da "**fibrose inflamatória**" afirma que a inflamação crônica lesa o pulmão e modula a fibrogênese, desembocando no chamado pulmão fibrótico terminal. Contudo, a inflamação não é um achado histopatológico proeminente na FPI, incluindo seus estágios iniciais (22). A inflamação observada, discreta, sempre se associa às áreas de fibrose. Num estudo recente, Coletta não encontrou a correlação inversa esperada entre o grau de inflamação e fibrose em biópsias abertas de 50 pacientes com FPI e padrão de pneumonia intersticial usual (13). Isto deveria ocorrer se houvesse uma progressão ordenada de inflamação para fibrose. Na tomografia computadorizada de alta resolução as áreas de vidro fosco representam na verdade doença fibrótica em fase mais inicial, e não processo inflamatório como habitualmente se imagina. Num estudo inicial de 12 pacientes (incluindo 1 com pneumonia intersticial descamativa) foi sugerida associação entre vidro despolido e celularidade aumentada na biópsia pulmonar (14). Contudo, dois estudos maiores posteriores demonstraram que a extensão do vidro despolido se correlaciona com achados na biópsia indicativos de fibrose pulmonar (15). Estas áreas não regridem com o tratamento; ao contrário frequente-

mente observa-se progressão para faveolamento.

Embora inflamação na FPI seja aparentemente secundária, é reconhecido que leucócitos polimorfonucleares são recuperados em maior número no lavado broncoalveolar e linfócitos estão presentes em maior número no interstício. Os granulócitos liberam oxidantes, o que combinado com uma deficiência relativa de glutationa comprovada no líquido de revestimento epitelial de pacientes com FPI, poderia resultar em lesão tecidual. Junto com os macrófagos estes granulócitos também liberam enzimas proteolíticas que aumentam a lesão. A acetilcisteína dada em doses elevadas, 600 mg via oral 3 vezes ao dia tem efeito anti-oxidante e produziu pequena melhora funcional em 18 pacientes com FPI (16). Um grande estudo está em curso na Europa.

Linfócitos, CD4 e CD8 também estão presentes na FPI e um perfil de citoquinas do tipo TH2 (IL-4, IL-10 e IL-13) é observado com redução ou perda completa da transcrição do gama-interferon, o principal mediador da reação do tipo TH-1(17).

Estudos experimentais demonstram que é possível haver **lesão epitelial e fibrose** sem a participação de células sanguíneas (12). Esta hipótese, de que a fibrose resulta diretamente da lesão epitelial e do reparo tecidual anormal, é a mais aceita atualmente. A doença se inicia nos chamados focos fibroblásticos .

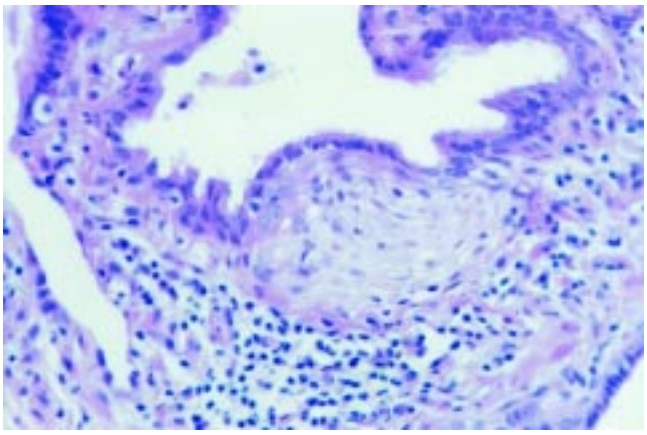

Figura – Foco fibroblástico com hiperplasia do epitélio alveolar (HE, 400 x)

Depois da lesão alveolar localizada, o epitélio deve iniciar um processo de reparação para restituir a barreira alvéolo-capilar (14). Na FPI esta resposta parece lenta e inadequada. A lesão epitelial decorre de agressão pelo fator etiológico desconhecido ou resulta da apoptose dos pneumócitos do tipo II (18). Na FPI existe perda das células do tipo I que deveriam ser substituídas por diferenciação dos pneumócitos do tipo II o que não ocorre pelo processo de reparo prejudicado. Isto resulta em alterações do surfactante e colapso alveolar.

Na FPI as células epiteliais expressam várias citoquinas e fatores de crescimento como TGF-β1 e TNF-α que promovem a migração de fibroblastos e proliferação e acúmulo de matriz extra-celular. O TGF-β é importante, estando elevado em fibrose experimental e na FPI em humanos (19). Há um balanço entre gama-interferon e TGF-b1 na FPI. Vários estudos demonstraram que o gama-interferon está profundamente reduzido. O tratamento com gama-interferon reduz os níveis de TGF-β e resulta em melhora funcional (20).

Existe crescente interesse na importância da apoptose das células epiteliais durante o desenvolvimento da fibrose pulmonar. Animais com sistemas moleculares deficientes para indução da apoptose, desenvolvem menos fibrose após exposição à bleomicina (21).Recentemente, Barbas Filho e cols confirmaram a presença de apoptose nos pneumócitos do tipo II em biópsias de pacientes com FPI (18). Esta apoptose pode decorrer de vários mecanismos. O TGF-β poderia resultar em maior expressão das proteínas supressoras de tumores P53 e P21 que induzem a apoptose (22). Oxidantes poderiam lesar o DNA, também resultando em apoptose. Esta poderia também decorrer da ativação dos miofibroblastos sendo portanto um fenômeno secundário decorrente do desencadeamento da fibrose, porém impedindo o reparo alveolar adequado. Os miofibroblastos, evidentes nos focos fibroblásticos também podem lesar a membrana basal; a integridade desta é essencial para reparo tecidual adequado. Miofibroblastos e células epiteliais alveolares parecem liberar inibidores das metalo-proteases impedindo a apoptose esperada dos miofibroblastos necessária para o reparo tecidual.

Tratamento

A fibrose pulmonar idiopática apresenta um curso progressivo, oferecendo um desafio terapêutico para aqueles que lidam com doenças intersticiais

(3,10,23).

Vários estudos vêm se sucedendo em opções terapêuticas que incluem agentes antiinflamatórios, citotóxicos, anti-fibróticos, e mais recentemente antioxidantes e inibidores de citocinas e fatores de crescimento.

A grande maioria dos estudos sobre tratamento da FPI apresenta algumas limitações metodológicas (desenho do estudo, critérios não homogêneos para definição de FPI, amostra pequena, tempo de seguimento curto, duração do tratamento não padronizada), o que dificulta a comparação entre os mesmos e uma conclusão a respeito da melhor escolha terapêutica (1).

Há na literatura, no momento, apenas dois estudos randomizados, controlados sobre tratamento em FPI, envolvendo corticóide e imunossupressor. Ambos demonstram uma tendência à melhora na sobrevida nos pacientes que utilizaram o esquema combinado, o que motivou a American Thoracic Society (ATS) a preconizar como primeira opção para o tratamento da FPI atualmente, a associação corticóide e imunossupressor (23). As críticas ao estudo de Johnson et al. devem-se à amostra pequena (n=43), à inclusão de pacientes com doença do colágeno e à utilização de doses diferentes de corticóide nos dois grupos estudados. Em relação ao trabalho de Raghu et al., a crítica se restringe à amostra (n=27) que é pequena para demonstrar diferença eventual significativa (erro tipo II).

Em concordância com estes estudos, no Congresso Brasileiro de Pneumologia e Tisiologia de 2000, Pereira et al. mostraram o resultado preliminar de um trabalho retrospectivo onde também se evidenciou tendência à melhora da sobrevida no grupo que usou imunossupressor (p=0,07). Uma análise aprofundada destes dados está em curso, com maior tempo de seguimento.

A estratégia terapêutica atual visa suprimir o componente inflamatório, não havendo nenhuma medicação que comprovadamente reverta este processo (1). A despeito disto, o tratamento deve ser iniciado o mais precocemente possível, objetivando-se evitar uma progressão rápida da doença, ponderando-se sempre o binômio risco-benefício e respeitando-se as contra-indicações: idade superior a 70 anos, obesidade mórbida, doença cardíaca, diabetes ou osteoporose, função pulmonar severamente comprometida e pulmão em fase terminal (faveolamento extenso) (1). Ao contrário da ATS, o consenso britânico, nos casos novos com dados de estabilidade evolutiva, orienta que se aguarde 3 meses para avaliar a possível introdução da terapêutica (24). Acreditamos que o curso lento da doença ofereça uma falsa impressão de benignidade (estabilidade), portanto somos simpatizantes com a proposta da ATS.

Descreveremos a seguir as drogas disponíveis para tratamento da FPI, dando maior ênfase àquelas de uso mais corrente, ressaltando-se dose de administração, monitorização sequencial e efeitos colaterais.

1 - Corticóide

O corticóide constitui-se na primeira opção terapêutica, havendo na literatura um percentual de melhora de aproximadamente 10 a 30% quando se utilizam critérios de avaliação quantitativos, sendo superior a 40% se os critérios são subjetivos ou não bem definidos (1).

a) Mecanismo de ação

O corticóide age alterando a função humoral e celular, modificando a resposta inflamatória e imune, pela inibição do recrutamento dos neutrófilos e macrófagos-monócitos no sítio inflamatório, uma das vias certamente implicadas na perpetuação da lesão pulmonar (25).

b) Iniciando o tratamento

Através da investigação clínica detalhada e dirigida, antes do início do tratamento tenta-se identificar fatores de contra-indicação absoluta ou relativa ao uso do medicamento (problemas cardiovasculares, diabetes de difícil controle, alterações oftalmológicas,etc.). Afastadas as contra-indicações, o segundo passo é minimizar a chance de complicações, devendo o paciente ser submetido a exames como hemograma, bioquímica do sangue, protoparasitológico de fezes. Para os pacientes idosos de ambos os sexos e mulheres menopausadas em qualquer idade é adequado antes de iniciar a terapêutica realizar densitometria óssea. Fatores corrigíveis devem ser abordados prontamente.

c) Posologia

A droga pode ser administrada via oral ou endovenosa, sendo esta última reservada para os ca-

sos rapidamente progressivos ou quando se necessita assegurar a terapêutica.

O esquema preconizado via oral utiliza a prednisona nas seguintes doses tomadas pela manhã:

0,5 mg/Kg*/dia por 1 mês, após
0,25 mg/Kg*/dia por 2 meses, após
0,125 mg/Kg*/dia ou 0,25 mg/Kg em dias alternados até avaliação sequencial.
* peso ideal

Anteriormente se preconizavam doses mais elevadas (1mg/Kg/dia).Um estudo recente, não controlado (26) demonstrou não haver diferença aparente entre dose alta e baixa de corticóide. A associação com imunossupressores também favorece a utilização de doses mais baixas de corticóide.

A administração sob a forma de pulsoterapia (endovenosa) utiliza a metilprednisolona, que deve ser administrada 1 vez por semana durante 3 meses, num total de 12 ciclos, a nível ambulatorial. A dose varia de 500 a 1000mg, diluída em 250 a 500ml soro fisiológico 0,9% ou soro glicosado 5%, infundida em 1 a 2 horas, fazendo-se controle a cada 15 minutos de freqüência cardíaca e pressão arterial (27).

O corticóide deve ser administrado por um período de pelo menos 3 meses para que se possa avaliar a resposta ao tratamento, podendo-se prolongar, na ausência de efeitos colaterais, até completar 6 meses.

d) Efeitos colaterais

Apesar de o corticóide ser habitualmente bem tolerado, os efeitos adversos mais frequentes devem ser informados ao paciente e motivo de atenção e busca contínua por parte do médico nas consultas de retorno. Dentre os efeitos colaterais associados ao uso de corticóide são citados: úlcera péptica, catarata capsular posterior, aumento da pressão intraocular, hipertensão arterial sistêmica, alterações endócrino-metabólicas (giba, fácies em lua cheia, irregularidades menstruais, impotência, hiperglicemia, hipocalemia, alcalose metabólica, insuficiência adrenal secundária), osteoporose, necrose asséptica de cabeça do fêmur e úmero, euforia, depressão ou psicose, supressão da resposta imune aos testes cutâneos, miopatia (25). Em relação à miopatia, deve-se atentar que não raramente acomete a musculatura respiratória sendo causa de piora da dispnéia. Em pacientes usando corticóide cronicamente deve-se sempre, antes de se atribuir à doença a piora da dispnéia, proceder à medida de forças musculares (28).

e) Monitorização do tratamento

Além da avaliação clínica dos sinais e sintomas relacionados aos possíveis efeitos colaterais, a cada 3 meses o paciente deve colher hemograma, bioquímica do sangue (dosagem de sódio, potássio, uréia, creatinina, glicemia) e anualmente realizar densitometria óssea.

Havendo indício de complicação mais séria (infecção, diabetes, etc.) o tratamento deve ser suspenso de maneira gradual, a fim de evitar a síndrome de retirada do corticóide, que se caracteriza por astenia intensa, fraqueza, mialgias, decorrente da suspensão súbita do corticóide. O esquema deve ser feito reduzindo-se 2,5mg a cada 15 dias até se atingir a dose de 2,5mg quando então se retira a droga.

2 - Ciclofosfamida

A atual recomendação da ATS orienta a utilização da ciclofosfamida juntamente com a prednisona como primeira linha para tratamento da FPI (1).

a) Mecanismo de ação

A ciclofosfamida é um agente alquilante da família da mostarda nitrogenada. A forma ativa é obtida após a metabolização pelo citocromo P 450. Os metabólitos ativos agem diminuindo o número e função dos linfócitos e também exercendo efeitos antiinflamatórios (25).

b) Iniciando o tratamento

Semelhante ao descrito para o corticóide, antes de iniciar a terapêutica com a ciclofosfamida, deve-se fazer uma avaliação clínica do paciente e colher hemograma e urina I, a fim de avaliar alterações hematológicas e/ou urinárias que contra-indiquem o uso da medicação.

c) Posologia

A administração via oral da droga utiliza dose de 2 mg/kg/dia, até no máximo 100 a 150 mg/dia. O início da terapêutica deve ser gradual até se atingir a dose máxima recomendada acima. Desta forma iniciamos com uma dose diária de 50mg/dia (1 comprimido), e a cada 15 dias, se o paciente apresenta hemograma e urina I normais, esta dose diária é sequencialmente aumentada em 25mg até que seja atingida a dose total (100 a 150 mg/dia), quando então o controle de

hemograma e urina I passa a ser mensal. O paciente deve ser orientado a aumentar a ingesta hídrica e a esvaziar a bexiga com freqüência (25).

O esquema endovenoso com ciclofosfamida vem motivando vários estudos, todos justificados pelo fato desta forma de administração está associada a melhor tolerância e menos efeitos colaterais a longo prazo, além do fato de se conseguir um efeito poupador de corticóide o que representa interesse para os pacientes candidatos a transplante pulmonar (29).

A dose preconizada para pulsoterapia é de 15mg/Kg, até um máximo de 1000 a 1500 mg (29). A droga deve ser diluída em 500 a 1000 ml de soro fisiológico 0,9% e administrada em 1-2 horas, com controle de pressão arterial e pulso a cada 15 minutos. Quando disponível, com o objetivo de diminuir os efeitos vesicais da ciclofosfamida, deve-se infundir MESNA na posologia de 20% da dose de ciclofosfamida a cada 3 horas por 12 horas (30). O tratamento é iniciado com 500 mg de ciclofosfamida, e a cada 2 semanas, após serem checados hemograma e urina I, a dose é aumentada em 250 mg até que se atinja a dose máxima preconizada (1000 a 1500 mg), que então será repetida de forma mensal por 12 a 18 meses, sempre com controle laboratorial prévio (29). Devido a ocorrência de náuseas e vômitos em mais de 25% dos pacientes submetidos à pulsoterapia, preconiza-se acrescentar na infusão 3 a 4 ampolas de metoclopramida, ou nos casos de maior intolerância, ondansetrona (0,15 mg/Kg) a intervalos de 4 horas por 12 horas. A utilização de dexametasona (20 mg) endovenosa é reservada para os casos refratários (30).

A avaliação quanto a resposta ao tratamento necessita de um tempo de uso de pelo menos 4 a 6 meses.

Os casos rapidamente progressivos de FPI, ou aqueles que entram em fase acelerada da doença, não se beneficiam de doses diárias endovenosas isoladas de ciclofosfamida, pois seu efeito de ação requer pelo menos 2 semanas, devendo-se portanto, usar a ciclofosfamida associada à pulsoterapia com corticóide.

d) Efeitos colaterais

Os principais efeitos adversos da droga se relacionam às alterações hematológicas e urinárias, sendo descritos: leucopenia, anemia, trombocitopenia, cistite hemorrágica, neoplasia de bexiga, infecções, infertilidade (em homens pode ser irreversível), falência ovariana, potencial teratogênico, náusea, diarréia, fadiga (25). Os efeitos carcinogênicos têm maior chance de ocorrer quanto maior for a dose cumulativa da medicação, orientando-se não ultrapassar a dose cumulativa de 50g, visto esta dose estar associada a um risco de 6 a 14 vezes maior de cistite hemorrágica ou neoplasia de bexiga (29,30).

e) Monitorização do tratamento

O controle periódico do hemograma e urina I é indispensável a intervalos já mencionados anteriormente. Havendo leucopenia (leucócitos < 3.000/mm^3), a droga deve ser descontinuada por 15 dias, quando então os exames são repetidos e caso estejam normalizados, tenta-se reintrodução da terapêutica com dose mais baixa.

Se a contagem de leucócitos atingir valores $\leq$ 4.000/mm^3 ou plaquetas $\leq$ 100.000/mm^3, a dose da ciclofosfamida deve ser suprimida em 50%, até que seja colhido novo hemograma em 1 semana. Caso neste intervalo não tenha havido recuperação hematológica, a droga será suspensa até que os parâmetros hematimétricos permitam sua reintrodução (1). Havendo linfopenia menor que 800/mm^3, suspende-se a medicação.

Em relação à monitorização da urina I, a ocorrência de hematúria (microscópica ou macroscópica) é um marcador de lesão vesical induzida pela droga, sendo indicação absoluta para a suspensão da mesma (30).

Deve-se ressaltar que alguns pacientes não declinam a contagem de leucócitos, tal fato não indica ineficiência da droga, portanto não justifica o aumento da dose além do máximo preconizado (1).

3 - Azatioprina

Em associação com o corticóide, a azatioprina vem sendo utilizada para tratamento da FPI, havendo na literatura um estudo randomizado controlado demonstrando algum benefício (23). Pelo fato de ser melhor tolerada, a British Thoracic Society a recomenda como droga a ser associada ao corticóide (31). Deve-se ressaltar que a azatioprina é menos potente que a ciclofosfamida, sendo que seu efeito imunossupressor tem início mais lento (30).

Em nosso país o uso acaba sendo limitado pelo alto custo.

a) Mecanismo de ação

A droga é convertida a mercaptopurina, que interfere na síntese do DNA e de maneira menos significativa do RNA e das proteínas, suprimindo a atividade da célula natural *"killer"*, a produção de anticorpos e a citotoxicidade celular anticorpo dependente (25).

b) Iniciando o tratamento

Antes do início do tratamento, além da avaliação clínica, os pacientes devem colher hemograma e enzimas hepáticas para que se tenha valores de referência, visto que a azatioprina promove alterações nestes setores.

c)Posologia

A dose recomendada varia de 1 a 2 mg/Kg/dia não devendo ser ultrapassado o máximo de 200 mg/dia. O início do tratamento deve ser gradual e realizado de forma semelhante ao descrito para ciclofosfamida até que se atinja a dose máxima. O controle é feito com hemograma e enzimas hepáticas (TGO,TGP, fosfatase alcalina) (1,23). O hemograma deve ser colhido a cada 15 dias nas primeiras 6 semanas, e após este prazo, mensalmente (30).

A avaliação da resposta terapêutica deve ser feita após 4 a 6 meses do início da medicação.

d) Efeitos colaterais

A intolerância gastrointestinal (náusea, vômito, e menos freqüentemente úlcera péptica e diarréia) é a reação mais comum à azatioprina, evidenciando-se também: leucopenia, anemia, trombocitopenia, aplasia de células vermelhas e elevação de enzimas hepáticas. Na literatura os dados são conflitantes em relação ao potencial carcinogênico, havendo relatos de teratogenicidade, apesar de neste último aspecto ser mais segura que a ciclofosfamida (25,30).

e)Monitorização do tratamento

Em relação ao hemograma as orientações são as mesmas descritas para a ciclofosfamida. As enzimas hepáticas devem ser dosadas mensalmente, caso haja aumento $\geq$ 3 vezes do valor normal, a medicação deve ser reduzida ou suspensa.

4 - Colchicina

A controvérsia que o tratamento da FPI causa motiva a busca de outras classes de drogas, dentre as quais as antifibróticas. Talvez a falência de alguns pacientes em responderem aos antiinflamatórios (corticóide) se deva ao estágio avançado da doença. Nesta situação os antifibróticos poderiam ter um papel mais expressivo (32). Associado ao descrito acima é fato que a colchicina tem menos efeito colateral que o corticóide.

Há na literatura dois estudos com desenho mais adequado envolvendo colchicina. O trabalho de Douglas et al. reúne uma amostra pequena (12 no grupo corticóide x 14 no grupo colchicina) e não demonstrou dados objetivos de melhora ou estabilidade da doença(33). Selman et al. avaliaram quatro grupos diferentes de tratamento: prednisona isolado, prednisona e colchicina, prednisona e penicilamina, prednisona, colchicina e penicilamina, cada um com um número pequeno de pacientes, não se verificando diferença estatística (34).

A colchicina age interferindo na função mitótica celular, inibindo a migração de granulócitos e a liberação de proteínas celulares, interferindo na secreção de colágeno pelos fibroblastos e aumentando a ação da colagenase (25).

Atualmente o uso isolado da colchicina está restrito aos casos com contra-indicação ao tratamento habitual (sobretudo em idosos), sendo que a dose preconizada é de 0,5 mg via oral 1 a 2 vezes ao dia ou na dose única de 1,5 mg, de acordo coma tolerância do paciente (25).

Os principais efeitos adversos incluem: náusea, vômito, dor abdominal e diarréia, estando a administração prolongada associada a agranulocitose, trombocitopenia e aplasia de medula (25).

5 - Novas drogas

O **gama-interferon** foi utilizado em um ensaio clínico em 18 pacientes com FPI, resistentes ao uso de corticosteróides (20). Os doentes foram alocados para tratamento com prednisolona 7,5 mg/dia isolada ou associada com gama-interferon-1b (200 mcg subcutâneo 3 vezes por semana), por 1 ano. A melhora na CVF, CPT e PaO2 foi evidente no grupo tratado com gama-interferon. Muitos efeitos colaterais são descritos com este fármaco, os mais comuns sendo febre, mialgias e calafrios, especialmente nos 3 primeiros meses de tratamento. Um grande estudo em fase III está em curso na América do Norte para confirmar estes achados.

Ziesche refere que o gama-interferon não pode ser interrompido sem o risco de reaparecimento da fibrose, embora em vários pacientes, a quantidade pode ser gradualmente reduzida (35). De qualquer modo os custos são muito elevados. O autor também assinala que o tratamento de doentes com história de dispnéia de mais de 3 anos de duração reduz a probabilidade de melhora funcional.

Pifernidona - Um estudo não controlado foi publicado (36), envolvendo 54 pacientes com falha após o uso de corticosteróides, com tempo médio de evolução de quase 5 anos. A sobrevida após 2 anos foi de 78 %. Estes resultados são difíceis de interpretar devido a um possível efeito de seleção e falta de um grupo controle. Este fármaco não é comercialmente disponível em nenhum país.

Avaliação da Resposta à Terapêutica

A avaliação da terapêutica deve ser feita através de dados clínicos, radiológicos e funcionais a cada 3 meses até um total de 18 meses de seguimento, quando então o tratamento passa a ser individualizado (1):

1 – Dados clínicos: escore de dispnéia (utilizamos a escala de transição de Mahler) ou avaliação da freqüência e severidade da tosse.

2 – Dados radiológicos: radiograma de tórax deve ser realizado a cada 3 meses e TCAR anualmente ou em um intervalo menor frente a mudanças acentuadas.

3 – Dados funcionais: capacidade vital forçada (CVF), mais disponível; capacidade pulmonar total (CPT); capacidade de difusão do monóxido de carbono (DCO); saturação de oxigênio (SO_2) e pressão parcial de oxigênio (PaO_2) obtidos durante repouso e teste de exercício.

A cada 6 meses, utilizando os dados acima, será decidido por manutenção, permuta ou suspensão do tratamento vigente, a depender da evolução do paciente ser classificada como favorável, estável ou falência.

1 – Evolução favorável - definida por 2 ou mais critérios abaixo, documentados em 2 visitas consecutivas com intervalo de 3 a 6 meses:

• Diminuição dos sintomas

• Redução das alterações parenquimatosas no radiograma de tórax ou TCAR

• Dois ou mais critérios fisiológicos abaixo:

- aumento $\geq$ 10% na CPT ou CVF (ou no mínimo 200 ml ou mais)

- aumento $\geq$ 15% na DCO (ou variação $\geq$ 3 ml/min/mmHg)

- aumento $\geq$ 4% ou normalização da SO_2 ou $\geq$ 4 mmHg na PaO_2, durante teste de exercício

2 – Evolução estável - definida por 2 ou mais critérios abaixo, documentados em 2 visitas consecutivas com intervalo de 3 a 6 meses:

• Redução das alterações parenquimatosas no radiograma de tórax ou TCAR

• Dois ou mais critérios fisiológicos abaixo:

- alteração <10% na CPT ou CVF (ou variação < 200 ml)

- alteração < 15% na DCO (ou variação < 3 ml/min/mmHg)

- alteração < 4% da SO_2 ou < 4 mmHg da PaO_2, durante teste de exercício

3 – Evolução com falência - definida por 2 ou mais critérios abaixo, documentados em 2 visitas consecutivas com intervalo de 3 a 6 meses:

• Piora dos sintomas

• Aumento das alterações parenquimatosas no radiograma de tórax ou TCAR

• Dois ou mais critérios fisiológicos abaixo:

- diminuição $\geq$ 10% na CPT ou CVF (ou no mínimo 200 ml ou mais)

- diminuição $\geq$ 15% na DCO (ou variação $\geq$ 3 ml/min/mmHg)

- diminuição $\geq$ 4% da SO_2 ou $\geq$ 4 mmHg PaO_2, durante teste de exercício

Na prática, a CVF e a DCO são as medidas funcionais mais utilizadas para monitorização.

Após 6 meses do início do tratamento se a evolução do paciente demonstra falência, a terapêutica deve ser suspensa ou trocado o agente citotóxico ou considerado uma medicação alternativa ou transplante pulmonar. Se o paciente permanecer estável ou com evolução favorável, o tratamento inicial deve ser mantido.

Após 12 meses do início do tratamento, havendo falência, a terapêutica deve ser suspensa ou optado por medicação alternativa ou transplante pulmonar. Caso haja estabilidade ou evolução favorável, o tratamento inicial deve ser mantido.

A partir dos 18 meses a terapêutica deve ser individualizada para cada paciente de acordo com a resposta clínica e tolerância à medicação, sendo que a continuidade da droga de forma indefinida só está preconizada para aqueles onde haja evidência que sua supressão determine piora do quadro clínico-funcional.

Transplante pulmonar

Mais de 10000 transplantes de pulmão foram realizados no mundo, desde a retomada deste procedimento em 1983 quando associou-se a ciclosporina como imunossupressor.

A sobrevida estimada é de 65% em 2 anos e de 45% em 5 anos, sendo que estratificando-se resultados em períodos, observou-se melhora dos resultados nos últimos 5 anos de forma estatisticamente significante, com sobrevida em 2 anos de aproximadamente 70% (37).

A fibrose pulmonar idiopática é uma das principais indicações de transplante pulmonar após o enfisema pulmonar.

Devemos considerar o transplante pulmonar como opção terapêutica na fibrose pulmonar idiopática quando houver falência ao tratamento com imunossupressor e corticóide (mínimo 6 meses), caracterizada como piora da hipoxemia ao esforço ou repouso ou queda progressiva da CVF, desde que preencham os critérios gerais de indicação ao transplante pulmonar e não apresentem contra-indicações (38).

Avaliação geral do receptor

Doença pulmonar avançada com repercussão clínica e funcional importante
Opções medicamentosas esgotadas
Expectativa de vida menor que 2 a 3 anos
Tratamento ambulatorial, com condições para reabilitação respiratória
Estado nutricional aceitável (80 a 120% do peso ideal)
Perfil psicológico e social adequados
Condição sócio- econômica mínima para garantir o tratamento pós-transplante

Idade do receptor

Transplante cardio-pulmonar – máximo 55 anos
Transplante bilateral – máximo 60 anos
Transplante unilateral – máximo 65 anos

Contra-indicações

Instabilidade clínica
Infecção sistêmica ou pulmonar incontrolável
Neoplasia
Comprometimento significante de outros órgãos vitais (fígado, rins, sistema nervoso central)
Dependência a drogas ou álcool . Tabagismo atual
Distúrbios psicossociais ou não adesão ao tratamento
Infecção HIV
Antigenemia positiva – hepatite B
Infecção Hepatite C com evidência histológica de comprometimento hepático.

Os pacientes com fibrose pulmonar idiopática geralmente são encaminhados para transplante pulmonar em fase muito avançada da doença, constatando-se a maior mortalidade entre estes receptores na lista de espera.

O transplante unilateral está indicado na maioria dos casos, pois o pulmão com fibrose apresenta baixa complacência e elevada resistência vascular garantido a preferência da ventilação e da perfusão ao pulmão transplantado, evitando distúrbios de ventilação e perfusão. O transplante bilateral pode ser necessário quando há bronquiectasias de tração com supuração, aumentando o risco de infecção após o transplante caso o mesmo seja mantido (39).

Fatores prognósticos e sobrevida

Mortalidade entre 59% a 70% tem sido descrita em grandes séries de casos de FPI, onde a confirmação histológica não foi realizada em todos os casos (3,9,40,41). Isto reflete a diluição de casos de FPI com outras formas de pneumonias intersticiais idiopáticas, ou inclusão de outras doenças intersticiais com melhor prognóstico. A sobrevida média, após o início dos sintomas, varia de 4 a 6 anos (10,41); numa série recente onde somente pacientes com padrão de PIU foram incluídos a sobrevida média foi de 2,8 anos (4).

A FPI tem curso clínico e taxa de progressão bastante variável. Alguns pacientes apresentam uma piora clínica, não influenciada pela terapia, outros podem ter curso estável e alguns podem melhorar com o tratamento.

Uma das causas de deterioração clínica nos pacientes com FPI é a progressão da doença, cujas manifestações clínicas podem ser múltiplas e não específicas (42). Intensificação dos sintomas clínicos, como dispnéia e tosse, piora dos achados radiológicos e achados físicos (cianose e baqueteamento digital) e piora funcional são comuns na doença progressiva. Períodos de exacerbação dos sintomas e declínio acelerado da função pulmonar (FPI acelerada) podem ser acompanhados de várias complicações, e em muitos pacientes a morte ocorre por falência respiratória. Pacientes que são biopsiados na fase acelerada da doença podem mostrar uma combinação de PIU e um padrão de injúria aguda pulmonar como dano alveolar difuso (43). Segundo Panos et al., a causa da piora clínica nos pacientes com FPI é frequentemente incerta; progressão da doença pode estar associada a complicações ou efeitos adversos da terapia (42). Esses pesquisadores, em estudo sobre as causas de óbito na FPI, observaram vária causas possíveis. Em um estudo em nosso meio a causa mais frequente de óbito foi insuficiência respiratória decorrente diretamente da doença ou complicações,principalmente infecciosas (13).

Resposta ao tratamento em pacientes portadores de FPI apresenta uma correlação direta com o prognóstico da doença. Pacientes com melhora dos parâmetros funcionais e clínicos no tratamento inicial apresentam sobrevida maior em relação aos que não melhoram (2,9,13,40,44).

A duração dos sintomas influencia a resposta ao tratamento. Em alguns estudos, pacientes melhorados/estáveis apresentaram menor tempo de história (inferior a 12 meses), quando comparados aos piorados. Melhor resposta terapêutica com curto tempo de história poderia estar relacionada com diagnóstico da doença na sua fase inicial e a instituição mais precoce do tratamento poderia diminuir o grau de fibrose pulmonar. Entretanto em estudo realizado em 38 pacientes com FPI/PIU por Gay et al., o tempo de história não influenciou na resposta terapêutica (44).

Alguns estudos referem melhor resposta ao tratamento em pacientes do sexo feminino (2,9). Quanto à idade, melhor resposta ao tratamento foi observada em pacientes mais jovens em algumas séries (40,44). Em outras séries, como de Tukiainen et al., não houve relação entre a idade dos pacientes com a resposta ao tratamento (9).

Alguns autores encontraram correlação entre capacidade vital reduzida e maior chance de resposta ao tratamento, sugerindo componente reversível (45). De qualquer modo, a CVF reduzida pode refletir maior grau de fibrose ou celularidade e daí sua pobre correlação com a resposta ao tratamento e sobrevida. Num estudo recente, com casos comprovados por biópsia, apenas o VEF1 foi diferente: nos respondedores com melhora funcional foi 69%, nos estáveis 74% e nos não respondedores 89% (44). A CVF tem valor prognóstico indefinido e deve ser associada ao grau de fibrose (ou na biópsia ou na TCAR) para ser valorizada (46).

Correlação entre os achados histológicos de biópsias pulmonares com a resposta ao tratamento e com a sobrevida em pacientes com FPI tem sido feita por vários pesquisadores (2,3,8,9,10,23,47,48). A maioria deu atenção para o grau de fibrose e celularidade encontrados nas biópsias. Associação de maior grau de celularidade com melhor resposta ao tratamento e de extensa fibrose com presença de áreas de faveolamento com pouca resposta ao tratamento e pior prognóstico é evidenciada em vários estudos sobre FPI (2,3,8,10,44). Avaliação dos achados histológicos, nos espécimes de biópsia pulmonar em geral não se faz de maneira homogênea, nas várias séries da literatura. Esta heterogeneidade pode ser observada tanto no número de casos, em geral pequeno, na inclusão de doenças de etiologias variadas, principalmente portadores de colagenoses, além de graduação histológica não uniforme.

Melhor sobrevida tem sido associada com alguns fatores como: curto tempo de sintomas, idade jovem, sexo feminino, menor grau de dispnéia, poucas anormalidades radiológicas e funcionais, maior PaO2, grau de fibrose na biópsia pulmonar e resposta precoce à corticoterapia (3,40,41).

Algumas séries correlacionaram maior tempo de história com menor sobrevida (2,9). Outros estudos, entretanto, não encontraram associação entre duração dos sintomas e sobrevida (2,8,40,44).

Dispnéia, sintoma presente na maioria dos casos de FPI, em geral mais intenso na doença avançada, se correlaciona com a redução nos valores da capacidade pulmonar total (CPT) e coeficiente de difusão. É referido por alguns pesquisadores como tendo corre-

lação com sobrevida e prognóstico (2,3,40). Essa associação, entretanto, não foi observada em outros estudos (44).

Idade também parece estar relacionada com melhor sobrevida em várias séries estudadas. Pacientes mais jovens apresentam maior sobrevida (2,3,9,23), embora nem todos os estudos sejam concordantes (41). Pacientes com idade abaixo de 50-55 anos devem ter confirmação histológica por biópsia cirúrgica. Turner-Warwick et al. observaram maior sobrevida entre os pacientes mais jovens e do sexo feminino (3).

Vários estudos têm demonstrado maior sobrevida em relação ao sexo feminino (2,3,40,41). Sexo, não teve associação com sobrevida, na série de Tukiainen et al. (9). Hipóteses de que alguns fatores genéticos ou hormonais poderiam ter influência prognóstica nas mulheres ainda não estão bem estabelecidas.

Em vários estudos sobre FPI, o tabagismo não é referido como relacionado a pior prognóstico (40,41). Resultados contrários a esses são descritos (49).

Os testes de função pulmonar têm sido utilizados como critério prognóstico na FPI. Diversos estudos têm demonstrado correlação entre menor CVF com menor sobrevida (2,41). Valores reduzidos da capacidade pulmonar total (CPT) e do DCO também apresentam associação semelhante (9,41). Diversos estudos examinaram os fatores que poderiam predizer morbidade e mortalidade na FPI. Dados os achados conflitantes das correlações morfofuncionais, não é surpreendente que o valor preditivo das provas funcionais seja variável. Em geral, o prognóstico é pior quando a CVF é reduzida, mas a confirmação histológica de PIU não foi feita em muitos casos (50).

A resposta inicial ao tratamento tem sido sugerida por alguns pesquisadores como um dos fatores mais importantes no prognóstico da FPI (2,9,10,40,44). Muitos pacientes são tratados com corticóide com melhora na sobrevida quando comparados com pacientes não tratados, embora estudos controlados não tenham sido realizados (2). Há evidência de benefícios adicionais com imunossupressores (23). Mais recentemente, drogas anti-fibróticas estão sendo utilizadas (20).

Nos 38 casos de FPI estudados recentemente por Gay et al., correlacionando resposta ao tratamento e sobrevida com achados clínicos, patológicos e radiológicos, também observou-se relação entre resposta inicial (após 3 meses) ao corticóide e sobrevida (44). A sobrevida foi significantemente maior nos grupos que responderam e nos estáveis, quando comparados com o grupo que não respondeu ao tratamento. Resultados semelhantes foram por nós observados numa série de 50 casos de FPI/PIU (13) e em outro estudo recente (26). Nestes estudos (13,26, 44), a extensão da fibrose por escore histológico foi o achado mais importante para predizer a sobrevida na FPI, o que já havia sido observado em outras séries onde os critérios histológicos não são homogêneos (10,44,47).

Referência Bibliográfica

1.AMERICAN THORACIC SOCIETY. Idiophatic pulmonary fibrosis : diagnosis and treatment. International consensus statement. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 646-664.

2.Stack BHR, Choo-Kang YFJ, Heard BE . The prognosis of cryptogenic fibrosing alveolitis. Thorax 1972; 27: 535-542.

3.Turner-Warwick M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: clinic features and their influence on survival. Thorax 1980; 35: 171-180.

4.Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK, Myers JL, Talezaar HD, Schroeder DR, Offord KP. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 199-203.

5.Bitterman PB, Rennard SI, Keogh BA, Wewers MD, Adelberg S,Crystal RG.Familial idiopathic pulmonary fibrosis: evidence of lung inflamamation in unaffected family members. N Engl J Med 1986; 314:1343-1347.

6.Guerry-Force ML, Muller NL, Wright JL, Wiggs B, Coppin C, Pare PD, Hogg JC. A comparison of bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia, usual interstitial pneumonia, and small airways disease. Am Rev Respir Dis 1987; 135: 705-712.

7.Martinez JAB. Fibrose pulmonar idiopática: considerações diagnósticas e terapêuticas. Pulmão (RJ) 1998; Supl: 104-116.

8.Scadding JG, Hinson KFW. Diffuse fibrosing alveolitis (diffuse interstitial fibrosis of the lungs) : correlation of histology at biopsy with prognosis. Thorax 1967; 22: 291-304.

9.Tukiainen P, Taskinen E, Holsti P, Korhola O, Valle M. Prognosis of cryptogenic fibrosing alveolitis.Thorax 1983; 38: 349-355.

10.Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE, et al. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. N Eng J Med 1978;298:801-11.

11.Wells AU, Du Bois RM. Prediction of disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J 1994; 7: 637-639.

12.Selman M, King TE, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and envolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. Ann Inter Med 2001; 134:136-151.

13.Coletta ENAM. Achados histológicos. Resposta ao tratamento inicial e sobrevida na fibrose pulmonar idiopática. Tese de Doutorado – UNIFESP-Escola Paulista de Medicina, 2000, 133p.
14.Muller NL, Staples CA, Miller RR, et al. Disease activity in idiopathic pulmonary fibrosis: CT and pathologic correlation. Radiology 1987; 165:731-4.
15.Kazeroni EA, Martinez FJ, Flint A, et al. Thin-section CT obtained at 10-mm increments versus limited three-level thin-section CT for idiopathic pulmonary fibrosis: correlation with pathologic scoring. AJR Am J Roentgenol 1997; 169:977-83.
16.Behr J, Maier K, Degenkolb B, et al. Antioxidant and clinical effects of high dose N-acetylcysteine in fibrosing alveolitis. Am J Resp Crit Care Med 1997; 156;1897-1901
17.Strieter RM, Keane MP. Cytokine biology and the pathogenesis of interstitial lung disease. In: King Jr TE (Ed) New approaches to managing idiopathic pulmonary fibrosis. ATS 2000, p. 27-35.
18.Barbas Filho JV, Ferreira MA, Sesso A, et al. Evidence of type II pneumocyte apoptosis in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis (IFP), usual interstitial pneumonia (UIP). J Clin Pathol 2001; 54:132-138.
19.Khalil N, O'Connor RN, Unruh HW, et al. Increased production and immunohistochemical localization of transforming growth factor-b in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Cell Mol Biol 1991; 5:155-162.
20.Ziesche R, Hofbauer E, Wittmann K, Petkov V, Block LK. A preliminary study of long-term treatment with interferon gamma-1b and low-dose predisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 1999; 341: 1264-1269.
21.Kuwano K, Hagimoto N, Kawasaki M, et al. Essential roles of the Fas-Fas ligand pathway in the development of pulmonary fibrosis. J Clin Invest 1999; 104:13-19.
22.Mishra A, Doyle NA, Martin II WJ. Bleomycin-mediated pulmonary toxicity evidence for a p53-mediated response. Am J Respir Cell Mol Biol 2000; 22:543-9.
23.Raghu G, Depaso WJ, Cain K, Hammar SP, Wetzel CE, Dreis DF, Hutchinson J, Pardee NE, Winterbauer RH. 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.
24.BRITISH THORACIC SOCIETY AND STANDARDS OF CARE COMMITTEE. The diagnosis, assessment and treatment of diffuse parenchimal lung disease in adults. Thorax 1999;54(Suppl 1):S1-S2.
25. Sullivan EJ, King JR, TE.1996. Idiopathic pulmonary fibrosis. *In* Allan R. Leff, editor. Pulmonary and Critical Care Pharmacology and Therapeutics, McGraw-Hill, United States of America.1061-1072.
26. Flaherty KR, Towes GB, Lynch JP et al. Steroids in idiophatic pulmonary fibrosis : a prospective assessment of adverse reactions, response to therapy and survival . Am J Med 2001; 110: 278-282.
27.Keogh BA, Bernardo J, Hunninghake GW, Line BR et al. Effect of intermittent high dose parenteral corticosteroids on the alveolitis of idiophatic pulmonary fibrosis. Am Rev Respir Dis 1983;127:18-22.
28.Gallagher CG. Respiratory steroid myopathy. Am J Respir Crit Care Med 1994;150:4-6.
29.Kolb M, Kirschner J, Riedel W, et al. Cyclophosphamide pulse therapy in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J 1998;12:1409-1414.
30.Lynch JP, McCune WJ. Immunossuppressive and cytotoxic pharmacotherapy for pulmonary disorders.Am J Respir Crit Care Med 1997;155:395-420.
31.Bourke SC, Howell C. Review of cryptogenic fibrosing alveolitis, including current treatment guidelines. Postgrad Med F 2000;76:618-624.
32.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.
33.Douglas WW, Ryu JH, Swensen SJ, et al. Colchicine versus prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1998;158:220-225.
34.Selman M, Carrillo G, Salas J, et al. Colchicine, D-penicilamine, and prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Chest 1998;114(2):507-512.
35.Ziesche R, Block LH. Interferon Gamma-1b: Mechanisms of action. Preclinical studies, and clinical experience. In: King TE. New approaches to managing idiopathic pulmonary fibrosis. ATS 2000; p. 36-43.
36.Raghu G, Johnson WC, Lockart D, Mageto Y. Treatment of idiophatic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone : results of a prospective, open-label phase II study. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159:1061-9.
37.Hosenpud, JD, Bennett, LE, Keck, BM, Boucek, MM, Novick, RJ. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Seventeeth Official Report – 2000.J Heart Lung Transplant 2000; 19(10): 909-931.
38.International Guidelines for the Selection of Lung Transplant Candidates. Am J Resp Crit Care Med 1998; 158: 335.
39.Meyers, BF, Lynch, JP, Trulock, EP, et al. Single versus bilateral lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. A ten year institutional experience. J Thorac Cardiovasc Surg 2000; 120:99.
40.Turner- Warwick M, Burrows B, Johnson, A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: response to corticosteroid treatment and its effect on survical. Thorax 1980; 35:593-599.
41.Schwartz DA , Helmers RA, Galvin JR, van Fossen DS, Frees KL, Dayton CS , Burmeister LF, Hunninghake GW. Determinants of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 450-454.
42.Panos RJ, Mortenso RL, Niccoli SA, Tumadge EBS. Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis : causes and assessment. Am J Med 1990; 88: 396-404.
43.Akira M, Hamada H, Sakatani M, Kobayashi C, Nishioka M, Yamamoto S. CT findings during phase of accelerated deterioration in patients with idiopathic fibrosis. AJR Am J Roentgenol, 1997; 168: 79-83.

44.Gay SE, Kazerooni EA, Toews GB, Linch III JP, Gross BH, Cascade PN. Spizarny DL, Flint A, Schork MA, Whyte RI, Popovich J, Hyzy R, Martinez FJ.Idiopathic pulmonary fibrosis. Predicting response to therapy and survival. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1063-1072.
45.Rudd RM, Haslam PL, Turner-Warwick M. Cryptogenic fibrosing alveolitis: relationships of pulmonary physiology and bronchoalveolar lavage to response to treatment and prognosis. Am Rev Respir Dis 1981; 124: 1-8.
46.Kairalla RA. Estudo da tomografia computadorizada de alta resolução em fibrose pulmonar idiopática e correlação com avaliação funcional. [Tese de Doutorado]. São Paulo: Universidade Estadual de São Paulo- Faculdade de Medicina; 1995.
47.Gelb AF, Dreisen RB, Epstein JD, Silverthorne JD , Bickel Y , Fields M, Border WA, Taylor CR. Immune complexes, gallium lung scans, and bronchoalveolar lavage in idiopathic interstitial pneumonitis-fibrosis : a structure-function clinical study. Chest 1983;84: 148-153.
48.Watters LC, King TE, Schawarz MI, Waldron JA, Stanford RE, Cherniack RM. A clinical, radiographic, and physiologic scorring system for the longitudinal assessment of patients with idiopathic pulmonry fibrosis. Am Rev Respir Dis 1986; 133: 97-103.
49.Creumoux H, Bernaudin JF, Brochard P, Bignon J. Interactions between cigarette smoking and the natural history of idiopathic pulmonary fibrosis. Chest 1990; 98: 71–76.
50.Erbes R, Schaberg T, Loddenkamper R. Lung function tests in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.Are they helpful for predicting outcome? Chest 1997; 11:51-57.