

# Artigo de Revisão

## Fibrose pulmonar idiopática: uma década de progressos\*

JEFFREY J. SWIGRIS<sup>1</sup>, KEVIN K. BROWN<sup>2</sup>

### RESUMO

Embora diagnósticos de fibrose pulmonar idiopática continuem sendo devastadores, avanços recentes têm melhorado nossa compreensão a respeito de muitas das facetas desta doença. Estas descobertas, juntamente com o aumento da disponibilidade geral de ensaios terapêuticos, encerram a promessa de um futuro mais promissor para pacientes com fibrose pulmonar idiopática. Por exemplo, nós temos agora uma compreensão mais abrangente a respeito dos critérios diagnósticos e da história natural da doença. Vários estudos têm mostrado que a mensuração simples da fisiologia pulmonar ou troca gasosa pode ser usada para prever a sobrevida do paciente. Através da identificação de várias vias moleculares que têm papéis importantes na patogênese da fibrose pulmonar idiopática, os pesquisadores têm produzido uma lista crescente de possíveis novos alvos terapêuticos para a doença. Vários ensaios terapêuticos prospectivos e controlados têm sido realizados. Outros estão em andamento ou ainda estão em fase de planejamento. Estes esforços têm avançado nosso conhecimento atual sobre fibrose pulmonar idiopática e levantado novas questões importantes, assim como têm gerado o interesse e o impulso necessários para avançar terreno na luta contra esta doença desafiadora. Este artigo oferece ao leitor um panorama dos avanços recentes nas pesquisas sobre fibrose pulmonar idiopática, tendo como foco a história natural, patogênese e tratamento.

**Descritores:** Fibrose pulmonar/diagnóstico; Fibrose pulmonar/farmacoterapia; Fibroblastos; TGF- $\beta$ : Pulmão/patologia; Agentes anti-inflamatórios/uso terapêutico

---

\* Trabalho realizado no National Jewish Medical and Research Center, Universidade do Colorado, Denver (CO), Estados Unidos.

1. Professor Assistente de Medicina, Programa de Doença Pulmonar Intersticial, National Jewish Medical and Research Center - Denver, Colorado, Estados Unidos

2. Professor Associado de Medicina, Diretor do Programa de Doença Pulmonar Intersticial, National Jewish Medical and Research Center - Denver, Colorado, Estados Unidos

Endereço para correspondência: Kevin K. Brown. Interstitial Lung Disease Program, National Jewish Medical and Research Center, 1400 Jackson Street, Denver, Colorado, 80206, USA.

Phone: (303) 398-1355. E-mail: brownk@njc.org

Recebido para publicação em 5/1/06. Aprovado, após revisão, em 5/1/06.

## INTRODUÇÃO

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é a mais comum das pneumonias intersticiais idiopáticas e, infelizmente, carrega o pior prognóstico.<sup>(1)</sup> Sua prevalência, estimada em torno de 30 casos por 100.000 pessoas, aumenta vertiginosamente com a idade, afetando mais de 100 indivíduos por 100.000 pessoas com idade igual ou superior a 75 anos.<sup>(2)</sup> Os sintomas Hallmark incluem tosse seca e irritante e falta de ar progressiva. Uma sobrevida de aproximadamente três anos, a partir do diagnóstico, pode ser esperada.<sup>(3)</sup>

Nos últimos anos, várias descobertas clínicas e patobiológicas importantes sobre a FPI têm sido feitas.

Estas descobertas têm avançado nossa compreensão a respeito do diagnóstico, da história natural e do suporte molecular e têm produzido um inventário dos potenciais alvos terapêuticos a serem melhor estudados.

Além disso, pesquisas recentes têm ajudado a gerar uma conscientização pública cada vez maior a respeito da FPI, criando um ambiente no qual ensaios clínicos são agora mais comuns. Esses esforços forneceram o ímpeto para o desenvolvimento de uma rede de pesquisas clínicas em FPI (chamada IPFnet) financiada pelo NIH (National Institute of Health - USA). Este consórcio de instituições voltadas para a pesquisa da FPI está encarregado de realizar grandes ensaios de terapias individuais e combinadas, na esperança de identificar um tratamento eficaz para esta doença devastadora.

O objetivo desta revisão é destacar algumas das pesquisas em FPI recentemente concluídas e outras ainda em andamento.

## DIAGNÓSTICO E HISTÓRIA NATURAL

### Diagnóstico

Em 1999, membros da *American Thoracic Society* (ATS) e da *European Respiratory Society* (ERS) trabalharam em conjunto para revisar mais de 3.500 artigos publicados na literatura científica em busca de informações pertinentes à fisiologia, radiologia e patologia da FPI; sua patogênese, epidemiologia, apresentação clínica e estadiamento; sua hereditariedade e ocorrência familiar; o seu tratamento e o seu prognóstico.<sup>(4)</sup>

Esses peritos produziram um consenso internacional que discute a FPI de maneira abrangente e inclui critérios que podem ser usados para se

fazer o diagnóstico de FPI com e sem a realização de biópsia pulmonar (Quadro 1).

Enquanto, num contexto clínico correto, um diagnóstico seguro de FPI pode ser feito sem a biópsia pulmonar cirúrgica, esta continua necessária em pacientes com menos de 50 anos de idade ou naqueles sem um padrão de doença característico (Figura 1) na tomografia computadorizada (TC) de tórax de alta resolução.<sup>(5)</sup>

Quando uma biópsia é realizada, a presença do padrão histopatológico de pneumonia intersticial usual (PIU) (Figura 2) em pelo menos um espécime é necessária para que se faça um diagnóstico definitivo de FPI.

Cautela deve ser exercida no sentido de excluir explicações clínicas alternativas para este padrão PIU, uma vez que o mesmo não é característica exclusiva da FPI (Quadro 2).

### Prognóstico

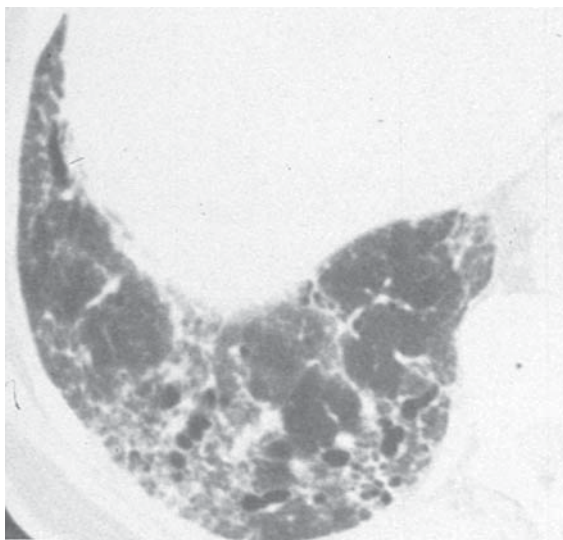
Variáveis clínicas basais: Sabe-se que várias variáveis clínicas basais (no momento do diagnóstico) predizem a sobrevida em pacientes com FPI. Estas variáveis incluem idade, gravidade dos sintomas, duração da doença, características radiológicas e fisiologia pulmonar. Novos dados mostraram que a troca gasosa medida com base na dessaturação e sua gravidade<sup>(6)</sup> durante um teste cronometrado de caminhada fornece informações prognósticas importantes.

Num estudo com 83 pacientes, incluindo 22 com FPI, Lama *et al.*<sup>(6)</sup> revelaram o valor prognóstico da dessaturação durante um teste de caminhada de 6 minutos (6MWT, 6-minute walk test). Entre os pacientes com FPI cuja oxigenação periférica (SpO<sub>2</sub>) caiu para 88% ou menos ("dessaturadores") durante o 6MWT em ar ambiente, o índice de sobrevida de quatro anos foi de 34,5%. Este índice contrasta com o índice de sobrevida de quatro anos de 69,1% entre os pacientes que não dessaturaram (Figura 3). Os dessaturadores com FPI experimentaram um risco de óbito quatro vezes maior do que os "não dessaturadores". Quando o estado de dessaturação foi incluído num modelo multivariado, a idade, o sexo, a história de tabagismo, a capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO), a capacidade vital forçada (CVF) e a saturação em repouso não foram preditores independentes de sobrevida. A gravidade da dessaturação também parece ser um preditor de sobrevida.<sup>(7)</sup>

**Quadro 1 - American Thoracic Society/European Respiratory Society International Consensus Statement.**  
Critérios clínicos para se fazer um diagnóstico de FPI na ausência de biópsia pulmonar cirúrgica

<p><b>Critérios principais</b> Exclusão de outras causas conhecidas de DIP (tais como a toxicidade de certas drogas, exposições ambientais e doenças do tecido conjuntivo). Evidência de restrição (tais como capacidade vital reduzida freqüentemente com uma razão VEF<sub>1</sub>/CVF aumentada) em estudos sobre função pulmonar e troca gasosa deficientes em repouso ou com exercício (AaPO<sub>2</sub> aumentada ou DLCO diminuída) Anormalidades reticulares bibasilares com opacidades em vidro-fosco não volumosas na TCAR Biópsia pulmonar transbrônquica ou lavado alveolar mostrando</p> <p><b>Critérios Secundários</b> Idade &gt; 50 anos Início insidioso de dispnéia aos esforços sem outra explicação Duração da doença ≥3 meses. Crepitações inspiratórias bibasilares (de qualidade seca ou semelhante a “velcro”)</p>
--

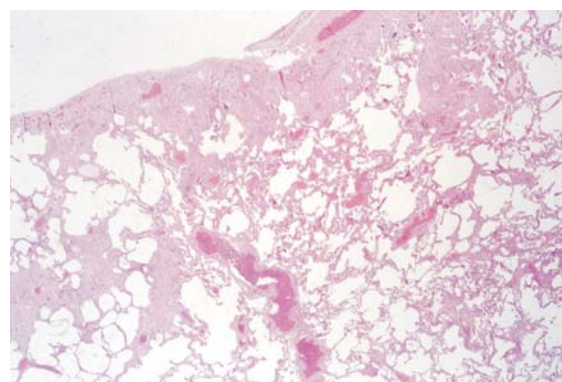
Estas descobertas são de certa forma enfraquecidas pelas descobertas de Eaton *et al.*<sup>(8)</sup>, que demonstraram recentemente que a SpO<sub>2</sub> mais baixa durante o 6MWT não foi particularmente confiável (r = 0,61) em uma semana.<sup>(8)</sup> Por outro lado, eles descobriram que a distância percorrida durante o 6MWT teve reprodutibilidade excelente em uma semana (r = 0,98). A distância percorrida apresentou correlação significativa com o consumo máximo de oxigênio medido durante o teste de exercício em esteira com sintomas limitados e também com a DLCO, mas não com a SpO<sub>2</sub>.



**Figura 1 -** TC de tórax de alta resolução do pulmão direito mostrando características clássicas de FPI: opacidades reticulares basilares, posteriores e subpleurais predominantes (ou seja, espessamento intersticial intra e interlobular e fibrose) com faveolamento, bronquiectasias de tração extensas e opacidade em vidro-fosco.

**Variáveis clínicas dinâmicas:** Mudanças nas variáveis clínicas ao longo do tempo têm se revelado como úteis preditores de desfecho (Quadro 3). Sabe-se há vários anos que a resposta à terapia num período inicial de observação de três a seis meses (medida com base nos sintomas, radiologia e fisiologia) está associada ao prognóstico.<sup>(9)</sup> Atualmente, investigações mais aprofundadas têm mostrado que mudanças na dispnéia ou fisiologia pulmonar facilmente medida são bons preditores de sobrevida, sendo muito melhores que os valores basais.

Num estudo de coorte retrospectivo com pacientes com FPI avaliados no *National Jewish Medical and Research Center em Denver, Colorado*, pesquisadores observaram que as mudanças de seis e doze meses em relação ao momento basal no es-



**Figura 2 -** Vista pouco aumentada de um espécime patológico de biópsia pulmonar cirúrgica mostrando um padrão geograficamente e temporalmente heterogêneo de lesão pulmonar com áreas de fibrose subpleural densa e faveolamento adjacente a áreas de características pulmonares normais, clássico para um padrão de pneumonia intersticial comum de lesão pulmonar.

Quadro 2 - Causas de um padrão comum de pneumonia intersticial em espécimes de biópsia pulmonar

Fibrose pulmonar idiopática
Fibrose pulmonar familiar
Doença do tecido conjuntivo
Pneumonite de hipersensibilidade crônica
Pneumonite de radiação
Asbestose

core da dispnéia, na capacidade pulmonar total (CPT), na CVF, na pressão parcial oxigênio arterial, na saturação arterial de oxigênio e no gradiente alvéolo-arterial de oxigênio  $[(A-a) O_2]$  previram a sobrevida de maneira independente quando controlando para valores basais.<sup>(10)</sup> Os preditores de sobrevida mais poderosos neste estudo foram as mudanças de seis meses em relação ao momento basal no escore da dispnéia, na CVF% prevista (CVF%<sub>op</sub>) e na  $(A-a) O_2$ . Por exemplo, em 30 pacientes com FPI cujo CVF%<sub>op</sub> de seis meses diminuiu em um valor previsto percentual de 10 ou mais, somente 22% estavam vivos em cinco anos, em comparação com 68% dos pacientes cujo CVF%<sub>op</sub> aumentou em dez ou mais.

Numa coorte semelhante e bem definida de 63 pacientes com FPI e 41 pacientes com pneumonia intersticial não específica (PINE) idiopática do Royal Brompton Hospital em Londres, a mudanças de doze meses na capacidade de difusão do monóxido de carbono% prevista (DLCO%<sub>op</sub>) e na CVF%<sub>op</sub> foram preditores mais fortes de mortalidade do que outras variáveis, incluindo idade, sexo e padrão histopatológico.<sup>(11)</sup> Flaherty et al, analisa-

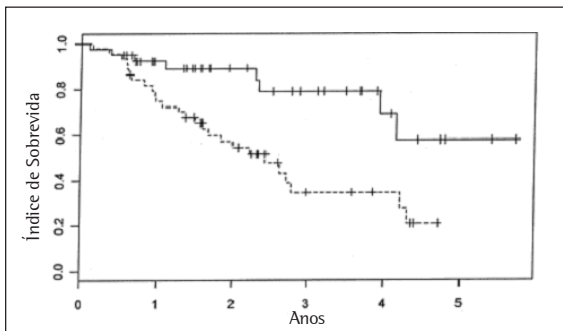


Figura 3 - Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier para pacientes com FPI que dessaturaram ( $SpO_2$  de 88% ou menor) ou que não dessaturaram durante o 6MWT ( $p = 0,002$ ). Linha tracejada = dessaturadores; linha sólida = não-dessaturadores; tiques = observações censuradas. Figura da referência #11; usada com permissão: ©2003 American Thoracic Society. Todos os direitos são reservados

ram dados de 80 pacientes com FPI e 29 pacientes com PINE idiopática e observaram que uma mudança no valor absoluto (e não no % previsto) de CVF, desde o momento da biópsia pulmonar até seis meses após a biópsia, foi um forte preditor de sobrevida.<sup>(12)</sup> Independentemente da patologia, os pacientes cuja CVF diminuiu em 10% ou mais em relação ao momento basal em seis meses tiveram uma taxa duas vezes e meia maior de risco de óbito do que os pacientes cujo CVF permaneceu estável ou aumentou em seis meses.

**Hipertensão pulmonar:** Outro tópico que vem ganhando atenção é a hipertensão arterial pulmonar (HAP) secundária. Os pesquisadores estão ansiosos para determinar como a HAP afeta o prognóstico em pacientes com FPI.<sup>(13)</sup> Se uma associação com um prognóstico pior for confirmada, será interessante observar se os medicamentos que têm melhorado a sobrevida em pacientes com hipertensão pulmonar primária (como os prostanóides inalados, sildenafil), terão os mesmos efeitos benéficos em pacientes com HAP associada a FPI. Num estudo randomizado, controlado e de código aberto, os pesquisadores compararam os efeitos vasodilatadores pulmonares de uma dose única de 50 mg de sildenafil com doses crescentes de epoprostenol em 16 pacientes com FPI e HAP induzida pela fibrose pulmonar.<sup>(14)</sup> Comparado ao epoprostenol, o sildenafil produziu um perfil hemodinâmico mais favorável; embora ambas as drogas tenham diminuído a resistência vascular pulmonar, o sildenafil diminuiu a relação entre a resistência pulmonar e a resistência vascular sistêmica, enquanto que esta relação permaneceu inalterada nos pacientes que receberam epoprostenol. Além disso, o sildenafil manteve a relação ventilação/perfusão, enquanto que o epoprostenol causou transtornos na relação ventilação/perfusão. Outros ensaios com agentes potencialmente eficazes voltados para a HAP induzida pela FPI estão em andamento (e alguns são discutidos em seções a seguir), mas até que os dados estejam disponíveis, as questões importantes sobre a HAP na FPI permanecem sem resposta.

**Exacerbações agudas:** No passado, presumia-se que, na grande maioria dos pacientes, a história natural da FPI era a de uma progressão gradual e inexorável da doença. Contudo, durante anos os clínicos têm reconhecido que o curso clínico desta doença pode variar muito de paciente para paciente.

Quadro 3 - Variáveis clínicas dinâmicas úteis para se fazer o prognóstico em pacientes com FPI

<p><b>Dispnéia</b> Mudança de 6 ou 12 meses na escala da dispnéia (aumento &gt; dois pontos na escala de 0-20 de classificação da gravidade da dispnéia) <sup>(10)</sup></p> <p><b>Fisiologia pulmonar</b> declínio de 6 ou 12 meses na CVF (declínio &gt; 10% no valor previsto percentual)<sup>(10-12)</sup> declínio de 6 ou 12 meses na DLCO (declínio &gt; 15% no valor previsto percentual)<sup>(11-12)</sup> declínio de 6 ou 12 meses na CPT<sup>(10)</sup></p> <p><b>Trocas gasosas</b> declínio de 12 meses na PaO<sub>2</sub><sup>(11)</sup> declínio de 6 ou 12 meses (aumento &gt; 5mmHg)<sup>(10)</sup> declínio de 6 ou 12 meses na SpO<sub>2</sub><sup>(10)</sup></p>
---

Em contraste com um declínio lento e progressivo, sabe-se agora que, em pelos menos alguns pacientes, a piora ocorre num padrão escada, no qual a função pulmonar permanece estável (plateaus) entre os episódios de declínio mais abrupto. Estes declínios abruptos na função ou essas “exacerbações agudas de FPI” podem ser de intensidade variável, ocorrem aleatoriamente e independem do estágio fisiológico.<sup>(15)</sup> Estes episódios são definidos pelo início agudo ou sub-agudo (ou seja, dentro de quatro semanas) de três fatores: 1) dispnéia progressiva, 2) novas opacidades radiológicas difusas e 3) piora das trocas gasosas na ausência de infecção ou outras causas conhecidas.<sup>(16-17)</sup> A biópsia pulmonar cirúrgica em casos de exacerbações agudas mostra um padrão de lesão pulmonar aguda (dano alveolar difuso) - com ou sem membranas hialinas - num fundo de padrão PIU.<sup>(17)</sup> O padrão PIU pode ou não ser inteiramente obscurecido pela lesão aguda.

Martinez *et al.*<sup>(15)</sup> recentemente examinaram o grupo placebo (n = 168) de um ensaio multicêntrico aleatório controlado de gama interferon (IFN- $\gamma$ ) 1b para FPI. Numa análise retrospectiva, considerou-se que 89% dos 36 óbitos neste grupo placebo estavam relacionados com a FPI, e quase metade destes óbitos relacionadas com a FPI eram decorrentes de exacerbações da doença.

## PATOGÊNESE

Evidências crescentes sugerem que, em FPI, uma resposta inflamatória não precede nem tampouco tem um papel importante na progressão da fibrose pulmonar.<sup>(18-19)</sup> O paradigma atual levanta a hipótese de que a FPI é uma doença “epitelial-fibroblástica”.<sup>(18)</sup> Neste modelo, interações comple-

xas entre dano celular epitelial alveolar e células mesenquimais resultam em mecanismos de reparo desregulados, com citocinas pró-fibróticas excessivas, super produção de matriz extracelular e angiogênese desordenada.

**Células epiteliais alveolares:** Embora o fibroblasto seja reconhecido como uma célula chave na patogênese da FPI, tem surgido um interesse renovado no papel da célula epitelial alveolar. Em FPI, a células epiteliais são lesadas e, em resposta, liberam várias citocinas. Esta liberação de citocinas resulta em efeitos múltiplos, incluindo a ativação e a proliferação de fibroblastos.<sup>(19)</sup> Além dos efeitos que as citocinas têm nas células vizinhas, o fenômeno de transformação epitelial-mesenquimal (TEM) também parece ocorrer.<sup>(20)</sup> Em TEM, as células epiteliais se transdiferenciam em fibroblastos e fenótipos tipo miofibroblastos. Uma compreensão mais clara do papel da TEM na patogênese da FPI será importante para a identificação de alvos terapêuticos mais específicos.

**Fibrócitos:** Estímulos múltiplos são capazes de dirigir a diferenciação dos fibroblastos em células miofibroblásticas produtoras de alfa actina de músculo liso e que parecem ser as promotoras da exuberante produção e depósito de colágeno vistas em FPI. Pensava-se anteriormente que os fibroblastos e os miofibroblastos em FPI residiam no pulmão. Contudo, dados novos e empolgantes sugerem que células circulantes derivadas de medula óssea, originalmente descobertas e chamadas “fibrócitos” por Bucala *et al.* em 1994,<sup>(21)</sup> transitam para o pulmão em resposta a lesões e também participam da evolução da fibrose em FPI.<sup>(22-23)</sup> Estes dados são compatíveis com o papel de reparo pulmonar das células tronco circulantes proposto por Suratt *et al.*<sup>(24)</sup> O papel exato dos fibrócitos cir-

culantes em relação aos fibroblastos residentes no pulmão na patogênese da FPI não está totalmente elucidado.

**Retículo fibroblástico:** No padrão PIU de lesão pulmonar, acredita-se que agregações subepiteliais de fibroblastos e miofibroblastos, chamadas focos de fibroblastos, representam a principal borda de fibroproliferação.<sup>(25)</sup> Proposto como importante no desenvolvimento e progressão da doença por Myers e Katzenstein,<sup>(26)</sup> o número destes focos vistos na biópsia pulmonar cirúrgica tem revelado evidências de estar associado tanto com a progressão fisiológica da doença<sup>(27)</sup> quanto com o prognóstico.<sup>(28-29)</sup> Em corte histológico bidimensional, estes focos aparecem isolados e distribuídos aleatoriamente por todo o interstício. Contudo, evidências recentes apresentadas no International Meeting of the *American Thoracic Society* de 2004 sugerem que, quando o pulmão PIU é reconstruído em três dimensões, os focos individuais são de fato um retículo complexo e interconectado. Há necessidade de novas investigações para esclarecer como ou se há intercomunicação molecular entre os elementos que compõem esta estrutura fibrótica.

## FAZENDO MIRA: NOVOS ALVOS TERAPÊUTICOS

### Raciocínio para uma abordagem dirigida da terapia para FPI

Evidências crescentes sugerem que a resposta inflamatória celular tem um papel muito pequeno na patogênese da FPI: a inflamação não é necessária para produzir fibrose nos pulmões *in vitro*;<sup>(30-31)</sup> a inflamação é esparsa em espécimes patológicos

de pulmão com padrões PIU de lesão pulmonar; e décadas tratando pacientes com FPI com medicamentos antiinflamatórios não tem resultado em melhora da sobrevida para os pacientes.<sup>(32)</sup>

Em vista da nossa compreensão atual, uma abordagem mais direcionada é necessária. Idealmente, um alvo biológico em FPI deveria preencher três critérios: Da maneira como entendemos FPI atualmente, a manipulação correta de um alvo apropriado deve resultar na limitação ou mesmo na reversão da quantidade de fibrose pulmonar.

Vários mecanismos em potencial são considerados sítios apropriados para investigação e intervenção, incluindo: 1) diminuição da migração, proliferação e diferenciação dos fibroblastos pulmonares; 2) diminuição da síntese e deposição de matriz extracelular (MEC); 3) aumento da degradação da MEC depositada de maneira anômala; 4) intensificação da apoptose dos fibroblastos/miofibroblastos; 5) inibição da apoptose inadequada das células epiteliais alveolares; 6) intensificação da re-epitelização da membrana basal alveolar; 7) ruptura da MEC; e 8) modulação da atividade angiogênica. Dentro dessas vias, alvos moleculares específicos são fortes candidatos para modulação e incluem: o fator de crescimento transformador-beta (TGF- $\beta$ ), a glutatona, o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), a endotelina e vários outros (Quadro 4).<sup>(34)</sup>

### Ensaio terapêuticos recentes

Há um compromisso forte e crescente nos Estados Unidos para que se realizem ensaios clínicos via colaborações estabelecidas rigorosamente. O *National Heart Lung and Blood Institute* do *National Institutes of Health* comprometeu recentemente mais de 30 milhões de dólares para apoi-

Quadro 4 - Vários dos alvos terapêuticos propostos e elementos tidos como chave em FPI

Quimocinas angiogênicas
Eicosanoides
Endotelina-1
Fatores de crescimento específicos (fator de crescimento de tecido conjuntivo, fator de crescimento derivado de plaquetas, fator de crescimento de fibroblasto-2, fator de crescimento insulina-símile 1)
Interleucinas (IL) e receptores de interleucina (IL-4, IL-5, IL-13)
Produtos da oxidação
Sistema renina-angiotensina-aldosterona
Inibidores de metaloproteinases (TIMP)
Fator de crescimento de transformação-beta
Fator de necrose tumoral-alfa
Tirosinocinases

ar a criação da rede de pesquisas clínicas em FPI (chamada IPFnet). A rede consistirá de vários "centros clínicos" e um "centro de dados e coordenação". Espera-se que esta rede ofereça a oportunidade de inscrição em ensaios controlados a centenas de pacientes recentemente diagnosticados com FPI. Embora a IPFnet vá ajudar nas novas investigações das alternativas terapêuticas em FPI, há um grande número de ensaios completados recentemente, ou a serem completados, que contribuem para o nosso entendimento atual das opções de tratamento.

**Beta interferon 1a:** Nos Estados Unidos, o beta interferon 1a (IFN- $\beta$ ) é aprovado para o tratamento de esclerose múltipla. Para examinar os seus potenciais efeitos terapêuticos benéficos em FPI, os pesquisadores realizaram um estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, placebo controlado e com doses escalonadas com 167 pacientes com FPI de 34 localidades nos Estados Unidos e Canadá.<sup>(35)</sup> Embora o IFN- $\beta$  negativo não tenha logrado mostrar um benefício significativo na função pulmonar, oxigenação arterial, progressão da doença e dispnéia, este ensaio foi o primeiro a demonstrar que ensaios multicêntricos e placebo controlados grandes e de boa qualidade são factíveis.

**Gama interferon 1b:** O gama interferon 1b (IFN- $\gamma$ )

é uma citocina produzida pelos linfócitos T e células NK.<sup>(36)</sup> Ele tem várias propriedades anti-fibróticas, tais como um efeito inibidor na proliferação e ativação dos fibroblastos,<sup>(37-38)</sup> incluindo aquela ativação induzida pelo TGF- $\beta$ .<sup>(39)</sup> Evidência clínica anterior sugerindo que o IFN- $\gamma$  pode ser uma terapia útil para pacientes com FPI apareceu num pequeno ensaio randomizado e prospectivo no qual 18 pacientes com FPI receberam 7,5mg/dia de predisona e 200mcg de IFN- $\gamma$  subcutâneo três vezes por semana ou o placebo correspondente.<sup>(40)</sup> Os resultados revelaram melhoras relevantes e clinicamente significativas na fisiologia pulmonar e nas trocas gasosas no grupo de tratamento. Estes resultados promissores levaram a um ensaio multicêntrico, randomizado, duplo cego e placebo controlado em larga escala no qual 330 pacientes foram randomizados para receber IFN- $\gamma$  ou placebo.<sup>(41)</sup> O IFN- $\gamma$  não teve efeito no desfecho primário composto de diminuição na CVF maior que 10%, aumento no gradiente (A-a) O<sub>2</sub> em ar ambiente em repouso, ou morte. Na análise post hoc, quando a sobrevida foi examinada como um desfecho isolado, pareceu haver uma tendência (ou seja, log-rank p = 0,08) de aumento da sobrevida no grupo tratado ativamente (Figura 4). Além disso, dos 254 pacientes com CVF maior que 55% do previsto

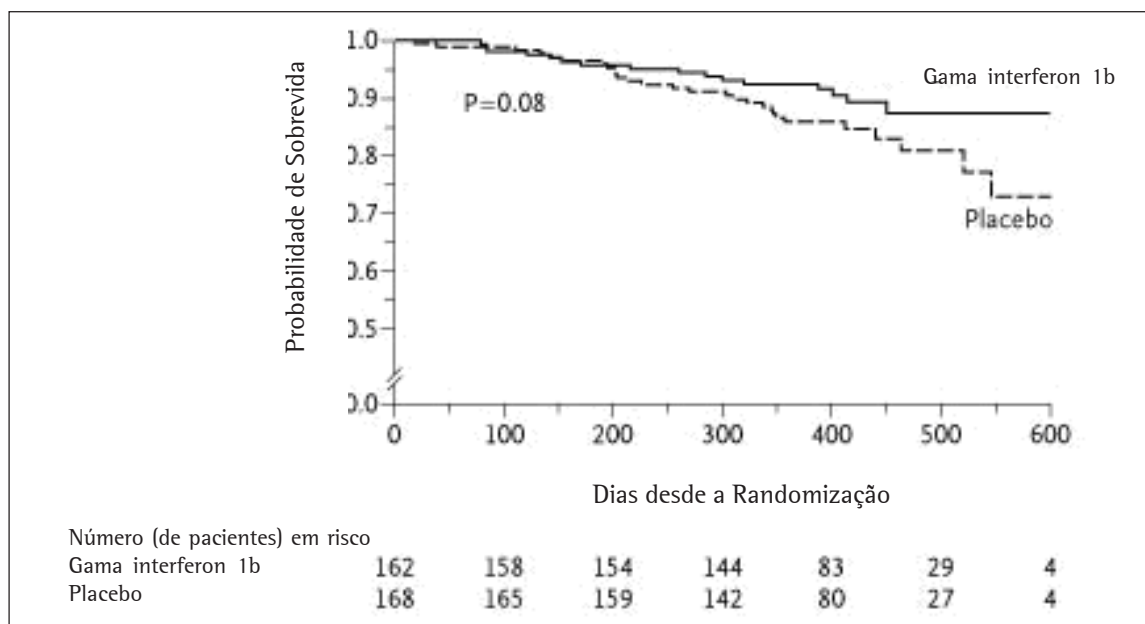


Figura 4 - Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida geral (ou seja, quando a sobrevida foi avaliada com o único desfecho) em pacientes com FPI. Figura da referência #26; usada com permissão: ©2004 Massachusetts Medical Society. Todos os direitos são reservados.

normal, 21(16,4%) dos pertencentes ao grupo placebo (128 pacientes) morreram enquanto somente 6 (4,8%) dos pertencentes ao grupo IFN- $\gamma$  (126 pacientes) morreram ( $p = 0,004$ ). Os resultados encorajadores desta análise post hoc levaram a um ensaio maior (800 pacientes), de fase III, com o uso do IFN- $\gamma$  e tendo a mortalidade como desfecho primário.

**Pirfenidona:** A pirfenidona é uma molécula pequena investigativa de piridina com efeitos anti-inflamatórios e anti-fibróticos. Embora o mecanismo exato da pirfenidona seja desconhecido, os seus efeitos anti-fibróticos incluem a inibição da síntese de colágeno estimulada pelo TGF- $\beta$ , a diminuição da produção de matriz extracelular e o bloqueio dos efeitos mitogênicos das citocinas pró-fibróticas sobre os fibroblastos.<sup>(42)</sup> Num estudo inicial de fase II, unicêntrico e de código aberto com 54 pacientes que haviam recusado, não haviam tolerado ou não haviam respondido à terapia imunossupressora convencional, a pirfenidona pareceu ter efeitos favoráveis na função pulmonar.<sup>(43)</sup> Vinte e nove dos 41 pacientes para os quais os dados estavam disponíveis tiveram CVF<sub>0%</sub> estável ( $n = 19$ ) ou aumentada (aumento de 10% ou mais) em seis meses. As reações adversas da pirfenidona foram relativamente pequenas, sendo que as mais comuns foram a náusea e a dermatite fotossensível.

Estes resultados promissores forneceram o ímpeto para que se examinasse a pirfenidona em ensaios maiores. Subseqüentemente, os resultados de um ensaio placebo controlado, randomizado e 107 pacientes com FPI bem definida foram randomizados para receber pirfenidona ou placebo. Os pacientes puderam também tomar prednisona em doses de 10mg/dia ou menos, mas não puderam tomar nenhuma outra droga anti-inflamatória ou anti-fibrótica. O ensaio foi interrompido pelos pesquisadores por recomendação da diretoria de monitoração de segurança de dados quando foi descoberto que cinco pacientes do grupo placebo, mas nenhum paciente do grupo tratado com pirfenidona, tiveram exacerbações agudas da FPI. Em nove meses, houve uma tendência a significância estatística na mudança do desfecho primário na SpO<sub>2</sub> mais baixa durante a 6MWT favorecida pela pirfenidona. A SpO<sub>2</sub> no grupo que recebeu pirfenidona aumentou em 0,47 +/- 3,9%, enquanto que a SpO<sub>2</sub> no grupo que recebeu placebo diminuiu em 0,94 +/- 3,4% ( $p = 0,07$ ). Do momento

basal até nove meses, os valores médios para capacidade vital (CV), CPT e DLCO diminuíram em ambos os grupos; CV diminuiu significativamente menos no grupo tratado com pirfenidona (diminuição de 30cc versus 130cc no grupo placebo,  $p = 0,036$ ). Não houve diferenças entre os grupos com relação aos escores de dispnéia e à qualidade de vida. Num subgrupo pré-especificado de todos os pacientes que foram capazes de completar o 6MWT sem dessaturação abaixo de 80% ( $n = 80$ , 55 no grupo tratado com pirdenidona e 25 no grupo placebo), a diferença entre os grupos na SpO<sub>2</sub> mais baixa durante o 6MWT alcançou significância estatística em nove meses ( $p = 0,03$ ). Estes resultados sugerem que a pirdenidona necessita novas investigações sistemáticas em um ensaio longitudinal desenvolvido cuidadosamente.

**N-acetilcisteína (NAC):** Evidências sugerem que há um desequilíbrio entre os produtos da oxidação e os antioxidantes nos pulmões dos pacientes com FPI.<sup>(45)</sup> A glutathione é um antioxidante, que, em forma reduzida, mitiga a lesão celular induzida por oxidantes, e os níveis de glutathione são reduzidos no fluido do traçado epitelial dos pacientes com FPI.<sup>(46)</sup> Behr *et al.*<sup>(45)</sup> mostraram que a NAC, um precursor metabólico da glutathione, poderia aumentar os níveis de glutathione no lavado broncoalveolar e no fluido do traçado epitelial dos pulmões de pacientes com fibrose pulmonar. Num estudo, dez pacientes com FPI e dez com doença do tecido conjuntivo associada à fibrose pulmonar (DTC-fibrose) tiveram NAC oral (600mg três vezes por dia) acrescentada aos regimes convencionais de medicação imunossupressora.<sup>(46)</sup> Após 12 semanas de uso de NAC, a DLCO<sub>0%</sub> melhorou significativamente (de 56,5 +/- 4,4% no momento basal para 61,4 +/- 4,6%,  $p < 0,05$ ), mas outras medidas de fisiologia pulmonar e trocas gasosas permaneceram inalteradas.

Em seguimento a este ensaio anterior, um ensaio prospectivo, randomizado, placebo controlado e multicêntrico comparou o efeito que 12 meses de um regime contendo prednisona, azatioprina e NAC tem sobre a CVF e a DLCO em contraste com um regime contendo prednisona e azatioprina.<sup>(47)</sup>

Apesar da quantidade maior do que a esperada de dados não disponíveis, e embora a função pulmonar em ambos os grupos tenha diminuído durante o período de doze meses do estudo, os pesquisadores observaram que a CVF (em 0,18 litros)



e a DLCO (em 0,75mmol/min/kPa) foram significativamente mais altas no grupo randomizado para receber o regime contendo NAC. Também houve significativamente menos efeitos adversos relacionados à toxicidade da medula óssea no grupo que recebeu o regime contendo NAC.

Uma vez que o estudo não dispôs de um grupo placebo verdadeiro (ou seja, inativo), é preciso cautela ao se fazer demasiadas inferências a partir destes resultados. Abordada de maneira eloqüente em um editorial conjunto, poder-se-ia afirmar que a combinação de prednisona e azatioprina tem efeitos desfavoráveis na função pulmonar dos pacientes com FPI, e que a NAC, através de algum mecanismo, limita esses efeitos.<sup>(48)</sup> De qualquer forma, como a NAC tem baixo custo, parece ser bem tolerada e não interage substancialmente com outros medicamentos, parece razoável, embora reconhecendo as limitações do estudo recente, oferecê-la a pacientes com FPI por quaisquer efeitos benéficos que ela possa ter.

**Anticorpo ao fator de crescimento do tecido conjuntivo:** O fator de crescimento do tecido conjuntivo (CTGF) aumenta potencialmente a proliferação de fibroblastos, a quimiotaxia e a deposição de matriz extracelular induzida por fibroblastos.<sup>(49)</sup> Nas células mesenquimais, o TGF- $\beta$  é principalmente responsável pela indução do CTGF, e a teoria prevalente é a de que o CTGF é responsável pelas atividades pró-fibróticas atribuídas ao TGF- $\beta$ .<sup>(49)</sup> A expressão do CTGF é aumentada em pacientes com FPI,<sup>(50)</sup> e a regulação para baixo do CTGF pode oferecer proteção contra fibrose assim como melhora clínica.<sup>(40)</sup> Resultados de um estudo de fase I apresentado na reunião do *American College of Chest Physicians* de 2004 mostrou que a infusão simples de 1mg ou 3mg de anti-CTGF por quilo de peso corporal era segura, bem tolerada e levou a níveis plasmáticos de anti-CTGF que permaneceram acima das concentrações efetivas mínimas previstas (baseadas em modelos animais) durante pelo menos cinco anos.<sup>(51)</sup> Aguardam-se novos estudos sobre a terapia anti-CTGF

**Anticorpos ao TGF- $\beta$ :** O TGF- $\beta$  compreende uma família inteira de peptídeos com função biológica semelhante; porém, somente o TGF- $\beta$  1 é identificado de maneira consistente como sendo regulado para cima em sítios de fibrose pulmonar.<sup>(49)</sup> Dentro do paradigma epitélio-fibroblástico da patogênese da FPI, o TGF- $\beta$  parece ter um papel central e

fundamental. Ele é um fibroblasto químio-atrativo poderoso e é geralmente considerado o estimulador mais potente de produção de colágeno fibroblástico.<sup>(49)</sup> Ele está presente no pulmão saudável, mas aumentos em mensagem e proteína são encontrados em vários estados patológicos, incluindo a FPI.<sup>(52)</sup> Um estudo de fase I, multicêntrico, de código aberto, de dose única sobre um anticorpo monoclonal anti-TGF- $\beta$  1, 2, e 3 humanizado para o tratamento de FPI está em andamento atualmente.

**Bosentan:** Endotelinas são peptídeos com atividade vasoativa, mitogênica, broncogênica e imunomodulatória. Existem três isoformas de endotelina (ET) -1, -2 e -3. O ET-1 é o melhor caracterizado e mais abundante e exerce os seus efeitos através de dois receptores chamados ETA e ETB. O ET-1 tem provado induzir TGF- $\beta$ ;<sup>(53)</sup> estimular a proliferação e migração de fibroblastos e sua diferenciação em miofibroblastos;<sup>(54)</sup> estimular a síntese de colágeno; e inibir a degradação do colágeno.<sup>(55)</sup> Em sistemas humanos, o lavado broncoalveolar (LBA) e os níveis plasmáticos de ET-1 são aumentados em FPI.<sup>(56-57)</sup> Com base nestes dados, um ensaio duplo cego, randomizado, placebo controlado e multicêntrico foi realizado para determinar a segurança e a eficácia do uso do antagonista de receptor ET-1 não seletivo (bosentan) em pacientes com FPI. Este ensaio, chamado Bosentan use in interstitial lung disease (O uso de bosentan em doença pulmonar intersticial), ou BUILD-1, está examinando a distância da caminhada de seis minutos como um desfecho primário. Os resultados devem estar disponíveis no início de 2006.

**Etanercept:** O fator de necrose tumoral (TNF)- $\alpha$  é uma citocina que tem provado estimular a proliferação de fibroblastos e a regulação para cima do gene colágeno através de um TGF- $\beta$  ou da via de fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF). Interessantemente, o TNF- $\alpha$  também tem provado suprimir a expressão gênica de colágeno, tornando-se assim um alvo atrativo em FPI a ser melhor investigado. Niden *et al.*<sup>(58)</sup> conduziram recentemente um estudo piloto unicêntrico e de código aberto com o bloqueador de TNF- $\alpha$ , o etanercept, em nove pacientes com FPI que tinham uma CVF%p média de 48 e uma DLCO%p média de 33. Após um seguimento médio de 19 meses de pacientes em uso de etanercept duas vezes por semana associado a 10 mg/dia de prednisona, ve-

rificou-se que a CVF%<sub>p</sub> havia melhorado (em > 15%) em dois pacientes, diminuído (em > 15%) em um paciente e permanecido estável em seis pacientes, enquanto que a DLCO%<sub>p</sub> havia melhorado em dois pacientes, diminuído em quatro e permanecido estável em dois pacientes. Um ensaio de fase II, de 48 semanas, duplo cego e placebo controlado sobre a eficácia e segurança do uso do etanercept no tratamento da FPI foi concluído e os resultados iniciais foram apresentados na reunião do *American College of Chest Physicians* de 2005. Em 48 semanas, a função pulmonar havia diminuído em relação ao basal em ambos os grupos. Embora o desfecho primário não tenha sido atingido, a análise post hoc revelou tendências a diminuições significativamente menores na CVF absoluta e CVF%<sub>p</sub> (diminuição de 5,4% no grupo placebo versus diminuição de 2,5% no grupo tratado com etanercept,  $p = 0,10$ ) e na DLCO absoluta e DLCO%<sub>p</sub> (diminuição de 4,8% no grupo placebo versus diminuição de 2,4% no grupo tratado com etanercept,  $p = 0,16$ ) no grupo que recebeu etanercept. Estes resultados possivelmente irão estimular novas investigações sobre esta droga.

**Imatinib:** O mesilato de imatinib é um inibidor oral de tirosinocinase. É uma molécula sintética desenvolvida para tratar leucemia mielóide crônica (LMC). Na LMC, o imatinib inibe a tirosinocinase bcr-abl anômala, mas é também conhecido por inibir o receptor de tirosinocinase para o fator de crescimento derivado de plaquetas (FCDP).<sup>(59)</sup> Como o FCDP tem provado ter efeitos pró-fibróticos significativos, a inibição da sua via estimulatória pode ter um efeito anti-fibrótico. Um ensaio de fase II, randomizado, duplo cego e placebo controlado sobre a eficácia e segurança do uso do mesilato de imatinib no tratamento da FPI está atualmente recrutando pacientes. O tamanho pretendido da amostra é de 100 pacientes e o desfecho primário composto é a progressão da FPI (declínio >10% na ppCVF) ou o óbito.

**Análogo de prostaciclina inalatória (iloprost).** A prostaciclina (prostaglandina I<sub>2</sub> ou PGI<sub>2</sub>) é um vasorelaxante potente. Na forma intravenosa (epoprostenol), ela tem sido amplamente usada, e com sucesso, para tratar HAP grave. Recentemente, um análogo de prostaciclina inalatória (iloprost) foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* dos Estados Unidos para tratar HAP em pacientes com doença profundamente sintomática (New York

Heart Association Classes III-IV). Em pacientes com HAP devido a fibrose pulmonar, a prostaciclina inalatória é atraente porque limita os efeitos sistêmicos vasodilatadores/hipotensivos frequentemente vistos com o uso de preparações intravenosas, e, devido à sua seletividade pulmonar extrema, ela consegue manter a relação ventilação/perfusão em um grau maior do que a preparações anti-hipertensivas pulmonares orais ou intravenosas. Um ensaio de fase II, multicêntrico, duplo cego e placebo controlado sobre a eficácia e a segurança do uso do iloprost no tratamento da HAP relacionada à FPI encontra-se atualmente em andamento.

## CONCLUSÃO

A FPI continua sendo uma doença debilitante e mortal. Até o presente momento, nenhum tratamento médico provou ser capaz de prolongar a sobrevida, estabilizar a doença ou melhorar a qualidade de vida. Contudo, descobertas recentes têm melhorado dramaticamente nossa compreensão a respeito de muitas das facetas desta doença. À medida que o conhecimento se acumula, a lista de possíveis alvos terapêuticos e agentes dirigidos contra eles cresce. Vários ensaios multicêntricos e cuidadosamente delineados avaliando estes agentes têm mostrado resultados encorajadores, e há muito mais ensaios por vir. Esperamos que o ímpeto criado por estes recentes esforços de pesquisa continue a crescer e a gerar respostas para um número crescente de perguntas importantes relacionadas à FPI.

## REFERÊNCIAS

1. American Thoracic Society/ European Respiratory Society International. Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(2):277-304. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(3):426.
2. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150(4):967-72.
3. Bjraker JA, Ryu JH, Edwin MK, Meyers J, Tazelaar HD, Schroeder DR, et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(1):199-203.
4. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consen-

- sus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(2 Pt 1):646-64.
5. Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA, King TE Jr, Lynch J, Hegele R, et al. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(2):193-6. Comment in: *ACP J Club.* 2002;136(2):70; *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(2):185-6.
  6. Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, Colby TV, Travis WD, Long Q, et al. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(9):1084-90.
  7. Hallstrand TS, Boitano LJ, Johnson WC, Spada CA, Hayes JG, Raghu G. The timed walk test as a measure of severity and survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2005;25(1):96-103.
  8. Eaton T, Young P, Milne D, Wells AU. Six-minute walk, maximal exercise tests: reproducibility in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(10):1150-7.
  9. Turner-Warwick M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: response to corticosteroid treatment and its effect on survival. *Thorax.* 1980;35(8):593-9.
  10. Collard HR, King TE Jr, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KK. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(5):538-42. Comment in: *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(9):1075-6; author reply 1076.
  11. Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, Colby TV, Bisirtzoglou D, Nikolakopoulou A, et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(5):531-7. Comment in: *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(5):510-1.
  12. Flaherty KR, Mumford JA, Murray S, Kazerooni EA, Gross BH, Colby TV, et al. Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(5):543-8.
  13. Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, Swanson KL, Chaowalit N, Decker PA, et al. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2005;128(4):2393-9. Comment in: *Chest.* 2005;128(4):1897-8.
  14. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Weissmann N, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360(9337):895-900. Comment in: *Lancet.* 2002;360(9337):886-7; *Lancet.* 2003;361(9353):262-3; author reply 263.
  15. Martinez FJ, Safrin S, Weycker D, Starke KM, Bradford WZ, King TE Jr, et al. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med.* 2005;142(12 Pt 1):963-7. Summary for patients in: *Ann Intern Med.* 2005;142(12 Pt 1):123.
  16. Ambrosini V, Cancellieri A, Chilosi M, Zompatori M, Trisolini R, Saragoni L, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. *Eur Respir J.* 2003;22(5):821-6. Comment in: *Eur Respir J.* 2004;23(5):792.
  17. Kondoh Y, Taniguchi H, Kawabata Y, Yokoi T, Suzuki K, Takagi K. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. Analysis of clinical and pathologic findings in three cases. *Chest.* 1993;103(6):1808-12.
  18. Selman M, King TE, Pardo A; American Thoracic Society; European Respiratory Society; American College of Chest Physicians. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med.* 2001;134(2):136-51.
  19. Selman M, Pardo A. The epithelial/fibroblastic pathway in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2003;29(3 Suppl):S93-7.
  20. Willis BC, Liebler JM, Luby-Phelps K, Nicholson AG, Crandall ED, du Bois RM, et al. Induction of epithelial-mesenchymal transition in alveolar epithelial cells by transforming growth factor-beta1: potential role in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Pathol.* 2005;166(5):1321-32.
  21. Bucala R, Spiegel L, Chesney J, Hogan M, Cerami A. Circulating fibrocytes define a new leukocyte subpopulation that mediates tissue repair. *Mol Med.* 1994;1(1):71-81.
  22. Phillips RJ, Burdick MD, Hong K, Lutz MA, Murray LA, Xue YY, et al. Circulating fibrocytes traffic to the lungs in response to CXCL12 and mediate fibrosis. *J Clin Invest.* 2004;114(3):438-46. Comment in: *J Clin Invest.* 2004;114(3):319-21.
  23. Hashimoto N, Jin H, Liu T, Chensue SW, Phan SH. Bone marrow-derived progenitor cells in pulmonary fibrosis. *J Clin Invest.* 2004;113(2):243-52. Comment in: *J Clin Invest.* 2004;113(2):180-2.
  24. Suratt BT, Cool CD, Serls AE, Chen L, Varella-Garcia M, Shpall EJ, Brown KK, Worthen GS. Human pulmonary chimerism after hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(3):318-22. Comment in: *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(3):267-8.
  25. Katzenstein AL, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(4 Pt 1):1301-15. Comment in: *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(6):845-6; author reply 846.
  26. Myers JL, Katzenstein AL. Epithelial necrosis and alveolar collapse in the pathogenesis of usual interstitial pneumonia. *Chest.* 1988;94(6):1309-11.
  27. Nicholson AG, Fulford LG, Colby TV, du Bois RM, Hansell DM, Wells AU. The relationship between individual histologic features and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(2):173-7.
  28. Flaherty KR, Travis WD, Colby TV, Toews GB, Kazerooni EA, Gross BH, et al. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(9):1722-7. Comment in: *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(9):1553-4.
  29. King TE Jr, Schwarz MI, Brown K, Tooze JA, Colby TV, Waldron JA Jr, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: relationship between histopathologic features and mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(6):1025-32. Comment in: *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(10):1451; author reply 1451.
  30. Huaux F, Louahed J, Hudspeth B, Meredith C, Delos M, Renaud JC, et al. Role of interleukin-10 in the lung response to silica in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1998;18(1):51-9.
  31. Munger JS, Huang X, Kawakatsu H, Griffiths MJ, Dalton SL, Wu J, et al. The integrin alpha v beta 6 binds and activates latent TGF beta 1: a mechanism for regulating pulmonary inflammation and fibrosis. *Cell.* 1999;96(3):319-28.

32. Collard HR, Ryu JH, Douglas WW, Schwarz MI, Curran-Everett D, King TE Jr, et al. Combined corticosteroid and cyclophosphamide therapy does not alter survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2004;125(6):2169-74.
33. Brown KK, Raghu G. Medical treatment for pulmonary fibrosis: current trends, concepts, and prospects. *Clin Chest Med*. 2004;25(4):759-72, vii.
34. Thannickal VJ, Flaherty KR, Martinez FJ, Lynch JP 3rd. Idiopathic pulmonary fibrosis: emerging concepts on pharmacotherapy. *Expert Opin Pharmacother*. 2004;5(8): 1671-86.
35. Raghu G, Bozic C, Brown K, Lynch D, Center D, Aguayo S, et al. Feasibility of a trial of interferon beta-1A (IFN- Beta-1A) in the treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:A707.
36. Billiau A, Heremans H, Vermeire K, Matthys P. Immunomodulatory properties of interferon-gamma. An update. *Ann N Y Acad Sci*. 1998;856:22-32.
37. Jaffe HA, Gao Z, Mori Y, Li L, Varga J. Selective inhibition of collagen gene expression in fibroblasts by an interferon-gamma transgene. *Exp Lung Res*. 1999;25(3):199-215.
38. Pfeffer L, Murphy J, Tamm I. Interferon effects on the growth and division of human fibroblasts. *Exp Cell Res*. 1979;121(1):111-20.
39. Eickelberg O, Pansky A, Koehler E, Bihl M, Tamm M, Hildebrand P, et al. Molecular mechanisms of TGF-(beta) antagonism by interferon (gamma) and cyclosporine A in lung fibroblasts. *FASEB J*. 2001;15(3):797-806.
40. Ziesche R, Hofbauer E, Wittmann K, Petkov V, Block LH. A preliminary study of long-term treatment with interferon gamma-1b and low-dose prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 1999;341(17):1264-9. Erratum in: *N Engl J Med*. 2000;342(7):524. Comment in: *N Engl J Med*. 1999;341(17):1302-4; *N Engl J Med*. 2000;342(13):974-5; *N Engl J Med*. 2004;350(17):1794-7; author reply 1794-7; *N Engl J Med*. 2004;350(2):181-3.
41. Raghu G, Brown KK, Bradford WZ, Starko K, Noble PW, Schwartz DA, et al. A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2004;350(2):125-33. Comment in: *N Engl J Med*. 2004;350(17):1794-7; author reply 1794-7; *N Engl J Med*. 2004;350(2):181-3.
42. Lurton J, Trejo T, Narayanan A, Raghu G. Pirfenidone inhibits the stimulatory effects of profibrotic cytokines on human lung fibroblasts in vitro [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:A403.
43. Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, Mageto Y. Treatment of idiopathic 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(4 Pt 1):1061-9.
44. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(9):1040-7. Comment in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(9):939-40; *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(9):1228; *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(9):1228-9; author reply 1229.
45. Behr J, Maier K, Degenkolb B, Krombach F, Vogelmeier C. Antioxidative and clinical effects of high-dose N-acetylcysteine in fibrosing alveolitis. Adjunctive therapy to maintenance immunosuppression. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(6):1897-901.
46. Rahman I, MacNee W. Oxidative stress and regulation of glutathione in lung inflammation. *Eur Respir J*. 2000;16(3):534-54.
47. Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Dekhuijzen R, Jansen H, MacNee W, Thomeer M, Wallaert B, Laurent F, Nicholson AG, Verbeken EK, Verschaken J, Flower CD, Capron F, Petruzzelli S, De Vuyst P, van den Bosch JM, Rodriguez Becerra E, Corvasce G, Lankhorst I, Sardina M, Montanari M; IFIGENIA Study Group. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *New Engl J Med*. 2005;353(21):2229-42. Comment in: *N Engl J Med*. 2005;353(21):2285-7.
48. Hunninghake GW. Antioxidant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *New Engl J Med*. 2005;353(21):2285-7. Comment in: *N Engl J Med*. 2005;353(21):2229-42.
49. Allen JT, Spiteri MA. Growth factors in idiopathic pulmonary fibrosis: relative roles. *Respir Res*. 2002;3(1): 13-22.
50. Allen JT, Knight RA, Bloor CA, Spiteri MA. Enhanced insulin-like growth factor binding protein-related protein 2 (Connective tissue growth factor) expression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1999;21(6):693-700.
51. Mageto Y, Flaherty K, Brown K, Fong A, Pharm D, Raghu G. Safety and tolerability of human monoclonal antibody FG-3019, anti-connective tissue growth factor, in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2004;126(4):773S.
52. Khalil N, O'Connor RN, Flanders KC, Unruh H. TGF-beta 1, but not TGF-beta 2 or TGF-beta 3, is differentially present in epithelial cells of advanced pulmonary fibrosis: an immunohistochemical study. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1996;14(2):131-8.
53. McMillen MA, Sumpio BE. Endothelins: polyfunctional cytokines. *J Am Coll Surg*. 1995;180(5):621-37.
54. Sun G, Stacey MA, Bellini A, Marini M, Mattoli S. Endothelin-1 induces bronchial myofibroblast differentiation. *Peptides*. 1997;18(9):1449-51.
55. Guarda E, Katwa LC, Myers PR, Tyagi SC, Weber KT. Effects of endothelins on collagen turnover in cardiac fibroblasts. *Cardiovasc Res*. 1993;27(12):2130-4.
56. Sofia M, Mormile M, Faraone S, Alifano M, Zofra S, Romano L, et al. Increased endothelin-like immunoreactive material on bronchoalveolar lavage fluid from patients with bronchial asthma and patients with interstitial lung disease. *Respiration*. 1993;60(2):89-95.
57. Ugucioni M, Pulsatelli L, Grigolo B, Facchini A, Fasano L, Cinti C, et al. Endothelin-1 in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Pathol*. 1995;48(4):330-4.
58. Niden A, Koss M, Boylen C, Wilcox A. An open label pilot study to determine the potential efficacy of TNFR: FC (Enbrel®, Etanercept) in the treatment of usual interstitial pneumonitis (UIP)[abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:A42.
59. Novartis pharmaceuticals. Gleevec prescribing information. 2005 [text on the Internet] [cited 2005 Jul 28]. Available from: [http://www.ca.novartis.com/downloads/en/products/gleevec\\_scrip\\_e.pdf](http://www.ca.novartis.com/downloads/en/products/gleevec_scrip_e.pdf)
60. Travis W, Colby T, Koss M, Rosado-de-Christenson M, Muller N, King Jr T. Idiopathic interstitial pneumonia and other diffuse parenchymal lung diseases. In: King D, editor. Atlas of nontumor pathology: non-neoplastic disorders of the lower respiratory tract. Washington, DC: American Registry of Pathology and the Armed Forces Institute of Pathology; 2002. p.49-233.