



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU
DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO
EM MEDICINA**

ÉLIO JORGE ALVES RODRIGUES

***O TRANSPLANTE PULMONAR NA
FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROF. DOUTOR CARLOS ROBALO CORDEIRO**

[MARÇO | 2010]

Resumo

Introdução As pneumonias intersticiais idiopáticas são doenças do interstício pulmonar que englobam sete entidades distintas sendo a fibrose pulmonar idiopática (*idiopathic pulmonary fibrosis*: IPF) a mais frequentemente descrita. A IPF é uma pneumonia intersticial crónica fibrosante de causa desconhecida e limitada aos pulmões que apresenta um padrão de pneumonia intersticial comum (*usual interstitial pneumonia*: UIP) em biopsia cirúrgica. É uma doença cada vez mais comum que cursa com mau prognóstico, com uma sobrevida média entre os dois e os quatro anos. *Objectivos* Avaliar as opções de tratamento actualmente disponíveis, comparando a resposta à terapêutica médica com os resultados verificados actualmente em doentes transplantados. *Desenvolvimento* O tratamento médico disponível actualmente centra-se no componente inflamatório que se pensa levar à progressiva fibrose do parênquima pulmonar. Os vários estudos realizados até à data provam que esta opção terapêutica se mostra manifestamente incapaz de impedir a progressão da doença. Ainda assim, recomenda-se internacionalmente a associação de prednisolona, azatioprina e N-acetilcisteína, por ser a opção que melhores resultados tem obtido. No entanto, é ainda necessária a avaliação da real eficácia desta associação em estudos controlados randomizados. O tratamento paliativo inclui oxigenoterapia, analgesia e controlo da tosse e outros sintomas respiratórios. A IPF é actualmente o segundo principal diagnóstico pelo qual o transplante pulmonar é realizado. Os doentes que apresentam um diagnóstico clínico-radiológico de IPF ou histológico de UIP devem ser referenciados para transplante pulmonar. Aqueles cuja capacidade de difusão de CO (DL_{CO}) seja inferior a 40% do valor previsto devem ser considerados para a transplantação imediata. As complicações decorrentes da intervenção incluem edema pulmonar de reperfusão, infecção e, a mais longo prazo, síndrome de bronquiolite obliterante e neoplasias. *Conclusões* Até à data, nenhum fármaco ou associação de fármacos demonstraram eficácia significativa no controlo da IPF. Apesar dos riscos e

complicações inerentes à intervenção cirúrgica e à imunossupressão, o transplante pulmonar apresenta-se como o único tratamento que aumenta a sobrevida do doente, aumentando também a sua qualidade de vida.

Palavras-chave: fibrose pulmonar idiopática, transplante pulmonar.

Abstract

Introduction The idiopathic interstitial pneumonias are a group of diffuse parenchymal lung diseases that comprise seven different disorders. Among them, the idiopathic interstitial pneumonia (IPF) is the most frequently described. The IPF is a form of chronic interstitial pneumonia limited to the lung and associated with the histological appearance of usual interstitial pneumonia (UIP) on surgical lung biopsy. It is an increasingly common disease and it has a poor prognosis, with a mean survival time between two and four years. *Objectives* To evaluate the currently available treatment options, comparing the results obtained by the medical treatment with the outcomes of lung transplantation. *Discussion* The currently available medical treatment is focused on the inflammation that is thought to lead to progressive fibrosis of the lung. Until now, several studies prove that this treatment option is unable to halt the progression of the disease. Still, it is internationally recommended the association between prednisone, azathioprine and N-acetylcysteine. This association is the one which has obtained the best clinical results. It is, however, necessary an evaluation of the true efficacy of such association in randomized controlled trials. Palliative care includes supplemental oxygen therapy and the management of pain, cough and other respiratory symptoms. At this time, IPF is the second most common diagnosis for which lung transplant is performed. Patients with a clinical and radiological diagnosis of IPF or a histological diagnosis of UIP should be referred to transplantation. Those with a DLCO below 40% predicted should be considered to immediate transplantation. The complications of the procedure include reperfusion pulmonary oedema, infection and, later on, bronchiolitis obliterans syndrome. *Conclusions* Until now, no drug or combination of drugs has shown significant efficacy in IPF management. Regardless of the risks of the procedure and the immunosuppression, lung transplant is the only treatment option which increases patient's survival time and its quality of life.

Key words: idiopathic pulmonary fibrosis, lung transplant.

INTRODUÇÃO

As doenças do interstício pulmonar são um conjunto de várias entidades nosológicas, estando actualmente descritas mais de 200, que apresentam grande variabilidade clínica e são individualmente raras e, por isso, de difícil estudo. Dentro destas, as pneumonias intersticiais idiopáticas (idiopathic interstitial pneumonias, IIP na sigla em inglês) constituem o grupo mais significativo (Thomeer et al. 2001).

As IIP são um grupo heterogéneo de lesões não neoplásicas que afectam o interstício pulmonar com padrões variáveis de inflamação e fibrose. Define-se como interstício o espaço entre as membranas basais epitelial e endotelial e é este o primeiro local afectado por estas doenças. Contudo, as IIP não se limitam ao interstício afectando também alvéolos, vias aéreas terminais e vasos sanguíneos, de forma difusa. Actualmente, segundo o consenso da American Thoracic Society e da European Respiratory Society (*Joint statement of ATS/ERS*, 2002), consideram-se sete tipos de IIP: fibrose pulmonar idiopática (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF), pneumonia intersticial não específica (non-specific interstitial pneumonia: NSIP), pneumonia organizativa criptogénica (cryptogenic organizing pneumonia: COP), pneumonia intersticial aguda (acute interstitial pneumonia: AIP), doença do interstício pulmonar associada a bronquiolite respiratória (respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease: RB-ILD), pneumonia intersticial descamativa (desquamative interstitial pneumonia: DIP) e pneumonia intersticial linfocítica (lymphocytic interstitial pneumonia: LIP).

Dentro das doenças do interstício pulmonar, a IPF representa entre 25 a 30% (Ryu et al. 1998) e é a IIP mais frequentemente descrita constituindo cerca de 50 a 60% dos diagnósticos (Wang, 2009). Ao mesmo tempo, é também das IIP uma das que têm o pior prognóstico, com uma sobrevivência média desde a data de diagnóstico de 2,8 anos (Bjoraker et al. 1998).

Actualmente, as recomendações para o tratamento médico da IPF consistem na associação de prednisolona, N-acetilcisteína (NAC) e azatioprina (Wells et al. 2008). No entanto, apesar da incessante procura de uma terapêutica médica que surta efeitos benéficos, a evidência científica actual não apresenta nenhuma hipótese farmacológica eficaz (Wells et al. 2008). A dificuldade em obter conclusões estatisticamente significativas quanto ao tratamento médico prende-se com problemas de diagnóstico da doença e com a logística de ensaios clínicos que invariavelmente envolvem um número limitado de doentes em longos períodos de tempo (Williams e Wilson, 2008).

O transplante pulmonar apresenta-se então como uma hipótese lógica de tratamento da IPF. Esta é, actualmente, o segundo principal motivo para a realização de transplante pulmonar (Christie et al. 2009). Em termos gerais, este está indicado quando há uma vantagem em relação à sobrevida prevista com a melhor terapêutica médica disponível e quando se prevê uma melhoria da qualidade de vida do doente. A rápida progressão e a elevada mortalidade da IPF exigem uma inclusão atempada nas listas de espera para transplante pulmonar. Como se trata de uma doença mais comum em doentes idosos, são frequentes as comorbilidades pulmonares e extrapulmonares que contra-indicam a transplantação (Orens et al. 2006). No entanto, sendo a taxa de sobrevida após transplante pulmonar de 52% em 5 anos (Christie et al. 2009), é evidente o ganho em anos de vida que um doente com IPF auferir com esta opção terapêutica.

PARTE | 1

FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA

Definição

Epidemiologia

Fisiopatologia

Diagnóstico

Tratamento Médico

Definição

A IPF define-se como uma pneumonia intersticial crónica fibrosante de etiologia desconhecida e limitada ao pulmão que cursa com uma aparência histológica de pneumonia intersticial comum (usual interstitial pneumonia: UIP) em biópsia pulmonar cirúrgica (International Consensus Statement, 2000). O diagnóstico definitivo de IPF perante um resultado de UIP em biópsia pulmonar cirúrgica implica ainda (1) exclusão de outras causas conhecidas de doenças do interstício pulmonar como toxicidade medicamentosa, exposição ambiental e doenças do colagénio; (2) alterações nas provas de função pulmonar com um padrão restritivo (com diminuição da capacidade vital associada frequentemente a um aumento do índice de Tiffeneau) e/ou comprometimento das trocas gasosas verificado através de um aumento da diferença alveolo-arterial de pressão de oxigénio ($P_{A-a}O_2$) e da diminuição da capacidade de difusão pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) e (3) alterações imagiológicas em radiografias do tórax (opacidades reticulares periféricas mais evidentes nas bases pulmonares) ou em TAC de alta resolução (opacidades reticulares bibasilares periféricas com opacidades em vidro despolido mínimas, bronquiectasias ou bronquiolectasias de tracção, imagens em favo de mel subpleurais).

No caso de não ser possível um diagnóstico de certeza através de biópsia pulmonar cirúrgica, o International Consensus Statement (2000) menciona critérios de diagnóstico para o indivíduo adulto imunocompetente. A presença dos quatro critérios major e de três critérios minor aumenta a probabilidade de um correcto diagnóstico clínico de IPF. Os critérios major são (1) exclusão de causas de doenças do interstício pulmonar; (2) alterações nos estudos funcionais respiratórios com evidência de um padrão restritivo e comprometimento das trocas gasosas; (3) padrão reticular bibasilar com opacidades em vidro despolido mínimas em TAC de alta resolução e (4) lavado broncoalveolar (LBA) ou biópsia pulmonar transbrônquica sem evidência de diagnóstico alternativo. Os critérios minor incluem (1) idade superior a 50 anos,

(2) dispneia de esforço de início insidioso sem explicação alternativa, (3) duração da doença superior a três meses e (4) crepitações inspiratórias basilares bilaterais (tipo “velcro”).

Epidemiologia

Não são conhecidos valores precisos de incidência e prevalência da IPF. Demedts et al. (2001) referem valores de prevalência de 20,2 e 13,2 por cada 100.000 habitantes em homens e mulheres, respectivamente, e incidência de 10,7 (em homens) e 7,4 (em mulheres) por cada 100.000 habitantes. Mais recentemente, Raghu et al. (2006) apontam valores de prevalência e incidência nos EUA de 14,0 e 6,8 por 100.000 habitantes, respectivamente. O sexo masculino é aquele que regista mais casos da doença.

Cerca de dois terços dos doentes afectados têm mais de 60 anos na altura do diagnóstico sendo a idade média de diagnóstico de 66 anos. A doença não parece ter distribuição geográfica específica nem preferência étnica (International Consensus Statement, 2000).

A IPF é uma condição não neoplásica que acarreta um prognóstico bem mais sombrio que a maioria das doenças malignas actualmente. Bjoraker et al. (1998) referem uma sobrevida média de 2,8 anos a partir da altura do diagnóstico. Concordantemente, a sobrevida média em grande parte dos estudos elaborados desde o consenso ATS/ERS situa-se entre os 2 e os 4 anos com uma taxa de sobrevida aos 5 anos de 20 a 40% (Kim et al. 2006).

Fisiopatologia

Aceita-se actualmente que a IPF tenha alguns factores de risco como sejam o tabaco (segundo Baumgartner et al. (1997), o *odds ratio* de desenvolvimento de IPF é de 2,3 nos indivíduos com história de 21 a 40 unidades maço/ano), aspiração crónica decorrente de doença do refluxo gastroesofágico (Pashinsky et al. 2009), fármacos (antidepressivos, bleomicina, metotrexato, ciclofosfamida, nitrofurantoína, por exemplo), exposição ambiental

a poeiras de metais ou madeiras, agentes infecciosos como o vírus Epstein-Barr, citomegalovírus ou o vírus influenza (Verleden et al. 2001).

Quanto à predisposição genética para o desenvolvimento da doença, um estudo sugere uma associação entre esta e os alelos inibidores da α 1-antitripsina no cromossoma 14 (Verleden et al. 2001). Whyte, et al. (2000) demonstram também um aumento do risco de IPF em indivíduos portadores de alterações do gene IL-1RN, que codifica uma proteína antagonista dos receptores de interleucina 1, e em portadores de um polimorfismo genético do TNF- α . Existe a descrição de casos de IPF familiar, cuja forma de transmissão mais consensual é a poligénica, sem uma associação evidente com genes do complexo de histocompatibilidade major. Desconhece-se, no entanto, o risco de desenvolvimento da doença em familiares não afectados (Verleden et al. 2001).

Os mecanismos que levam ao desenvolvimento da IPF são ainda desconhecidos. Por oposição à teoria clássica de que a IPF se trata de uma doença inflamatória crónica, uma nova teoria que tem vindo a reunir grande consenso é a das agressões múltiplas (*Multiple Hits Hypothesis*). Esta propõe o tecido pulmonar como sendo alvo de múltiplos ataques ao longo do tempo. O alvéolo normal sofre um insulto de origem desconhecida que leva à lesão do epitélio, endotélio e membrana basal. A perda de integridade desta última resulta numa incapacidade para reepitelização e de reendotelização do alvéolo lesado. Em resposta à lesão, ocorre um processo exsudativo intra-alveolar com infiltração de macrófagos, fibroblastos e outras células inflamatórias e neovascularização intra-alveolar, numa resposta semelhante ao tecido de granulação cicatricial, resultando na obliteração alveolar. Apesar da hiperplasia de pneumócitos tipo II, este processo leva à fusão de estruturas alveolares adjacentes através de tecido conjuntivo, à perda da arquitectura alveolar e à formação de focos de fibroblastos (*fibroblastic foci*). Estes são constituídos por fibroblastos e miofibroblastos dispostos paralelamente e envolvidos por uma matriz extracelular de fibronectina e colagénio. Estes

focos de exsudato fibrótico organizado formam-se tanto no espaço alveolar como no interstício pulmonar (Strieter, 2005). Apesar do conceito actualmente existente de que os mediadores profibróticos provêm essencialmente das células inflamatórias, Selman e Pardo (2006) referem que, na IPF, as células epiteliais alveolares são a principal fonte de factor de crescimento derivado das plaquetas (*platelet-derived growth factor*: PDGF), factor transformador de crescimento β (*transforming growth factor- β* : TGF- β), factor de necrose tumoral α (TNF- α), factor de crescimento do tecido conjuntivo (*connective tissue growth factor*: CTGF) e factor de crescimento endotelial-1 (ET-1), todos estes envolvidos na patogénese da IPF. Segundo os mesmos autores, as células epiteliais alveolares também podem contribuir para a formação de um ambiente procoagulante ou antifibrinolítico pulmonar através da síntese de factor tecidual (*tissue factor*) e inibidor do plasminogénio activado - 1 (*plasminogen activator inhibitor-1*: PAI-1).

A activação mantida do TGF- β é um elemento chave que promove a evolução da IPF. Os membros da superfamília do TGF- β que incluem as proteínas morfogenéticas ósseas (*bone morphogenetic proteins*: BMP) são essenciais na manutenção da homeostasia tecidual e na regeneração após lesão (Wang, 2009). Myllärniemi et al. (2008) afirmam que um antagonista das BMP, gremlin, se encontra aumentado na IPF e que o equilíbrio da expressão do TGF- β e das BMP, essencial nos fenómenos regenerativos pulmonares, se encontra significativamente afectado na doença.

Diagnóstico

Para o diagnóstico da IPF preconiza-se actualmente uma abordagem multidisciplinar com a colaboração entre pneumologistas, imagiologistas e anatómo-patologistas (Wells et al., 2008).

Perante a suspeita de uma doença intersticial pulmonar é essencial, na anamnese, averiguar a cronologia das queixas (aguda se inferiores a três semanas, episódica ou crónica),

a severidade dos sintomas, avaliada pelo grau de dispneia de esforço, a presença dos factores de risco já referidos e/ou possíveis agentes etiológicos para os sintomas (Wells et al., 2008).

O doente com IPF tem, tipicamente, idade superior a 50 anos, é do sexo masculino e apresenta queixas de tosse seca arrastada refractária a antitússicos e de dispneia de esforço insidiosa com evolução progressiva, geralmente superior a seis meses. Ao exame físico apresenta crepitações inspiratórias bibasilares tipo “velcro” em mais de 90% dos casos e hipocratismo digital em 49 a 66% dos casos (Wells et al., 2008). Em indivíduos com doença mais avançada, existem sinais de insuficiência cardíaca direita, hiperventilação para compensar a hipoxia, extensão das crepitações às regiões pulmonares superiores e caquexia por aumento do trabalho respiratório, com consequente aumento do consumo calórico, e também por malabsorção provocada pela congestão venosa gastro-intestinal devida à insuficiência cardíaca direita.

A **avaliação laboratorial** num doente com IPF serve essencialmente para exclusão de outras causas de doença intersticial pulmonar. Podem encontrar-se aumento na velocidade de sedimentação eritrocitária, hipergamaglobulinémia e elevação da lactato desidrogenase (LDH), achado não específico e comum em afecções pulmonares (IPF, proteinose alveolar, por exemplo). Pode também verificar-se positividade nos anticorpos antinucleares (ANA) e no factor reumatóide porém com títulos baixos. A existência de títulos superiores a 1:160 sugere fortemente a presença de uma doença do tecido conjuntivo (International Consensus Statement, 2000). Apesar da hipoxémia crónica, estes doentes raramente evidenciam policitémia.

Na **radiografia do tórax** as imagens características são opacidades nodulares ou reticulonodulares irregulares, bilaterais, assimétricas, mais extensas nas zonas inferiores dos campos pulmonares. Na doença avançada, perde-se a distribuição basilar havendo um envolvimento da totalidade de ambos os pulmões. A IPF não cursa com adenopatias

mediastínicas portanto, no caso de estas existirem, deve suspeitar-se de carcinoma pulmonar concomitante. Hubbard et al. (2000) atribuem um de risco de desenvolvimento de carcinoma pulmonar 14 vezes superior em doentes com IPF. Pode ainda ser evidente uma cardiomegália sobretudo em doentes com hipóxia severa. No entanto, aproximadamente 10% dos doentes com diagnóstico anatómico-patológico de doença intersticial pulmonar após biópsia cirúrgica apresentam radiografias torácicas normais (du Bois e Wells, 2001).

A **TAC de alta resolução** tem vindo a impor-se como um exame auxiliar de diagnóstico essencial no estudo das doenças do interstício pulmonar. Hunninghake et al. (2001) referem que em doentes com IPF e características imagiológicas típicas os imagiologistas mais experientes diagnosticaram 60% dos casos com valor preditivo positivo de 96%. Segundo os mesmos autores, este exame apresenta uma sensibilidade de 77% e uma especificidade de 72% mas, quando excluídos os casos cujas alterações eram duvidosas, estes valores são de 87% e 95%, respectivamente.

A alteração mais frequentemente observada consiste numa rede de linhas densas que encerram espaços microquísticos, formando um padrão reticulado, alteração que evolui para o padrão em favo de mel observado nas fases mais avançadas da doença. As opacidades em vidro despolido são mínimas e, normalmente, representam uma infiltração reversível de células inflamatórias. Contudo, este tipo de opacidade não pode ser interpretado como sinónimo de inflamação uma vez que, na IPF, podem corresponder a zonas de fibrose confirmada pelo exame histológico (Lynch, 1996). Em áreas mais afectadas pela doença, também se observam bronquiectasias e broquiolectasias de tracção. As designadas características imagiológicas típicas são alterações em favo-de-mel bibasilares periféricas, podendo estar ou não associadas a um padrão reticulado em zonas pulmonares mais superiores (Gotway, et al. 2007). Na ausência destas, a biópsia pulmonar cirúrgica é imperativa.



Figura 1 - TAC de alta resolução das bases pulmonares de um doente com IPF em fase terminal, o que é evidenciado por alterações em favo-de-mel, bronquiectasias, fibrose dispersa e enfisemas subpleurais.

As zonas de distribuição na fase inicial da doença são as bases pulmonares sobretudo na região subpleural. Nesta fase, poderá ser útil a obtenção de imagens com o doente em decúbito ventral, uma vez que a normal distribuição pulmonar de água e sangue por acção da gravidade em decúbito dorsal pode assemelhar-se às alterações observadas na IPF. Com a evolução da doença, começam a ser atingidas as zonas subpleurais anteriores do lobo médio direito e da lóbula, culminando, em fases terminais, na

afecção da totalidade de ambos os campos pulmonares tanto nas regiões subpleurais como nas centrais. O *International Consensus Statement* (2000) refere que a acuidade diagnóstica de UIP através de TAC de alta resolução num observador experiente é cerca de 90%. Swensen et al. (1997) declaram, contudo, que em doentes com diagnóstico histológico de UIP apenas em dois terços a TAC de alta resolução apresenta características que permitam um diagnóstico provável, porém não definitivo.

Os **testes de função pulmonar** são uma forma mais apurada de avaliar a gravidade da doença que a progressão dos sintomas ou que as radiografias do tórax. No entanto, ainda não foi alcançado um consenso sobre que parâmetro ou parâmetros deverão ser utilizados para uma avaliação seriada da progressão da doença. A alteração característica observada é o padrão restritivo com diminuição dos volumes espirométricos, da capacidade pulmonar total, da capacidade vital e da *compliance* pulmonar (*International Consensus Statement* 2000). A DL_{CO} está frequentemente mais comprometida que outros índices funcionais por lesão dos vasos pulmonares e por diminuição do volume alveolar. A diminuição da DL_{CO} tem vindo a

ser estudada com potencial interesse na classificação da IPF. Egan et al. (2005) propõem um sistema simples de estratificação: doença avançada se os doentes apresentam DL_{CO} inferior a 39% do valor previsto e doença limitada se o valor de DL_{CO} é superior a 40% do valor previsto.

As alterações encontradas no **lavado broncoalveolar** (LBA) consistem num aumento de neutrófilos e eosinófilos e não são específicas da IPF, sendo encontradas numa grande variedade de doenças pulmonares. Cerca de 70 a 90% dos doentes com IPF apresentam um aumento dos neutrófilos e 40 a 60% um aumento dos eosinófilos (*International Statement Consensus*, 2000). Este exame é sobretudo utilizado para excluir outras patologias como a NSIP que apresenta um aumento dos linfócitos e que pode fazer pressupor, desde logo, uma boa resposta ao tratamento com corticoesteróides.

A **biópsia pulmonar** cirúrgica é a única forma de diagnóstico de certeza da IPF. A biópsia transbrônquica por fibroscopia não tem valor diagnóstico e auxilia apenas na exclusão de outras patologias (*International Statement Consensus*, 2000). Deve ser tido em conta que a IPF é um diagnóstico de exclusão e um padrão histológico de UIP em biópsia pulmonar cirúrgica não é específico de IPF, podendo ser também encontrado em asbestose, alveolite fibrosante associada a doenças do tecido conjuntivo e na doença intersticial pulmonar induzida por fármacos. Apesar de muitas vezes este exame ser preterido em doentes com características clínicas e imagiológicas típicas, a biópsia pulmonar cirúrgica continua a estar indicada no caso de não ser possível um diagnóstico de alta probabilidade (Hunninghake et al. 2001). Raghu et al. (1999) concluem que o correcto diagnóstico de IPF não era feito em cerca de um terço dos casos mesmo havendo uma correcta avaliação por parte dos pneumologistas e radiologistas. A biópsia pulmonar cirúrgica mantém-se, então, como um exame essencial para um correcto diagnóstico de doentes com IPF. Para além disto, a crescente disponibilização de

novos agentes terapêuticos obriga a um diagnóstico anatomopatológico preciso para a determinação da sua verdadeira eficácia em eventuais ensaios clínicos (Halkos et al. 2005).

Para Halkos et al. (2005), o local para a realização da biópsia deverá ser uma área de doença activa adjacente a pulmão com aparência normal, com especial atenção para serem evitadas áreas de grande envolvimento como fibrose em favo-de-mel, e deverão ser analisadas amostras de pelo menos dois lobos distintos (excluindo a língula ou o lobo médio direito). Quanto à forma de abordagem cirúrgica, Miller et al. (2000) afirmam não haver diferenças significativas entre toracotomia e toracosopia a nível de necessidade de analgesia pós-operatória, da duração da intervenção e de internamento, do tempo de drenagem torácica requerida e da ocorrência de complicações. Assim, em última instância, a decisão de utilização de um método ou outro depende da experiência e da preferência de cada cirurgião.

O padrão histológico de UIP sem etiologia que o explique é, então, a forma de diagnóstico de certeza da IPF. A característica histológica mais importante é a aparência heterogénea a baixas ampliações, alternando áreas de pulmão normal com os diferentes estádios da doença: inflamação intersticial, fibrose e padrão em favo-de-mel. Estas alterações histológicas afectam sobretudo as regiões subpleurais do parênquima pulmonar. A inflamação intersticial consiste num infiltrado de linfócitos e plasmócitos a nível dos septos alveolares. As zonas de fibrose são formadas sobretudo por colagénio denso encontrando-se frequentemente focos dispersos de proliferação de fibroblastos (*fibroblastic foci*). O padrão em favo-de-mel é um conjunto de espaços quísticos fibróticos, limitados por epitélio bronquiolar e repletos de mucina. Nestas áreas e em áreas de fibrose, a hiperplasia das células musculares lisas é um achado comum. Em indivíduos que estejam em fase de doença acelerada, pode ser evidente uma combinação de lesão alveolar difusa (*diffuse alveolar damage*: DAD) e UIP (*International Statement Consensus*, 2000).

Actualmente, não existe nenhuma característica histológica que tenha demonstrado correlação com a resposta ao tratamento ou com o prognóstico da doença (*International Statement Consensus*, 2000).

Tratamento médico

Actualmente, a esperança de vida média para casos de IPF recém-diagnosticados é de 2,9 a 5 anos (Bjoraker et al. 1998). Na maioria dos doentes, a doença irá progredir através de períodos de relativa estabilidade intercalados por episódios de rápida deterioração do estado clínico ao longo de vários meses ou anos em direcção a uma fase terminal. Até à data, não existe evidência suficientemente forte de que haja alguma terapêutica médica que melhore a sobrevida dos indivíduos afectados (*International Statement Consensus*, 2000). Wells et al. (2008) consideram que, perante estes factos, deve ser adoptada uma abordagem clínica semelhante àquela que é utilizada quando é feito o diagnóstico de carcinoma do pulmão inoperável, iniciando a terapêutica de suporte adequada (*best supportive care*) que inclui tratamento paliativo dos sintomas e complicações da doença.

A suplementação de oxigénio pode aliviar a sintomatologia de alguns doentes. Segundo um grupo de trabalho da BTS citado por Wells et al. (2008), recomenda-se oxigenoterapia paliativa no domicílio para doentes com hipóxia em repouso persistente (Pa_{O_2} inferior ou igual a 55mmHg) ou com Pa_{O_2} inferior a 60 mmHg com evidência clínica de hipertensão pulmonar. Também doentes autónomos, com dispneia e diminuição da saturação de O_2 com o exercício, poderão beneficiar de oxigénio no domicílio, sendo possível adaptar-se diferentes estratégias como a oxigenoterapia intermitente por períodos de 10 a 20 minutos, por exemplo.

A tosse seca persistente é um sintoma típico da IPF e pensa-se que haja uma diminuição do limiar de activação (*upregulation*) dos receptores sensoriais. Os habituais

antitússicos como a codeína são muito utilizados mas não existe evidência científica da sua eficácia (Wells et al. 2008). Os opióides orais podem ser uma opção terapêutica para a tosse intratável sobretudo nas fases terminais da doença.

Há evidência de uma maior prevalência de doença do refluxo gastro-esofágico (DRGE), com Raghu et al. (2006) a demonstrarem que 87% dos doentes com IPF tinham também DRGE. Como já referido, admite-se que esta doença possa ter algum papel na patogénese e progressão da IPF. Wells et al. (2008) recomendam terapêutica com inibidor da bomba de prótons em todos os doentes sintomáticos.

O pneumotórax e pneumomediastino espontâneos são complicações da IPF, devendo ser colocada estas hipóteses perante um aumento súbito da dispneia. Por vezes, o pneumotórax não é detectado na radiografia do tórax mas apenas na TAC torácica. Após a inserção do dreno torácico, pode não haver expansão pulmonar devido a alteração da *compliance* pulmonar. Nestes casos, o tratamento paliativo é a solução mais apropriada. De referir que a pleurodese não é contra-indicação para futuro transplante pulmonar (Wells et al. 2008).

Várias abordagens terapêuticas possivelmente modificadoras do curso da doença têm sido tentadas. O uso de corticosteróides, quer isoladamente ou associados a imunossuppressores, tem sido a base de tratamento da IPF, apesar da evidência científica não demonstrar melhorias na taxa de mortalidade ou na qualidade de vida (Wells et al. 2008). Face a resultados tão pouco animadores e após a reclassificação do consenso ATS/ERS (2002), deve recomendar-se a realização de estudos controlados randomizados para demonstrar o benefício da terapêutica com esteróides e imunossuppressores por comparação com placebo.

A azatioprina é um imunossupressor e é, habitualmente, usado em associação com corticoterapia. Um estudo randomizado controlado realizado em 1991 por Raghu e colegas (citado por Wells et al. 2008), que comparou a adição de azatioprina à utilização de altas doses de prednisolona isoladamente, concluiu que não havia diferenças na função pulmonar um ano após o tratamento. Havia, contudo, uma melhoria estatisticamente significativa na sobrevivência do grupo tratado com a combinação dos dois fármacos quando ajustados para a idade (57% vs 23%) mas apenas 9 anos após o início da terapêutica. As curvas de sobrevivência eram sobreponíveis até aos 4 anos. Este estudo é frequentemente citado para justificar a escolha da terapêutica combinada prednisolona/azatioprina. No entanto, uma diferença de sobrevivência significativa apenas aos 9 anos deve ser aceite com reservas tendo em conta que, actualmente, a sobrevida média dos casos incidentes de IPF é apenas de 2,9 anos.

Foi sugerido que haverá, na IPF, um desequilíbrio da oxidação-redução pulmonar, apoiado pela inexistência de glutationa reduzido no fluido de revestimento do epitélio pulmonar. Este facto levou a crer que a NAC poderia ser benéfica como arma terapêutica na IPF e Wells et al. (2008) citam um estudo que compara dois tipos de terapêutica: a associação de azatioprina e prednisolona nas doses recomendadas com e sem a adição de NAC (600 mg 3 id). Em 12 meses, o grupo tratado adicionalmente com NAC demonstrou uma melhor preservação da função pulmonar com uma melhoria da capacidade vital de 9% e da DL_{CO} de 24% em relação ao outro grupo. Apesar de encorajadores, estes resultados não têm uma conclusão precisa. Questiona-se se a NAC terá uma acção sinérgica com os outros fármacos, se elimina os seus potenciais efeitos negativos ou se apenas a NAC tem efeito sobre a doença sendo a associação de prednisolona e azatioprina nada mais que um placebo. Serão necessários estudos adicionais para retirar conclusões.

O interferão- γ -1b (IFN γ -1b) é uma citocina que demonstrou, *in vitro*, uma sub-regulação da expressão dos genes de colagénio e supressão da activação dos fibroblastos e dos efeitos dos factores de crescimento pró-fibróticos. Estas acções levaram alguns autores a realizar estudos com resultados animadores quanto à terapêutica com IFN γ -1b (Wells et al. 2008). King et al. (2009) realizaram um grande ensaio clínico duplamente cego, denominado INSPIRE, que envolveu 826 indivíduos de sete países europeus, Estados Unidos e Canadá com IPF. Destes, a cerca de dois terços (551 doentes) eram administrados 200 μ g de IFN γ -1b três vezes por semana enquanto um terço (275 doentes) recebeu dose equivalente de placebo. Com uma duração média de administração de 77 semanas, foi concluído que o tratamento com IFN γ -1b não melhorou a sobrevida dos doentes sendo também registados resultados semelhantes de progressão da doença, de ocorrência de descompensação respiratória aguda e de exacerbação aguda da doença nos dois grupos. Assim, conclui-se que o IFN γ -1b não deve ser recomendado no tratamento da IPF.

A utilização da ciclofosfamida, um agente alquilante com propriedades imunossupressoras, tem sido avaliada em alguns estudos (Wells et al. 2008) não havendo evidência que melhore a sobrevida ou a qualidade de vida dos indivíduos afectados. Possui efeitos adversos graves (aplasia medular, cistite hemorrágica, infertilidade, ocorrência de infecções oportunistas) e, apesar de ser referida como alternativa à azatioprina na sua associação com prednisolona no *International Consensus Statement* (2000), a sua utilização deve ser individualizada.

A pirfenidona é uma piridona que, *in vitro*, inibe a proliferação fibroblástica e a síntese de colagénio e melhora a fibrose pulmonar secundária à bleomicina em modelos animais (Wells et al. 2008). Existem pelo menos um estudo citado por Wells et al. (2008) que refere a estabilização ou melhoria da função pulmonar em alguns doentes que receberam este fármaco.

Não existe, no entanto, evidência científica significativa para se poder recomendar a pirfenidona no tratamento da IPF.

Existem outros agentes em estudo que podem ter algum efeito benéfico como o bosentam, antagonista dos receptores da endotelina-1 (vasoconstritor que promove fibrose e proliferação celular e que estimula a síntese de colagénio in vitro); o etanercept, inibidor dos receptores do TNF α (citocina pleotrópica que aumenta a expressão de mediadores inflamatórios e de factores de crescimento envolvidos na patogénese da IPF); a varfarina que poderá evitar trombooses microvasculares pulmonares. Também a colchicina, a penicilamina e a ciclosporina têm alguns estudos referidos (Wells et al. 2008). Porém, em todos eles há falta de evidência científica que justifique o seu uso no tratamento da IPF. Também é sugerido um potencial papel das células estaminais da medula óssea na regeneração de tecido pulmonar, uma hipótese terapêutica vista como muito promissora para a IPF (Gharaee-Kermani et al. 2007), mas ainda não testada.

O *International Consensus Statement* (2000) afirma que o tratamento deve ser iniciado o mais precocemente possível de forma a serem obtidos os níveis mais elevados de resposta à terapêutica. É ressaltado, no entanto, que o tratamento farmacológico não está indicado em todos os doentes, havendo casos em que os potenciais benefícios descritos no consenso podem ser ultrapassados pelos riscos inerentes ao doente individual, como por exemplo a idade superior a 70 anos, obesidade, doenças associadas e imagem em favo-de-mel (compatível com fase terminal da doença).

Os factores que indicam uma melhor sobrevida são: idade inferior a 50 anos, o sexo feminino, um período sintomático superior a um ano com função respiratória relativamente preservada, presença de padrão em vidro despolido na TAC de alta resolução, lavado broncoalveolar com percentagem elevada de linfócitos (20 a 25%), estabilização ou melhoria

da doença após 3 a 6 meses do início da terapêutica (*International Consensus Statement* 2000).

A actual terapêutica médica disponível não tem eficácia significativa provada no tratamento da IPF. Assim, deve preconizar-se uma abordagem pragmática nos indivíduos afectados, ponderando os riscos e benefícios das várias opções terapêuticas em conjunto com o doente para se chegar ao melhor tratamento disponível individualmente. Wells et al. (2008) referem que o esquema terapêutico para o qual há mais evidência de eficácia é a associação de prednisolona (começando com 0,5 mg/kg/dia e diminuindo gradualmente em três meses para uma dose de manutenção de 10 mg/dia), azatioprina (2 mg/kg/dia) e NAC (600 mg 3 id). Não é aconselhável o uso de altas doses de corticosteróides.

O *International Consensus Statement* (2000) propõe a avaliação da resposta à terapêutica 3 a 6 meses após o início desta classificando-a em favorável, estável e ausente (esta avaliada após 6 meses). Os principais critérios desta divisão estão resumidos na Tabela 1.

Tabela 1 – TLC: Capacidade Pulmonar Total | VC: Capacidade Vital | DL_{CO}: Capacidade de difusão pulmonar de CO | SatO₂: Saturação de Oxigênio | PaO₂: Pressão arterial de oxigênio | P_{A-a}O₂: diferença alvéolo-arterial da pressão de oxigênio. Adaptado de *International Consensus Statement* (2000).

Resposta Favorável (≥ 2 dos seguintes)	Estabilização (≥ 2 dos seguintes)	Ausência de Resposta (≥ 1 dos seguintes)
<p>Diminuição dos sintomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ↑ da tolerância ao esforço; • ↓ da intensidade e frequência da tosse 	<p>Varição da TLC ou da VC < 10% (ou < 200mL)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento da dispneia ou da tosse • ↑ atingimento do parênquima na radiografia ou TAC torácica, sobretudo se associado ao aparecimento de padrão em favo de mel ou sinais de hipertensão pulmonar • Dois ou mais dos seguintes parâmetros funcionais alterados: <ul style="list-style-type: none"> a) ↓ ≥ 10% (ou ≥ 200mL) da TLC ou da VC b) ↓ ≥ 15% (ou ≥ 3 mL/min/mmHg) da DL_{CO} c) ↓ ≥ 4% da SatO₂ ou ↑ ≥ 4 mmHg da P_{A-a}O₂
<p>Diminuição das alterações imagiológicas</p>	<p>Varição da DL_{CO} < 15% (ou < 3mL/min/mmHg)</p>	
<p>Melhoria funcional (2 ou mais dos seguintes):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ↑ ≥ 10% ou ≥ 200mL da TLC ou VC • ↑ ≥ 15% ou ≥ 3mL/min/mmHg da DL_{CO} • Normalização ou melhoria da SatO₂ (↑ ≥ 4%) ou da PaO₂ (↑ ≥ 4mmHg) 	<p>Varição de SatO₂ < 4% ou da PaO₂ < 4 mmHg</p>	

PARTE | 2

TRANSPLANTE PULMONAR

Visão Geral

Indicações

Critérios de selecção

Avaliação Pré-operatória

Orgãos a Transplantar

Pós-operatório

Imunossupressão

Sobrevivência

Complicações

Causas de Morte

As doenças do interstício pulmonar foram, historicamente, o alvo inicial do desenvolvimento de técnicas de transplante pulmonar unilateral (TPU). Desde o primeiro TDU em 1983, a IPF tornou-se a principal indicação deste durante quase uma década, constituindo uma nova esperança no difícil tratamento desta doença.

A maior parte dos indivíduos com doenças do interstício pulmonar referidos para transplante pulmonar tem IPF. De acordo com Wells et al. (2008), quase 20% dos doentes em lista de espera para transplante pulmonar na América do Norte têm IPF, cerca do dobro da proporção de há uma década atrás.

De acordo com Wells et al. (2008), a sobrevivência após transplante pulmonar por IPF é 74 a 79% a um ano e entre 40 a 54% em cinco anos. Não se verifica diferença significativa no transplante uni ou bilateral em termos de sobrevivência. A taxa de mortalidade anual após a intervenção é maior em indivíduos com IPF do que em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC).

A altura ideal para realização do transplante ainda não se conhece. Um estudo citado por Wells et al. (2008) refere que na lista de espera europeia, os doentes com IPF eram aqueles que tinham uma mortalidade mais elevada (54%) e beneficiariam de tratamento célere. Numa análise ulterior, é também referido que, o transplante pulmonar reduz o risco de morte em 75%.

A medição da DL_{CO} tem vindo a demonstrar-se uma forma eficaz de prever a sobrevivência nos doentes com PII e, portanto, um parâmetro muito útil para definir a prioridade de um doente para o transplante. De um modo geral, doentes com valores de DL_{CO} inferiores a 40% do valor previsto devem ser considerados para a transplantação imediata (Wells et al. 2008).

Visão Geral

Em 2007, foram reportados 2708 transplantes pulmonares, o maior registo de sempre para este procedimento (Christie et al. 2009), havendo um aumento proporcional dos transplantes pulmonares bilaterais (TPB) ao longo dos últimos 15 anos enquanto os números registados de TPU se mantêm relativamente estáveis desde meados da década de 90. Proporcionalmente, em 2007, 69% dos transplantes pulmonares realizados foram bilaterais. Segundo Trulock et al. (2005), foi em 2002 a primeira vez que o número de TPB ultrapassou o de TPU. Em Portugal, a Autoridade para os Serviços de Sangue e da Transplantação (ASST) regista, em 2008, 4 transplantes pulmonares, sendo 3 bilaterais e 1 unilateral (Gráfico 1). A evolução do número de transplantes pulmonares efectuados em Portugal desde 2001 está representada no Gráfico 2.

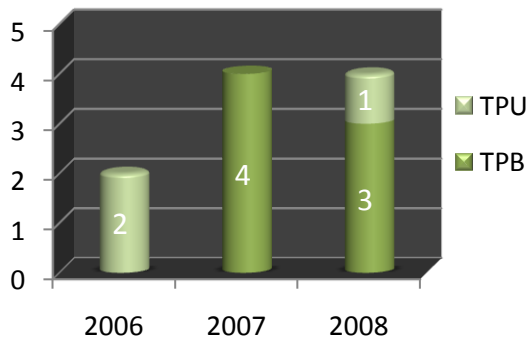


Gráfico 1 - Proporção entre transplantes pulmonares unilaterais (TPU) e bilaterais (TPB) em Portugal. Adaptado da ASST.

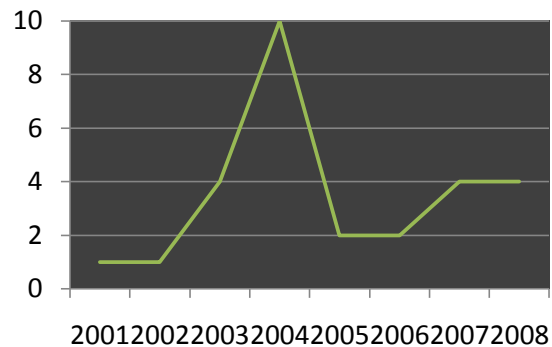


Gráfico 2 - Evolução do número de transplantes pulmonares em Portugal. Fonte: Organização Portuguesa de Transplantação/ASST.

Referindo um período de Janeiro de 1995 a Junho de 2008, Christie et al. (2009) indicam a DPOC como o motivo de transplante mais frequente (36%) seguido pela IPF (21%), fibrose quística (16%) e enfisema por deficiência em α_1 -antitripsina (7%). Os transplantes por IPF aumentaram drasticamente desde os 15% registados em 2000 para 27% em 2007, o que poderá dever-se a um novo sistema de prioridade implantado nos EUA e à crescente tendência de transplantar indivíduos cada vez mais idosos. Em 2008, a idade média

dos receptores de transplantes pulmonares foi de 50,8 anos, confirmando a tendência de subida deste valor desde 1989.

Indicações

A transplantação pulmonar é indicada em doentes com doenças pulmonares crónicas ou terminais para as quais a melhor terapêutica médica já não está a surtir efeito ou não existe. Os potenciais candidatos devem ser correctamente informados e demonstrar disponibilidade para cumprir rigorosas medidas após o procedimento. Para a maior parte dos indivíduos, o transplante é um tratamento paliativo e não curativo e, portanto, a qualidade de vida do doente deve ser tida em conta quando se avalia a possibilidade de transplante (Orens et al. 2006).

De acordo com Christie et al. (2009), as taxas de sobrevivência após transplante são de 79% (em 1 ano), 52% (em 5 anos) e 29% (em 10 anos). De um modo geral, os doentes com um diagnóstico clínico-radiológico ou histológico de UIP têm um prognóstico pior que este aquando da referenciação para um centro de transplante pulmonar, pelo que esta não deve ser adiada mesmo se o doente estiver incluído em ensaios clínicos para averiguação da eficácia de terapêuticas médicas (Williams e Wilson 2008). A extensão da doença e a sua evolução ao longo de 6 meses a 1 ano ajudarão a estabelecer com mais confiança o prognóstico e o tempo ideal para execução do transplante.

Actualmente, as *guidelines* internacionais em vigor para a IPF indicam como motivo de referenciação para transplante pulmonar o diagnóstico clínico-radiológico ou histológico de UIP (Orens et al. 2006). Como motivo para transplante, indicam o diagnóstico de UIP associado a um dos seguintes: DLCO inferior a 39% do valor previsto; diminuição da capacidade vital forçada superior a 10% em 6 meses de seguimento; um valor inferior a 88% na oximetria de pulso durante o teste de marcha em 6 minutos (TM6M); padrão em favo-de-mel em TAC de alta resolução (Orens et al. 2006).

Crêterios de selecção

Com a actual escassez de órgãos para transplantação pulmonar, os cr terios de selecção passam a ser obrigados a identificar não apenas os indivíduos que podem beneficiar do tratamento mas também aqueles com maior hipótese de sobrevivência a longo prazo com boa qualidade de vida. A organização das listas de órgãos é diferente em cada país, havendo sistemas baseados na prioridade temporal e outros na urgência clínica, nos quais os indivíduos mais doentes recebem o órgão em primeiro lugar.

Os cr terios de selecção incluem alguns comuns a outros transplantes de órgãos sólidos. Primariamente, o transplante está reservado para falência orgânica única onde a substituição do órgão devolverá ao receptor um estado de saúde próximo do normal (Willams e Wilson 2008).

As contra-indicações absolutas   realização de transplante pulmonar (Orens et al. 2006) são:

- Doença maligna nos últimos 2 anos (exceptuando tumores de células escamosas e de células basais cutâneos). Recomenda-se, no entanto, um período livre de doença de 5 anos.
- Disfunção importante de outro sistema orgânico (por exemplo coração, fígado ou rins). Incluindo doença coronária não passível de tratamento por angioplastia percutânea ou *bypass* coronário.
- Infecção cr nica extra-pulmonar intratável (infecção por HIV, hepatite B cr nica activa e hepatite C).
- Deformidade importante da coluna vertebral ou da caixa torácica.
- História pessoal de não adesão a protocolos de terapêutica e seguimento de doença.
- Associação de doença psiquiátrica ou psicológica que condicione incapacidade de cumprir ou cooperar com a terapêutica instituída.

- Ausência de sistema de suporte social fiável para seguimento do doente.
- Dependência de substâncias (álcool, tabaco ou narcóticos, por exemplo) activa ou nos últimos 6 meses.

As guidelines internacionais estabelecem o limite de 65 anos como contra-indicação relativa, indicando que a idade avançada por si só, num doente com poucas comorbilidades, não compromete os resultados do transplante (Orens et al. 2006). No entanto, é evidente que as patologias associadas são muito mais frequentes após esta idade e é necessária, nesta faixa etária, uma pesquisa cuidada de doenças coronárias e de neoplasias, por exemplo. De modo geral, os resultados são piores nos doentes mais idosos mas há que ponderar que o transplante poderá aumentar as hipóteses de sobrevivência destes doentes (Williams e Wilson 2008). Outras contra-indicações relativas segundo Orens et al. (2006) incluem condição instável ou crítica (por exemplo choque ou necessidade de ventilação mecânica), estado funcional limitado com diminuto potencial de reabilitação, colonização por organismos patogénicos (vírus, fungos e bactérias), IMC superior a 30 kg/m², osteoporose severa ou sintomática, outras doenças que não condicionem lesão terminal do órgão (diabetes, DRGE, úlcera péptica, por exemplo).

A maioria dos doentes referenciados para transplante pulmonar por doenças intersticiais do pulmão tem UIP. Estes doentes têm, em geral, 65 anos ou mais e outras patologias associadas, sobretudo resultantes de tratamento prolongado com corticosteróides (obesidade e osteoporose, por exemplo). A mortalidade do transplante pulmonar em doentes com índice de massa corporal (IMC) acima de 30kg/m² era três vezes superior, num pequeno estudo citado por Williams e Wilson (2008). Trulock et al. (2005) confirmaram um impacto da obesidade na sobrevivência tanto no primeiro ano como aos cinco anos após transplante.

Avaliação pré-operatória

A avaliação dos doentes referenciados para transplante pulmonar é muito variável, mas deve incluir alguns pontos-chave (Williams e Wilson 2008):

1. Pesquisa inicial de contra-indicações absolutas
2. Investigação da patologia de base e pesquisa de comorbilidades por uma equipa multidisciplinar experiente.
3. Discussão do caso e equipa e decisão final sobre a aplicabilidade do transplante e do melhor tempo de execução.

Os objectivos chave são a identificação não só de quem e quando deve ser colocado na lista de transplante, mas também que factores podem ter impacto na cirurgia e cuidados pós-operatórios.

Os doentes com IPF encontram-se muitas vezes em rápida deterioração na altura da referenciação e, portanto, a sua avaliação deve ser expedita. Idealmente, os doentes com UIP devem ser referenciados logo após o diagnóstico (Orens et al. 2006). A avaliação e colocação na lista de transplantação não deve ser adiada mediante a inclusão num ensaio clínico com imunossuppressores. De facto, um ensaio prolongado e infrutífero de corticosteróides pode fazer com que o doente se torne inapto para a intervenção. A presença de hipertensão pulmonar e o impacto na função do ventrículo direito necessitam ser cuidadosamente avaliados para determinar a probabilidade de ser preciso bypass cardiopulmonar intraoperatório (Williams e Wilson 2008).

Órgãos a transplantar

Os dadores de órgãos para os transplantes pulmonares são, regra geral, indivíduos em morte cerebral, sujeitos a uma avaliação cuidadosa, de acordo com critérios específicos, que determina a cessação de funções cerebrais e nos quais está indicada a remoção de suporte

ventilatório. Nos transplantes por doadores vivos geralmente faz-se a transplantação de dois lobos pulmonares, de dois doadores distintos (Williams e Wilson 2008). Estes doadores eram habitualmente familiares do doente mas, posteriormente, o critério tem vindo a ser alargado para doadores não relacionados com o receptor. O transplante pulmonar por dador vivo é feito sobretudo em crianças e adultos jovens.

Steen et al. (2003), constataram, em modelo animal, que o pulmão é menos susceptível aos efeitos de isquémia quente do que outros órgãos transplantados. A avaliação funcional de pulmões *ex vivo* arrefecidos *in situ* durante 6 horas após 65 minutos de isquémia quente demonstra que estes mantêm boa função e a sua utilização como órgãos transplantados é bem sucedida. Esta descoberta pode fazer com que pulmões de indivíduos sem pulso (por exemplo devido a doença cardíaca isquémica) sejam utilizados, contribuindo para o aumento do número de órgãos disponíveis.

Comparativamente a outros órgãos sólidos, os pulmões são menos passíveis de utilização, mesmo nos doadores falecidos. Isto pela elevada incidência de aspiração, edema pulmonar neurogénico, infecção, contusão pulmonar, síndrome de dificuldade respiratória aguda (*acute respiratory distress syndrome*: ARDS) e inflamação aguda (Wilkes et al. 2005).

As principais preocupações de compatibilidade entre dador e receptor prendem-se com o tipo sanguíneo e com a estatura do doente. Se possível, deve evitar-se o transplante de um dador CMV-positivo para um receptor sem anticorpos para o CMV, apesar da terapêutica antivírica em uso tenha reduzido substancialmente as mortes devidas a doença por CMV aguda. O transplante de um dador previamente exposto ao EBV para um doente sem anticorpos para EBV aumenta o risco de desenvolvimento de doenças linfoproliferativas neste último. A taxa de doadores EBV negativos é baixa (inferior a 10%), pelo que a espera por um órgão EBV negativo não é uma opção terapêutica válida, na maior parte dos casos (William e Wilson 2008).

Pós-operatório

Os doentes são enviados entubados e ventilados do bloco operatório para a unidade de cuidados intensivos. Os objectivos chave são minimizar o edema pulmonar de reperfusão (EPR), proteger a função renal, fornecer apoio respiratório, iniciar a terapêutica imunossupressora, controlar a dor e a prevenção, detecção e tratamento de infecções (Williams e Wilson 2008).

Os doentes habitualmente requerem ventilação mecânica, e podem ser extubados 24 a 48 horas após a intervenção. Se ocorrer EPR, este período é alargado significativamente. É difícil prever que doentes irão desenvolver EPR, pelo que é regra a manutenção de uma ligeira desidratação com suporte inotrópico para ajudar a circulação sanguínea (Williams e Wilson 2008). O EPR grave obriga a suporte ventilatório com pressão expiratória final positiva (*positive end expiratory pressure*: PEEP). Em determinados casos, pode ser necessário apoio através de oxigenação por membrana extracorporeal (*extracorporeal membrane oxygenation*: ECMO).

Um controlo óptimo da dor é muito importante no auxílio à extubação. Tanto no TPU como no TPB a analgesia epidural durante 5 a 7 dias é eficaz e também ajuda no controlo da tosse.

As infecções pulmonares pós-operatórias são frequentes, devendo os organismos oportunistas considerar-se após as primeiras 4 a 6 semanas. Após o transplante, as infecções associadas a defeitos na imunidade celular devem ser persistentemente procuradas nestes doentes. Aquelas incluem infecções víricas por herpesvirus (citomegalovirus (CMV), vírus herpes simplex, vírus herpes zooster, vírus de Epstein-Barr), infecções fúngicas (com especial atenção para o *Aspergillus*) e infecções bacterianas (sobretudo *Mycobacterium tuberculosis* e micobactérias atípicas). O uso generalizado da profilaxia com sulfametoxazol + trimetoprim tem feito com que as infecções por *Pneumocystis jiroveci* tenham vindo a diminuir. Os

antivíricos (ganciclovir, valganciclovir, valaciclovir) também diminuíram as complicações relacionadas com o CMV. A infecção por *Aspergillus* é muito preocupante, havendo mesmo centros que preconizam nebulizações com anfotericina, ou itraconazol oral como parte dos regimes profiláticos (Williams e Wilson 2008).

Imunossupressão

O objectivo da terapêutica imunossupressora é induzir tolerância imunológica. A pouca quantidade de doadores de pulmões faz com que as incompatibilidades do sistema HLA sejam inevitáveis na maior parte dos doentes. A abordagem mais utilizada é a trifásica: indução, manutenção e aumento. Existem poucos ensaios randomizados controlados pelo que a abordagem à imunossupressão no transplante pulmonar é adaptada de outros transplantes (Williams e Wilson 2008).

Christie et al. (2009) referem que ainda não é evidente consenso sobre que terapêutica de indução deva ser utilizada. Até à primeira metade de 2008, 62% de todos os transplantes recebiam algum tipo de indução, por contraste com os 24% registados em 1997. Os mesmos autores estabelecem que em 44% dos doentes a indução da imunossupressão foi feita através de antagonistas dos receptores de interleucina 2 (IL2R), em 10% através de globulina anti-linfócito/globulina anti-timócito (*anti-lymphocyte globulin/anti-thymocyte globulin: ALG/ATG*) e em 8% a indução era por alemtuzumab (anticorpo monoclonal contra a proteína CD52 dos linfócitos maduros). A indução por antagonistas dos IL2R está associada a uma menor incidência de rejeição aguda no registo reportado pelos mesmos autores quando comparada à ausência de indução ou ao uso de ALG/ATG.

A manutenção é conseguida através de antagonistas da calcineurina (ciclosporina A e tacrolimus). A azatioprina e a prednisolona podem também ser utilizadas como parte de um esquema de três fármacos na fase de manutenção (Williams e Wilson 2008). Mais

recentemente, o micofenolato de mofetil tem vindo a substituir a azatioprina. A toxicidade farmacológica é frequente, podendo ocorrer alterações renais, hipertensão, convulsões, tremores, hipercolesterolémia, alterações gastrointestinais bem como aumento da susceptibilidade a infecções e a neoplasias. Assim, é necessária uma ponderação cuidada dos riscos e benefícios da terapêutica imunossupressora aplicada tendo em vista um aumento da qualidade de vida do doente. Snell et al (2002) afirmaram que o sirolimus (rapamicina) utilizado no transplante pulmonar para reduzir os efeitos secundários dos antagonistas da calcineurina tem algum sucesso. Actualmente, tanto 1 como 5 anos após o transplante, Christie et al. (2009) afirmam que o inibidor da calcineurina mais utilizado é o tacrolimus e que o antagonista da síntese de purinas de utilização mais frequente é o micofenolato de mofetil.

As reacções de rejeição aguda assumem-se como sendo resultado de uma insuficiente imunossupressão e são tratadas com pulsos de metilprednisolona como aumento da terapêutica de base (Williams e Wilson, 2008). A rejeição aguda é uma complicação bastante comum, com 36% dos doentes transplantados a sofrerem pelo menos um episódio durante o primeiro ano após o transplante, sendo mais frequente em doentes que fazem terapêutica imunossupressora à base de ciclosporina e menos frequente naqueles cuja base de tratamento é o tacrolimus (Christie et al. 2009). As taxas de rejeição mais altas acontecem na combinação de ciclosporina e azatioprina, mas os autores ressalvam que estes dados não estão ajustados a factores de enviesamento, como sejam a idade e o centro de transplante avaliado. Na rejeição crónica, que se apresenta geralmente como síndrome de bronquiolite obliterante, há também registos que advogam uma resposta ao aumento da imunossupressão. Porém, estas conclusões não foram confirmadas em estudos randomizados controlados (Williams e Wilson 2008).

Elicker et al. (2010), num estudo recente que avalia a progressão da fibrose no pulmão nativo em 21 doentes submetidos a TPU por IPF, concluem que há um aumento da

percentagem de pulmão nativo afectado pela fibrose ao longo do tempo. Isto apesar destes doentes estarem submetidos a uma potente terapêutica imunossupressora. As conclusões retiradas podem significar que fármacos recentes como o micofenolato de mofetil e o tacrolimus também não têm influência na progressão natural da IPF.

Sobrevivência

Entre Janeiro de 1994 e Junho de 2007, os dados existentes demonstram uma semivida média de 5,4 anos para todos os transplantes pulmonares. Se se excluïrem as mortes no primeiro ano após transplante, a semivida é de 7,4 anos (Christie et al. 2009). De acordo com os mesmos autores, na IPF, a semivida após transplante é de 4,3 anos e, quando se excluem as mortes no primeiro ano, de 6,7 anos. A taxa de sobrevida em 3 meses após transplante por IPF é 86%. Dentro dos doentes com IPF que sobrevivem pelo menos um ano após o transplante, a taxa de sobrevida aos 10 anos é de 30%.

A doença de base do receptor e a sua gravidade aquando do transplante influenciam significativamente o risco de morte no primeiro ano. Outros factores com efeito significativo na mortalidade no primeiro ano de transplante incluem a idade mais avançada do receptor, o valor de bilirrubina, a imposição de oxigenoterapia em repouso, o número de transplantes realizados no centro de transplante e a diferença de estatura entre o dador e o receptor (Christie et al. 2009).

Complicações

De acordo com os registos mais recentes reportados por Christie et al. (2009), as morbidades mais comuns 5 anos após transplante são sobretudo causadas ou exacerbadas pela terapêutica imunossupressora e incluem a hipertensão arterial, alterações da função renal,

dislipidemia, diabetes e síndrome de bronquiolite obliterante (SBO). Este último desenvolve-se em 28% dos doentes 2,5 anos após o transplante e em 74% 10 anos após a intervenção, indicando o SBO como causa importante de morbidade a longo prazo.

O estado funcional dos doentes é, de forma geral mantido, sendo que em 1, 3, 5 e 10 anos após o transplante mais de 80% dos doentes referem não terem limitações da actividade. As doenças malignas representam uma complicação pós-transplante comum, com 13% dos doentes aos 5 anos e 28% aos 10% a reportarem neoplasias. As mais comuns são as da pele e os linfomas (Christie et al. 2009)

Causas de morte

As principais causas de morte nos primeiros 30 dias após o transplante são a falência do enxerto e infecções. Após o primeiro ano, as infecções e o SBO constituem as principais causas de morte. A morte por neoplasias aumenta progressivamente ao longo do tempo sendo responsável por 12 % dos falecimentos entre os 5 e os 10 anos após transplante (Christie et al. 2009).

CONCLUSÃO

A IPF é uma grave doença crónica fibrosante do pulmão cujos mecanismos fisiopatológicos não estão totalmente esclarecidos. Actualmente pensa-se que, perante múltiplas agressões a nível alveolar, haja uma desregulação da resposta regenerativa pulmonar resultando em fibrose progressiva com destruição da arquitectura histológica pulmonar, impedindo o normal funcionamento do órgão. O diagnóstico é feito através de biópsia pulmonar cirúrgica, que evidencia padrão histológico de UIP, tendo sido excluídas outras hipóteses de diagnóstico. A associação da clínica com alterações imagiológicas típicas (alterações em favo-de-mel bibasilares periféricas) pode estabelecer o diagnóstico com elevada probabilidade.

Com uma sobrevida média entre os dois e os quatro anos, a IPF apresenta um prognóstico pior do que muitas doenças malignas actualmente. Estes resultados têm levado a uma incessante procura de novas opções terapêuticas. Os fármacos testados têm alguma acção previsível face ao modelo de resposta inflamatória e fibrótica assumido como correcto na IPF e/ou demonstram algum benefício em modelos animais ou em pequenas amostras de doentes. No entanto, até à presente data, nenhum fármaco ou associação de fármacos demonstrou eficácia significativa no controlo da doença, mesmo os testados em ensaios controlados randomizados. Seria importante avaliar em mais pormenor, com estudos adicionais, a terapêutica médica recomendada actualmente por Wells et al. (2008): prednisolona + azatioprina + NAC. Questiona-se se os resultados animadores obtidos com a NAC se devem a uma acção sinérgica desta com os outros fármacos, à eliminação dos potenciais efeitos negativos da associação de prednisolona e azatioprina ou se apenas a NAC tem efeito sobre a doença sendo a associação de prednisolona e azatioprina nada mais que um placebo.

O transplante pulmonar é o único tratamento que aumenta a sobrevida do doente, aumentando também a sua qualidade de vida. De uma sobrevida média de 2,8 anos desde o momento de diagnóstico (Bjoraker et al. 1998), os doentes com IPF após transplante tem uma

sobrevida média de 4,3 anos (Christie et al. 2009). Se forem excluídas as mortes no primeiro ano após transplante, o valor de sobrevida média aumenta para 6,7 anos (Christie et al. 2009). A qualidade de vida que, de um modo geral, é fraca previamente ao transplante, aumenta substancialmente após a recuperação da cirurgia. Contribui para este facto, também o aumento da capacidade de exercício. Antes do transplante, os doentes com IPF andam, em geral, menos de 400 metros no TM6M, havendo um aumento significativo da mortalidade em doentes cujo resultado está abaixo dos 300 metros. Três a seis meses após o transplante, há uma melhoria evidente em direcção a um plateau de 700 metros, sem diferença significativa entre TPU e TPB (Williams e Wilson 2008).

Desde Janeiro de 1995 até Junho de 2008, foram realizados 4897 transplantes pulmonares por IPF sendo, actualmente, o segundo principal diagnóstico pelo qual estes se realizam (Christie et al. 2009).

No entanto, a idade média de diagnóstico da IPF é de 66 anos, com dois terços dos doentes afectados a terem mais de 60 anos de idade (*International Consensus Statement*, 2000) e, embora haja actualmente uma crescente tendência para transplantar doentes cada vez mais idosos, há muitos que permanecem até ao rápido final das suas vidas nas listas de espera para transplante pulmonar.

A actual falta de doadores que se verifica pode ser colmatada com a utilização de órgãos de doadores sem pulso (Steen et al. 2003). A razão pela qual se verifica uma maior carência de pulmões do que outros órgãos sólidos para transplantação prende-se com o facto dos doadores, frequentemente após trauma agudo, apresentarem elevada incidência de infecção, aspiração, contusão pulmonar, edema pulmonar neurogénico, ARDS e inflamação aguda (Wilkes et al. 2005).

Assim, muitos doentes com IPF que estão na sétima e oitava décadas de vida, frequentemente com comorbilidades que constituem factores de risco importantes ou com

complicações da terapêutica imunossupressora de longa duração, são indicados para tratamento paliativo através de suplementação de oxigénio, controlo da dor e da tosse e outros sintomas respiratórios.

Segundo a ASST, Portugal tinha em 2008 uma taxa de transplante pulmonar de 0,37 por cento, enquanto as taxas médias europeias em 2007 eram de 2.28. Com a abertura da segunda unidade de transplante de pulmão portuguesa, em Coimbra, em 2009, com uma capacidade de realização de 15 procedimentos por ano, é previsível que as necessidades dos doentes nacionais venham a ser satisfeitas, tendo em vista o acesso ao melhor tratamento disponível.

A pesquisa dos mecanismos fisiopatológicos inerentes à IPF e de uma resposta médica eficaz devem ser motivo de constante e persistente pesquisa. Até se encontrarem respostas mais esclarecedoras, o transplante pulmonar é a melhor solução actual para os doentes com fibrose pulmonar idiopática, devendo ser referenciados para esta opção terapêutica de forma o mais célere possível.

BIBLIOGRAFIA

- Ahya VN, Kawut SM (2005) Noninfectious pulmonary complications after lung transplantation. *Clin Chest Med* 26:613-622
- American Thoracic Society (1998) International guidelines for the selection of lung transplant candidates. *Am J Respir Crit Care Med* 158:335-339
- Arcasoy SM, Wilt J (2006) Medical complications after lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med* 27:508-520
- Baumgartner KB, Samet J, Stidley CA, Colby TV, Waldron JA and the Collaborating Centers (1997) Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 155: 242–248.
- Behr J, Ryu JH (2008) Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Eur Respir J* 31:407-415
- Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK, Myers JL, Tazelaar HD, Schroeder DR, Offord KP (1998) Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 157:199-203
- Botha P, Rostron AJ, Fisher AJ, Dark JH (2008) Current strategies in donor selection and management. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 20:143-151
- Bradley B, Branley HM, Egan JJ, Greaves MS, Hansell DM, Harrison NK, Hirani N, Hubbard R, Lake F, Millar AB, Wallace WA, Wells AU, Whyte MK, Wilsher ML; British Thoracic Society Interstitial Lung Disease Guideline Group, British Thoracic Society Standards of Care Committee; Thoracic Society of Australia; New Zealand Thoracic Society; Irish Thoracic Society (2008) Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 63:v1-v58

- Bradley TD, Miller YE, Martinez FJ, Angus DC, MacNee W, Abraham E (2005) Interstitial lung disease, lung cancer, lung transplantation, pulmonary vascular disorders, and sleep-disordered breathing in AJRCCM in 2004. *Am J Respir Crit Care Med* 171:675-685.
- Carbone R, Balleari E, Grosso M, Montanaro F, Bottino G, Ghio R (2008) Predictors of mortality of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 12:97-104
- Christie JD, Edwards LB, Aurora P, Bobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Stehlik J, Taylor DO, Kucheryavaya, Hertz MI (2009) The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-sixth Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report—2009. *J Heart Lung Transplant* 28:1031-1049
- Chua F, Sly PD, Laurent GJ (2005) Pediatric lung disease: From proteinases to pulmonary fibrosis. *Pediatric Pulmonology* 39:392-401
- Corrin B, Dewar A, Rodriguez-Roisin R, Turner-Warwick M (1985) Fine structural changes in cryptogenic fibrosing alveolitis and asbestosis. *J Pathol* 147:107-119
- Danoff SK, Terry PB, Horton MR (2007) A clinician's guide to the diagnosis and treatment of interstitial lung diseases. *South Med J* 100:579-87
- Demedts M, Wells AU, Antó JM, Costabel U, Hubbard R, Cullinan P, Slabbynck H, Rizzato G, Poletti V, Verbeken EK, Thomeer MJ, Kokkarinen, Dalphin JC, Taylor NA (2001) Interstitial lung diseases: an epidemiological overview. *Eur Respir J* 18: Suppl. 32, 2s-16s
- du Bois RM, Wells AU (2001) Cryptogenic fibrosing alveolitis/idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 18: Suppl 32, 43s-55s
- Egan J, Martinez F, Wells A, Williams T (2005) Lung function estimates in idiopathic pulmonary fibrosis: the potential for a simple classification. *Thorax* 60:270-273.

- Elicker BM, Golden JA, Ordovas KG, Leard L, Golden TR, Hays SR (2010) Progression of native lung fibrosis in lung transplant recipients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 104:426-433
- Filosso PL, Turello D, Cavallo A, Ruffini E, Mancuso M, Oliaro (2006) Lung donor selection criteria: a review. *J Cardiovasc Surg* 47:361-366
- Gharaee-Kermani M, Gyetko MR, Hu B, Phan SH (2007) New insights into the pathogenesis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: A potential role for stem cells in the lung parenchyma and implications for therapy. *Pharmaceutical Research* 24:819-841
- Gotway MB, Freemer MM, King TE Jr (2007) Challenges in pulmonary fibrosis - 1: Use of high resolution CT scanning of the lung for the evaluation of patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Thorax* 62:546-553
- Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, Smith CJ, West J, Tata LJ (2006) Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax* 61:980-985.
- Halkos ME, Gal AA, Kerendi F, Miller DL, Miller JI (2005) Role of thoracic surgeons in the diagnosis of idiopathic interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg* 79:2172-9
- Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J (2000) Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis: A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 161:5-8
- Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA, King TE Jr, Lynch J, Hegele R, Waldron J, Colby T, Müller N, Lynch D, Galvin J, Gross B, Hogg J, Toews G, Helmers R, Cooper JAD Jr, Baughman R, Strange C, Millard M (2001) Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 164:193-193.
- International Consensus Statement (2000) Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 161:646-664

- Jaramillo A, Fernández FG, Kuo EY, Trulock EP, Patterson GA, Mohanakumar T (2005) Immune mechanisms in the pathogenesis of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Pediatr Transplantation* 9:84-93
- Joint Statement of the American Thoracic Society and the European Respiratory Society (2002) American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care* 165:277-304
- Katzenstein A, Myers JL (1998) Idiopathic Pulmonary Fibrosis - Clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 157: 1301-1315
- Keating D, Levvey B, Kotsimbos T, Whitford H, Westall G, Williams T, Snell G (2009) Lung transplantation in pulmonary fibrosis: Challenging early outcomes counterbalanced by surprisingly good outcomes beyond 15 years. *Transplantation Proceedings* 41:289-291
- Keating D, McCullagh B, Egan JJ (2007) Idiopathic pulmonary fibrosis. *Prog Respir Res.* Basel 36:148-159
- Kim DS, Collard HR, King TE Jr. (2006) Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc* 3:285-292
- King TE Jr, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Hormel P, Lancaster L, Noble PW, Sahn SA, Szwarcberg J, Thomeer M, Valeyre D, du Bois RM; INSPIRE Study Group (2009) Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 374:222-28
- Krasna MJ, White CS, Aisner SC, Templeton PA, McLaughlin JS (1995) The role of thoracoscopy in the diagnosis of interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg* 59:348-351

- Leslie KO (2005) A pathological approach to the classification of idiopathic interstitial pneumonias. *Chest* 128:513S-519S
- Lympany PA, du Bois RM (1997). Interstitial lung disease: basic mechanisms and genetic predisposition. *Monaldi Arch Chest Dis* 52: 33–36.
- Lynch DA (1996) Ground glass attenuation on CT in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 110:312-313
- Lyu DM, Zamora MR (2009) Medical complications of lung transplantation. *Proc Am Thorac Soc* 6:101-107
- Mallick S (2008) Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) ventilated in intensive care unit. *Respiratory Medicine* 102:1355-1359
- Manyalich M, Costa NA, Paez G (2009) 2008 International donation and transplantation activity, IRODaT preliminary data. *Organs, tissues & cells* 12:5-8
- Martinez FJ (2006) Idiopathic interstitial pneumonias: Usual interstitial pneumonia versus nonspecific interstitial pneumonia. *Proc Am Thorac Soc* 3:81-95
- Martinez FJ, Flaherty K (2006) Pulmonary function testing in idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc* 3:315-321
- Mathieson JR, Mayo JR, Staples CA, Muller NL (1989) Chronic diffuse infiltrative lung disease: comparison of diagnostic accuracy of CT and chest radiography. *Radiology* 171:111-116
- Miller JD, Urschel JD, Cox G, Olak J, Young JEM, Kay JM, McDonald E (2000) A randomized, controlled trial comparing thoracoscopy and limited thoracotomy for lung biopsy in interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg* 70:1647–1650
- Mota P (2006) Pneumonias intersticiais idiopáticas - Uma revisão da literatura. *Ver Port Pneumol XII* (5): 581-601

- Myllärniemi M, Lindholm P, Ryyänänen MJ, Kliment CR, Salmenkivi K, Keski-Oja J, Kinnula VL, Oury TD, Koli K (2008) Gremlin-mediated decrease in bone morphogenetic protein signaling promotes pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 177:321-329
- Nagai S, Handa T, Ito Y, Takeuchi M, Izumi T (2007) Bronchoalveolar Lavage in Idiopathic interstitial lung diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 28:496-503
- Nathan SD (2005) Lung transplantation: Disease-specific considerations for referral. *Chest* 127:1006-1016
- Nathan SD (2008) Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Int J Clin Pract* 62:21-28
- Neuringer IP, Chalermkulrat W, Aris R (2005) Obliterative bronchiolitis or chronic lung allograft rejection: A basic science review. *J Heart Lung Transplant* 24:3-19
- Olson AL, Swigris JJ, Lezotte DC, Norris JM, Wilson CG, Brown KK (2007) Mortality from pulmonary fibrosis increased in the United States from 1992 to 2003. *Am J Respir Crit Care Med* 176:277-284
- Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, Egan T, Keshavjee S, Knoop C, Kotloff R, Martinez FJ, Nathan S, Palmer S, Patterson A, Singer L, Snell G, Studer S, Vachiery JL, Glanville AR (2006) International Guidelines for the Selection of Lung Transplant Candidates: 2006 Update—A Consensus Report From the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 25:745-755
- Organização Portuguesa de Transplantação: Actividade de Colheita e Transplantação 2004 e 2005. Disponível em <http://www.opt.min-saude.pt/?pag=estatistica>, acedido a 8 de Março de 2010

- Pashinsky YY, Jaffin BW, Litle VR (2009) Gastroesophageal reflux disease and idiopathic pulmonary fibrosis. *Mt Sinai J Med* 76:24-29
- Portugal com média de transplantes pulmonares em 2008 inferior à europeia. Disponível em <http://www.asst.min-saude.pt/recortes/Paginas/portugalmedia.aspx>, acessado a 8 de Março de 2010
- Quigley M, Hansell DM, Nicholson AG (2006) Interstitial lung disease - the new synergy between radiology and pathology. *Histopathology* 49:334-342
- Raemdonck DV, Neyrinck A, Verleden GM, Dupont L, Coosemans W, Decaluwé H, Decker G, Leyn P, Nafteux P, Lerut T (2009) Lung donor selection and management. *Proc Am Thorac Soc* 6:28-38
- Raghu G, Mageto YN, Lockhart D, Schmidt RA, Wood DE, Godwin JD (1999) The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease: a prospective study. *Chest* 116:1168–1174.
- Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G (2006) Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 174:910-816
- Rinaldi M, Sansone F, Boffini M, Qarra S, Solidoro P, Carvallo N, Ruffini E, Baldi S (2008) Single versus double lung transplantation in pulmonary fibrosis: a debated topic. *Transplantation Proceedings* 40:2010-2012
- Ryu JH, Colby TV, Hartman TE (1998) Idiopathic pulmonary fibrosis: current concepts. *Mayo Clin Proc* 73:1085-1101
- Ryu JH, Daniels CE, Hartman TE, Yi ES (2007) Diagnosis of Interstitial Lung Diseases. *Mayo Clin Proc* 82(8): 976-986
- Santacruz JF, Mehta AC (2009) Airway complications and management after lung transplantation: Ischemia, dehiscence, and stenosis. *Proc Am Thorac Soc* 6:79-93

- Selman M, Navarro C, Gaxiola M (2005) Fibrosis pulmonar idiopática: en busca de un tratamiento eficaz. Arch Bronconeumol 41:15-20
- Selman M, Pardo A (2006) Role of epithelial cells in idiopathic pulmonary fibrosis: From innocent targets to serial killers. Proc Am Thorac Soc 3:364-372
- Sheppard D (2006) Transforming Growth Factor β - A central modulator of pulmonary and airway inflammation and fibrosis. Proc Am Thorac Soc 3:413-417
- Shitrit D, Rusanov V, Peled N, Amital A, Fuks L, Kramer MR (2009) The 15-step oximetry test: a reliable tool to identify candidates for lung transplantation among patients with idiopathic pulmonary fibrosis. J Heart Lung Transplant 28:328-33
- Snell G, Levvey B, Weng C, Kotsimbos T, Whitford H, Waters K, Richardson M, Williams T (2002) Sirolimus allows renal recovery in lung and heart transplant recipients with chronic renal impairment. J Heart Lung Transplant 21:540-546
- Steen S, Liao Q, Wierup PN, Bolys R, Pierre L, Sjöberg T (2003) Transplantation of lungs from non-heart-beating donors after functional assessment ex vivo. Ann Thorac Surg 76:244-252
- Strieter RM (2005) Pathogenesis and natural history of usual interstitial pneumonia: The whole story or the last chapter of a long novel. Chest 128:526S-532S
- Sung A, Swigris J, Saleh A, Raoof S (2007) High-resolution chest tomography in idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia: utility and challenges. Curr Opin Pulm Med 13:451-457
- Swensen SJ, Aughenbaugh GL, Myers JL (1997) Diffuse lung disease: diagnostic accuracy of CT in patients undergoing surgical biopsy of the lung. Radiology 205:229-234
- Swigris JJ, Brown KK (2006) Acute interstitial pneumonia and acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. Semin Respir Crit Care Med 27:659-667

- Swigris JJ, Brown KK, Make BJ, Wamboldt FS (2008) Pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis: A call for continued investigation. *Respiratory Medicine* 102:1675-1680
- Thomeer MJ, Costabel U, Rizzato G, Poletti V, Demedts M (2001) Comparison of registries of interstitial lung diseases in three European countries. *Eur Respir J* 18 (Suppl 32): 114s-118s
- Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, Boucek MM, Keck BM, Hertz MI (2005) Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-second official adult lung and heart-lung transplant report - 2005. *J Heart Lung Transplant* 24:956-967
- Verleden GM, du Bois RM, Bouros D, Drent M, Millar A, Müller-Quernheim J, Semenzato G, Johnson S, Sourvinos G, Olivieri D, Pietinalho A, Xaubet A (2001) Genetic predisposition and pathogenetic mechanisms of interstitial lung diseases of unknown origin. *Eur Respir J* 18: Suppl. 32, 17s-29s
- Visscher DW, Myers JL (2006) Histologic spectrum of idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc* 3:322-329
- Vries J, Drent M (2006) Quality of life and health status in interstitial lung diseases. *Curr Opin Pulm Med* 12:354-358
- Wang Z (2009) Advances in understanding of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chin Med J* 122(7):844-857
- Wells AU, Hirani N and on behalf of the British Thoracic Society Interstitial Lung Diseases Guideline Group, a subgroup of the British Thoracic Society Standards of Care Committee, in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Soc (2008) Interstitial lung disease guideline: the British

Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and the New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 63:v1-v51

Whyte M, Hubbard R, Meliconi R, Whidborne M, Eaton V, Bingle C, Timms J, Duff G, Facchini A, Pacilli A, Fabbri M, Hall I, Britton J, Johnston I, Di Giovine F (2000) Increased risk of fibrosing alveolitis associated with Interleukin-1 receptor antagonist and tumor necrosis factor- α gene polymorphisms. *Am J Respir Crit Care Med* 162:755-758

Wilkes DS (2008) Clinical year in review III: Idiopathic pulmonary fibrosis, occupational medicine, and lung transplantation. *Proc Am Thorac Soc* 5:751-754

Wilkes DS, Egan TM, Reynolds HY (2005) Lung transplantation: opportunities for research and clinical advancement. *Am J Respir Crit Care Med* 172:944-955

Williams TJ, Wilson JW (2008) Challenges in pulmonary fibrosis: 7 - Novel therapies and lung transplantation. *Thorax* 63:277-284

Woo MS (2008) Overview of lung transplantation. *Clinic Ver Allerg Immunol* 35:154-163

Yusen RD (2009) Technology and outcomes assessment in lung transplantation. *Proc Am Thorac Soc* 6:128-136