

**FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA:  
NOVOS CONCEITOS**



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA  
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA PÓS-LICENCIATURA**

**FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA:  
NOVOS CONCEITOS  
ARTIGO DE REVISÃO**

**ALFREDO JOSÉ DE PINHO FIGUEIREDO**

**SOB A ORIENTAÇÃO DE  
PROF. DOUTOR CARLOS ROBALO CORDEIRO**

**SETEMBRO DE 2009**

---

**RESUMO****INTRODUÇÃO**

A Fibrose Pulmonar Idiopática é uma doença crónica e de agravamento progressivo de elevada mortalidade que leva à perda de autonomia funcional, deterioração da função respiratória e diminuição significativa de qualidade de vida, com elevados custos sócio-económicos. Não existe actualmente tratamento médico capaz de reverter ou atrasar a sua evolução de forma satisfatória. Os últimos anos têm sido prolíficos em estudos sobre a fisiopatologia da doença, ainda desconhecida, que abrem novos caminhos para a abordagem aos doentes.

**OBJECTIVOS**

Este trabalho propõe-se apresentar os mais recentes contributos para a compreensão dos mecanismos subjacentes à doença, bem como descrever as modalidades de tratamento disponíveis para os doentes com Fibrose Pulmonar Idiopática.

**DESENVOLVIMENTO**

O paradigma de doença inflamatória crónica com fibrose subsequente como foi conhecida durante muitos anos deu lugar ao que hoje se considera ser uma doença de base essencialmente fibrótica em que há maior ou menor predisposição genética, tendo sido identificadas mutações que podem ser determinantes para o desenvolvimento da Fibrose Pulmonar Idiopática. Será a combinação dessa susceptibilidade com a exposição a factores agressores ambientais que desencadeará a fibrogénese pulmonar. A compreensão deste complexo processo é a base da criação de novos métodos terapêuticos que prometem substituir os corticosteróides como a primeira linha de fármacos para o tratamento destes doentes.

**CONCLUSÕES**

Sabe-se hoje que a Fibrose Pulmonar Idiopática é uma doença de causa multifactorial em que a terapêutica ideal deve ser dirigida ao bloqueio simultâneo das múltiplas vias de fibrogénese não necessariamente precedidas por inflamação, mas apenas com um conhecimento profundo da etiopatogenia da doença será possível disponibilizar um tratamento eficaz aos doentes.

---

**ABSTRACT****INTRODUCTION**

*Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) is a life-threatening chronic progressive disease which clinical course is characterized by a progressive decline in exercise capacity, impairment in lung function and loss of quality of life with a high socioeconomic burden. There is currently no medical treatment capable of reversing or slowing its progression in an acceptable way. Recent research has revealed more of the molecular basis of the disease, still unknown, opening new pathways for the approach to the patients.*

**OBJECTIVES**

*This review aims to present the most recent discoveries on the disease pathogenesis as well as to describe the therapeutic options available to treat Idiopathic Pulmonary Fibrosis patients.*

**CONTENT**

*For many years known as a chronic inflammatory disease followed by fibrosis, Idiopathic Pulmonary Fibrosis is today considered a fibrosis-based disease characterized by fibroblasts proliferation in genetically susceptible individuals, with some mutations already identified. The combination of that genetic background with multiple aggressive agents is thought to trigger the process of pulmonary fibrogenesis. Understanding the underlying mechanisms of the disease is the key to the development of novel pharmacologic approaches which need not be directed at an inflammatory response as is the current rationale for corticosteroids.*

**CONCLUSIONS**

*Idiopathic Pulmonary Fibrosis is today seen as a disease of multiple causes which must be treated by targeting multiple fibrosis cascades simultaneously, but only by uncovering the whole pathogenesis of the disease it will be possible to offer effective treatment to the patients.*

Palavras-chave: Fibrose Pulmonar Idiopática, Doença Intersticial Pulmonar, Pneumonia Intersticial Usual, Fibroblasto, Miofibroblasto, Focos Fibroblásticos.

Key-words: *Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Interstitial Lung Disease, Usual Interstitial Pneumonia, Fibroblast, Myofibroblast, Fibroblastic Foci.*

## ÍNDICE

---

<b>GLOSSÁRIO</b> .....	5
<b>INTRODUÇÃO</b> .....	6
<b>FISIOPATOLOGIA</b> .....	8
<b>Factores de Risco</b> .....	8
<b>Fibrose sem Inflamação</b> .....	8
<b>Histologia</b> .....	9
<b>Vias de fibrogénese</b> .....	10
<b>Fibroblasto: célula-chave</b> .....	12
<b>TRATAMENTO</b> .....	13
<b>Tratamento Conservador</b> .....	13
<b>Tratamento Farmacológico</b> .....	13
Corticosteróides.....	13
Azatioprina.....	14
Acetilcisteína.....	14
Anti-fibróticos.....	14
Anti-coagulantes.....	15
Imunomoduladores.....	15
Antibióticos.....	15
Terapêutica anti-refluxo gastro-esofágico.....	15
Fármacos de segunda linha.....	16
Transplantação.....	17
<b>CONCLUSÃO</b> .....	18
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	19

## GLOSSÁRIO

---

CTGF	<i>Connective Tissue Growth Factor</i> ou Factor de Crescimento do Tecido Conjuntivo
CVF	Capacidade Vital Forçada
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
DL <sub>CO</sub>	Capacidade de Difusão de Monóxido de Carbono
FEV1	<i>Forced Expiratory Volume in 1 second</i> ou Volume Expiratório Máximo no primeiro segundo (VEM1)
FGF	<i>Fibroblast Growth Factor</i> ou Factor de Crescimento do Fibroblasto
FPI	Fibrose Pulmonar Idiopática
IFN	Interferão
IGF	<i>Insulin-like Growth Factor</i> ou Factor de Crescimento semelhante à insulina
IL	Interleucina
LBA	Lavagem Broncoalveolar
MOR	<i>Mortality Odds Ratio</i>
P <sub>A-a</sub> O <sub>2</sub>	Gradiente alvéolo-capilar de oxigénio
PDGF	<i>Platelet-derived Growth Factor</i> ou Factor de Crescimento derivado das plaquetas
PEDF	<i>Pigment Epithelium-derived Factor</i> ou Factor derivado do epitélio pigmentado
SMA	<i>Smooth Muscle Actin</i> ou Actina do Músculo Liso
TC	Tomografia Computorizada
TGF	<i>Tumor Growth Factor</i> ou Factor de Crescimento Tumoral
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i> ou Factor de Necrose Tumoral

## INTRODUÇÃO

---

A Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) é a mais frequente das doenças intersticiais idiopáticas (20 a 30% dos casos) e a que se associa a pior prognóstico. Apesar de ser alvo de investigação intensa, a sua causa permanece desconhecida. No entanto, os últimos avanços de Biologia Molecular e Celular tornaram possível uma maior compreensão dos mecanismos que estão na sua base.

Os doentes com FPI têm caracteristicamente entre 50 e 70 anos de idade na altura da apresentação clínica, cerca de dois terços têm mais de 60 anos. A incidência anual é estimada em 10 casos por 100 000 para o sexo masculino e 7 casos por 100 000 para o sexo feminino (Selman 2001). A FPI manifesta-se por dispneia e tosse não produtiva de início insidioso e agravamento progressivo. Sintomas sistémicos como perda de peso, febre e sintomas de outros aparelhos e órgãos não são característicos e remetem para outras causas de fibrose pulmonar.

Ao exame físico, os sinais típicos são na auscultação pulmonar: crepitações inspiratórias finas de predomínio basal e posterior. Laboratorialmente, pode haver elevação ligeira da velocidade de sedimentação eritrocitária, do factor reumatóide, bem como dos Anticorpos Antinucleares, mas elevações significativas destes remetem para causas secundárias de fibrose pulmonar, pelo que o estudo inicial deve incluir auto-anticorpos. As provas funcionais respiratórias revelam habitualmente um padrão restritivo com diminuição da capacidade vital forçada (CVF) e da capacidade pulmonar total (CPT). Estas alterações funcionais são habitualmente precedidas de diminuição da capacidade de difusão (DL<sub>CO</sub>). A sobrevivência média dos doentes com FPI é de 3 a 4 anos (Collard 2003).

Antes designada Alveolite Fibrosante Criptogénica (ou *Cryptogenic Fibrosing Alveolitis, CFA*), foi recentemente uniformizada a terminologia a utilizar na patologia intersticial pulmonar de forma a obedecer a critérios clínicos e histológicos e definitivamente estabelecida a denominação de Fibrose Pulmonar Idiopática (quadro 1). Numa reunião conjunta da *American Thoracic Society (ATS)* e da *European Respiratory Society (ERS)*, a FPI foi definida como “uma forma específica de pneumonia intersticial fibrosante crónica de origem desconhecida, limitada ao pulmão e associada ao padrão histológico de Pneumonia Intersticial Usual (*Usual Interstitial Pneumonia, UIP*)”.

O referido padrão histológico não é exclusivo da FPI, podendo também encontrar-se em doenças do tecido conjuntivo e pneumoconioses. Para além disso, algumas correntes advogam que a FPI pode associar-se a outros achados histológicos, pelo que contestam a classificação conjunta da ATS/ERS, sugerindo uma futura classificação com critérios histológicos menos rígidos e mais apoiada em critérios clínicos e radiológicos (Maher 2007). O grupo de estudo IFIGENIA concluiu recentemente (Thomeer 2008) que não há um exame complementar, nem mesmo a biópsia, que seja suficiente para afirmar o diagnóstico de FPI e que a melhor abordagem é a multidisciplinar (fig. 1, 2 - o papel da radiologia).

O papel da lavagem broncoalveolar (LBA) na Fibrose Pulmonar Idiopática tem determinado controvérsia nos últimos anos. Considera-se hoje que a sua maior utilidade é na estratificação do risco dos doentes com FPI, sendo que dois achados foram associados a melhor resposta à terapêutica anti-inflamatória e prognóstico mais favorável: uma percentagem de neutrófilos inferior a 3% (Kinder 2008) e/ou de linfócitos superior a 20% (Ryu 2007).

CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DE FPI NA AUSÊNCIA DE BIÓPSIA (ATS/ERS 2002).

Major

- Exclusão de outras causas de doença intersticial.
- Alterações pulmonares funcionais que incluam evidência de padrão restritivo ou compromisso de trocas gasosas.
- Infiltrados reticulares bibasais (Rx/TC).
- Biópsia ou Lavado B-A sem achados que remetam para outro diagnóstico.

Minor

- Idade superior a 50 anos.
- Dispneia de início insidioso.
- Duração superior a 3 meses.
- Crepitações inspiratórias bibasais.



Fig. 1 (esq): Rx de Tórax PA de homem de 67 anos com FPI, com infiltrados bilaterais em padrão reticular.

Fig. 2 (dir): TAC torácica com os achados típicos da FPI: infiltrados reticulares bilaterais de predomínio periférico e subpleural com alterações sugestivas de fibrose avançada: imagens em favos de mel (ponta de seta) e bronquiectasias (seta) – in Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, 4th ed. 2007. Meltzer EB, Noble PW: cap. 70 'Idiopathic Pulmonary Fibrosis'.

## FISIOPATOLOGIA

---

### **Factores de risco**

Permanecem desconhecidos os factores que causam a FPI, mas já foi estabelecida a associação de factores de risco para a doença: tabagismo, poluentes ambientais e fármacos (ATS/ERS 2002); infecções respiratórias por vírus (Doram 2005); e mais recentemente o refluxo gastroesofágico crónico (Sweet 2007). Foi também verificada associação de factores ocupacionais como pó de madeira, e pó metálico (Taskar 2006). Para além destes factores, encontrou-se uma maior mortalidade associada à doença em trabalhadores de três sectores industriais: a construção civil em madeira (MOR 5,3), o minério metálico (MOR 2,2) e a construção de estruturas metálicas (MOR 1,7) (Pinheiro 2008).

No entanto, nenhum destes factores explica por si só as extensas lesões e o carácter progressivo da doença, pelo que haverá uma maior ou menor susceptibilidade individual que facilita a iniciação do processo fibrótico na sequência da agressão por aqueles factores ambientais, sendo que em 10 a 15% dos casos há história familiar de FPI. De facto, foi proposta recentemente a existência de **mutações** das proteínas A2 e C do surfactante pulmonar como factores de susceptibilidade para a génese da FPI (Wang 2009, Lawson 2004), observação corroborada pela sua maior prevalência em famílias com vários membros afectados por FPI. Para além desses, encontraram-se mutações no gene da telomerase, que levam a telómeros mais curtos, numa proporção significativa de doentes com FPI esporádica (Alder 2008, Cronkhite 2008, Armanios 2007). Estas alterações dos telómeros existiam não só nas células epiteliais alveolares mas também em leucócitos circulantes. Sabendo-se que a estabilidade do tamanho dos telómeros é crucial para a capacidade de regeneração celular, determinar as dimensões dos telómeros pode ser importante em futuras abordagens à doença.

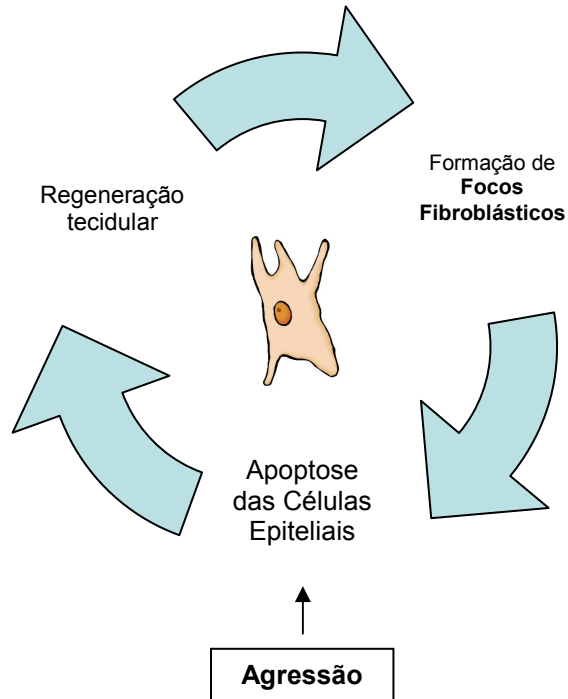
### **Fibrose sem inflamação**

Durante muitos anos considerou-se existir um fenómeno inflamatório a preceder as alterações fibróticas da FPI, uma hipótese baseada no facto de a inibição da inflamação em modelos animais com alveolite inflamatória diminuir a fibrogénese subsequente. Para além desses modelos, encontrou-se em doentes com pneumonite de hipersensibilidade crónica um padrão histológico de Pneumonia Intersticial Usual, o mesmo que se observa em doentes com FPI; e em numerosos familiares de doentes com FPI observa-se um processo inflamatório de alveolite subclínica (Bitterman 1986). Foi esta concepção que levou à utilização de fármacos anti-inflamatórios, com destaque para os corticosteróides, na expectativa de bloquear uma eventual resposta inflamatória e a subsequente fibrose.

Hoje considera-se que a fibrose intersticial característica da FPI não é necessariamente precedida de um processo inflamatório. De facto, a inflamação que se observa nos doentes com FPI é muito menor do que a que se encontra em modelos animais com fibrose pulmonar, o que coloca em dúvida todas as conclusões retiradas de estudos com modelos animais da doença. A corrente que hoje tenta explicar a fisiopatologia da FPI preconiza um processo fibrogénico independente de fenómenos inflamatórios, uma teoria corroborada pela observação de que as fases iniciais da FPI humana não se acompanham de inflamação significativa (Gross 2001); para além disso, a terapêutica com corticosteróides, fármacos anti-inflamatórios, não deu mostras até hoje de poder alterar a história natural da doença (Selman 2001).



Fig. 3 - Representação esquemática do modelo de regeneração epitelial disfuncional (Selman 2001).  
 Submetido a agressões consecutivas, o epitélio alveolar lesado liberta factores de crescimento promotores de fibrose; os fibroblastos assim estimulados proliferam e migram através da membrana basal, diferenciando-se em miofibroblastos produtores de matriz extracelular e de citocinas que estimulam a apoptose epitelial, perpetuando assim um ciclo vicioso de fibrose intersticial.



### Histologia

As biópsias de pulmão de doentes com FPI descrevem sistematicamente os seguintes achados histológicos: fibrose em graus variáveis, sobreprodução de matriz extracelular à base de fibras de colagénio, distorção da arquitectura pulmonar, proliferação de células de origem mesenquimatosa e várias formações que se considera hoje serem os elemento histológico mais típico da FPI: **focos fibroblásticos** (Cool 2006). Consistem em agregados de fibroblastos e miofibroblastos no seio de uma matriz colagénica e encontram-se em posição subepitelial e adjacentes a interrupções da membrana basal, sem infiltrado inflamatório significativo, o que levou à hipótese de que na sua génese pode estar uma disfunção celular dos fibroblastos, bem como alterações da interacção entre o epitélio e a matriz extracelular intersticial (fig.3). Descobriu-se recentemente que o número de focos fibroblásticos tem implicações prognósticas (Azuma 2008).

## Vias de fibrogénese

A FPI é reconhecidamente uma doença progressiva em que o processo fibrótico se perpetua uma vez iniciado. As alterações iniciais envolvem o epitélio alveolar, mas progridem para a parede alveolar de forma transmural até afectarem todo o parênquima adjacente. Na FPI há perda da capacidade de homeostase das células que constituem o revestimento epitelial alveolar que envolve uma diminuição da capacidade regenerativa do epitélio ao mesmo tempo que há expansão das células de origem mesenquimatosas.

No pulmão normal, o epitélio alveolar é constituído por pneumócitos tipo I em número muito superior aos pneumócitos tipo II, sendo estes responsáveis por se diferenciarem em pneumócitos tipo I na sequência de agressões ao epitélio alveolar no sentido de o regenerar. No entanto, na FPI observa-se diminuição do número de pneumócitos tipo I e proliferação de pneumócitos tipo II, mas estes não assumem a função de reconstituírem o epitélio danificado. Pensa-se que este fenómeno se poderá dever à activação inapropriada da via de reparação **WNT**, latente desde a organogénese alveolar e reactivada no contexto de agressões, o que foi corroborado ao verificar o efeito fibrogénico de ligandos-WNT (Konigshoff 2009). Nessa altura, está criado um ambiente propício à fibrogénese com a libertação de factores de crescimento pelas células epiteliais danificadas que promovem o recrutamento de fibroblastos. Estes, por sua vez, sofrem diferenciação em **miofibroblastos**, identificados pela expressão de actina do músculo liso (SMA). São os miofibroblastos as células preponderantes na produção de fibras de colagénio que se vai depositar no interstício perante a deficiente actividade enzimática das colagenases (Selman 2001).

A não diferenciação dos pneumócitos tipo II em pneumócitos tipo I pode também estar associada à disfunção do **retículo endoplasmático** dos primeiros que, induzida por infecções virais e/ou *stress* oxidativo, conduz à apoptose precoce dos pneumócitos tipo II, impedindo a regeneração do epitélio alveolar. Esta é a conclusão de estudos recentes (Lawson 2008, Korfei 2008) que envolveram doentes com FPI associadas à mutação da proteína C do surfactante pulmonar, mas também doentes com FPI esporádica sem essa mutação; encontrou-se também a expressão de proteínas de vírus Herpes em 15 dos 23 doentes estudados. Estas conclusões reforçam a teoria de que o facto de os pneumócitos tipo II sofrerem apoptose em larga escala constitui um estímulo para a sua produção, levando uma parte a diferenciar-se em células mesenquimatosas (Kim 2006).

Estudos de biologia molecular mostraram recentemente que a FPI progride porque se estabelece um desequilíbrio no interstício entre moléculas pró e anti-fibrose (quadro 2 e fig. 4), moléculas pró e anti-angiogénese, bem como um ambiente de *stress* oxidativo desregulado (Shi-Wen 2008). As amostras recolhidas por Lavagem Bronco-alveolar de doentes com FPI mostraram aumento da concentração do factor de crescimento do tecido conjuntivo (CTGF) e do **TGF-beta**, este último que é um dos mais

Mediadores pró-fibrose	Mediadores anti-fibrose
TGF-beta	IFN-gama
TNF-alfa	IL-1
CTGF	IL-10
PDGF	IL-12
IGF-1	IL-17
FGF-2	
GM-CSF	
IL-4	
IL-8	
IL-13	

importantes promotores de síntese colagénica e o principal factor fibrogénico no pulmão adulto em contexto de agressão; a forma activa do TGF-beta resulta da conversão de uma isoforma latente depois da sua estimulação por proteases, radicais livres de oxigénio e integrinas, entre outros (Annes 2003). O TGF-beta também induz outros mediadores e factores de crescimento com acção pró-fibrose como o factor de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), o factor de crescimento dos fibroblastos (FGF-2) e o factor de crescimento análogo da insulina (IGF), entre outros.

Dois estudos recentes propõem a inibição da conversão do TGF-beta inactivo na sua forma activa, através de um anticorpo monoclonal para a integrina  $\alpha\beta6$ , como forma de inibir o processo fibrótico pulmonar (Horan 2008, Puthawala 2008); este resultado foi conseguido sem evidência de efeito inflamatório, um receio motivado pela actividade anti-inflamatória da forma activa do TGF-beta.

Já antes se tinha verificado que também o **TNF-alfa** existe em elevadas concentrações no pulmão com FPI, sendo um factor promotor da proliferação de fibroblastos e da síntese colagénica. Verificou-se maior risco para a FPI em indivíduos com polimorfismos do gene do TNF-alfa (Whyte 2000) e também do TGF-beta (Xaubet 2003).

Recentemente, estudou-se uma via de activação da fibrogénese que envolve o factor de transcrição da proteína activadora-1 e a proteína *Fra-2* relacionada com o gene *fos* (Eferl 2008) e já antes havia sido reconhecida a importância de uma proteína envolvida na chamada de monócitos para o interstício pulmonar, a MCP-1.

Os últimos dois anos têm sido prolíficos na identificação de proteínas potencialmente envolvidas na fibrogénese pulmonar e em concentração elevada no interstício e na corrente sanguínea de doentes com FPI: a proteína A1 do surfactante, a metaloproteína da matriz 7 (MMP-7), a metaloproteína da matriz 1 (MMP-1), bem como a ciclina A2 (CCNA2), entre outras (Selman 2008, Boon 2009, Konishi 2009). Algumas destas poderão ser usadas futuramente como marcadores da FPI, tendo sido propostas recentemente a MMP-7 e a MMP-1 (Rosas 2008).

Nos doentes com FPI, verifica-se o aumento em circulação de proteínas do surfactante pulmonar (A e D), bem como do antigénio KL-6 (*Kerbs von Lungren 6 antigen*), pelo que o seu doseamento pode ter utilidade para diagnóstico, monitorização e prognóstico da FPI (Kuroki 1998, Yokoyama 2006).

Os níveis séricos do inibidor da inter-alfa-tripsina (IaI) e do ácido hialurónico estão em estreita relação com a DLCO dos doentes com FPI, segundo um estudo recente que estabeleceu uma relação entre a ligação da IaI ao ácido hialurónico e a consequente estimulação de angiogénese e fibrose pulmonar em modelos animais (Garantzotis 2008).

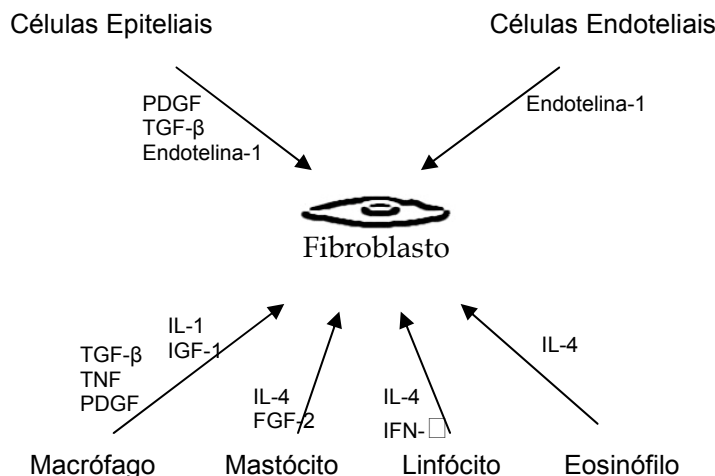


FIG. 4 - VIAS DE INTERACÇÃO CELULAR NA FIBROSE PULMONAR  
 Este esquema ilustra as múltiplas influências que os fibroblastos podem receber de células parenquimatosas e de células inflamatórias no sentido da sua diferenciação em células activas e produtoras de fibras extracelulares. Compreende-se assim a dificuldade em inibir o processo de fibrogénese pulmonar - o bloqueio de uma via não impede que as restantes permaneçam funcionais.

### **Fibroblasto: célula-chave**

O fibroblasto diferencia-se em miofibroblasto pela acção indutora de vários mediadores, sendo o principal o TGF-beta, mas também IL-13 e IL-45, para se tornar numa célula activamente produtora de colagénio. A **inibição da apoptose** dos miofibroblastos é hoje reconhecida como um mecanismo-chave na formação e persistência dos focos fibroblásticos característicos das peças de biópsia da FPI e descobriu-se que esse mecanismo envolve o mediador IGF-1 derivado dos macrófagos após a sua indução pela IL-4 (Wynes 2004). Por outro lado, pensa-se que a persistência dos fibroblastos no pulmão com FPI pode também estar dependente do factor derivado do epitélio pigmentado, PEDF (Cosgrove 2004). A actividade do fibroblasto é influenciada por biomedadores libertados pelas células epiteliais alveolares que sofreram agressões, sendo o TGF-beta o mais importante intermediário na perpetuação de um estado de fibrogénese; é produzido não só por células epiteliais activadas, mas também por células endoteliais e macrófagos do espaço intersticial (Selman 2006).

A origem dos fibroblastos que constituem os focos fibroblásticos é uma questão importante que tem sido investigada no sentido de se perceber onde é mais produtivo actuar para se impedir a sua agregação e diferenciação em miofibroblastos. Concluiu-se que podem ter origens muito diversas como o espaço intersticial peribronquiolar e perivascular, as células epiteliais alveolares, as células tronculares da medula e os fibrócitos circulantes (Horowitz 2006). No entanto, importa perceber que factores de adesividade estão presentes no interstício do pulmão com FPI que condicionam o recrutamento de fibrócitos circulantes em grande número: pensa-se que estão envolvidos os receptores CXCR4 e CCR7, com mediação do factor CXCL12, teoria que foi corroborada pelo facto de anticorpos para o CXCL12 inibirem parcialmente esse afluxo de células (Phillips 2004, Quan 2004).

Os fibroblastos do pulmão com FPI têm sido estudados quanto às proteínas de superfície que expressam na membrana celular, sendo o antigénio timocitário 1 (*Thy 1*) e o receptor para o complemento 1q (*C1q*) característicos dos fibroblastos hiperproliferativos da FPI (Zhou 2004). Estas subpopulações de fibroblastos são mais sensíveis aos biomedadores pró-fibrose e pensa-se que têm maior actividade intrínseca de síntese de colagénio, o que configura um papel central destas células na fibrogénese pulmonar. De facto, é essa a característica mais consistente dos fibroblastos isolados de pulmão com FPI: a sua extraordinária capacidade proliferativa não apenas *in vivo* mas também *in vitro*; para além disso, verificou-se que são mais resistentes à acção anti-proliferativa da prostaglandina E2 (Kalluri 2003, Huang 2008).

Os miofibroblastos têm origem não apenas nos fibroblastos, mas também na transformação de células epiteliais do mesênquima como se descobriu recentemente (Willis 2006, Kim 2009), o que configura um processo metaplásico que há muito se associou ao desenvolvimento de neoplasias. Nesta transformação, as células epiteliais perdem algumas proteínas membranares, mas adquirem marcadores de superfície característicos dos miofibroblastos como a actina do músculo liso (SMA). A persistência dos miofibroblastos no interstício pulmonar e conseqüente acumulação dos seus subprodutos - fibras de colagénio depositadas de forma anárquica - está relacionada não apenas com a indução continuada pelo TGF-beta, mas também com a perda do mecanismo de apoptose envolvido na *clearance* destas células, como sugerem estudos recentes (Thannickal 2006, Horowitz 2007).

O tipo de colagénio depositado em excesso no pulmão com FPI difere consoante a fase da doença: colagénio tipo III em áreas de fibrose inicial e colagénio tipo I em áreas de fibrose avançada (Kaarteenaho-Wiik 2004).

## TRATAMENTO

---

Os meios hoje disponíveis para o tratamento da FPI são múltiplos, mas apesar de todos os avanços registados nos últimos anos, a resposta à terapêutica verifica-se apenas numa parte dos doentes e a sobrevivência continua baixa (Behr 2009).

### TRATAMENTO CONSERVADOR

O tratamento conservador deve ser ponderado desde cedo para todos os doentes com FPI, baseando-se na oxigenoterapia, na medicina física e de reabilitação e na vacinação para *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*:

- Oxigenoterapia: deve ser administrada de modo a permitir uma actividade diária sem restrições, o que se aplica a uma grande parte dos doentes com FPI, inicialmente apenas quando necessário e depois diariamente.
- Reabilitação: leva a significativa redução da dispneia e ao aumento da distância de marcha percorrida (Ferreira 2009).
- Vacinação: a recomendação de vacinação para *S. pneumoniae* e *H. influenzae* baseia-se no facto de as infecções respiratórias agravarem a função pulmonar dos doentes com FPI (Collard 2007).

### TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Com os ensaios clínicos realizados até agora, não é possível afirmar que exista uma solução farmacológica que melhore a qualidade de vida ou aumente a sobrevivência dos doentes com FPI de forma inequívoca. No entanto, estão disponíveis diversos fármacos que poderão levar a uma resposta clínica e funcional.

Uma vez que os doentes com FPI em fase precoce têm mais probabilidade de responder à terapêutica farmacológica, considera-se que a primeira abordagem farmacológica aos doentes com doença ligeira a moderada deve ser feita com um Corticosteróide oral associado a Azatioprina e a Acetilcisteína (Demedts 2005) durante um período de pelo menos seis meses. O doente deve ser previamente informado dos benefícios e efeitos adversos esperados desta opção terapêutica.

Nos doentes com FPI avançada, o tratamento conservador e a possibilidade de transplante pulmonar são as duas opções com melhor relação risco/benefício (Shah 2005). Os agentes farmacológicos hoje disponíveis não permitem reverter a fibrose já existente; portanto, o potencial de melhoria para os doentes com fibrose avançada é limitado.

#### Corticosteróides

São fármacos anti-inflamatórios com actividade imunossupressora que podem atrasar a evolução do processo fibrótico na FPI, estando indicados em terapêutica de associação (Flaherty 2001). Quando usados com Azatioprina e Acetilcisteína, a dose inicial de prednisolona é de 0,5 mg/kg/dia em dose única por via oral até um máximo de 100 mg/dia. Esta dose é mantida durante 8 semanas, altura em que se reavalia o doente. Se estável ou melhorou, a dose é reduzida para 0,4 mg/kg/dia e um mês depois efectua-se novo reajuste para 0,3 mg/kg/dia. Posteriormente, adopta-se uma dose de manutenção de 0,125 mg/kg/dia. Os efeitos adversos são os comuns à terapêutica prolongada com corticosteróides sistémicos: aumento ponderal, osteoporose, aumento da susceptibilidade a infecções e alterações dermatológicas.

### Azatioprina

A Azatioprina é um fármaco citotóxico que em terapêutica de associação mostrou melhorar a função pulmonar de doentes com FPI em termos de gradiente de  $P_{A-a}O_2$  em repouso, capacidade vital e  $DL_{CO}$ , bem como diminuição da mortalidade, embora seja necessário um estudo esclarecedor em larga escala (Raghu 1991, Davies 2003). A dose é de 2-3 mg/kg/dia em dose única por via oral, começando com 25-50 mg/dia e aumentando 25 mg cada uma a duas semanas até uma dose máxima de 150 mg/dia. Não se considera necessário ajustar a dose à contagem de leucócitos no sangue uma vez que o grau de leucopenia não se relaciona com a eficácia terapêutica. No entanto, é prudente vigiar a contagem de leucócitos pois a Azatioprina pode ter como efeito adverso a toxicidade medular. Os efeitos adversos mais comuns da Azatioprina são gastrointestinais: náuseas, vômitos e diarreia, bem como toxicidade hepática, pelo que o plano de vigilância deve incluir provas hepáticas periódicas.

### Acetilcisteína

A diminuição do agente antioxidante glutationa no lavado broncoalveolar dos doentes de FPI é uma evidência com cerca de duas décadas (Cantin 1989). Desde então, sucederam-se os estudos a sugerir um papel para o *stress* oxidativo na génese da FPI (Kuwano 2003). As células epiteliais alveolares estão permanentemente expostas a uma multiplicidade de radicais livres de oxigénio que podem modificar o seu património genético de forma irreversível, bem como induzir a sua diferenciação e mesmo a sua apoptose. Estas alterações são contrariadas por agentes antioxidantes presentes no meio intra e extracelular. A glutationa é um dos mais importantes antioxidantes do organismo humano, impedindo os radicais livres de oxigénio, como o anião superóxido ( $O_2^-$ ), o peróxido de hidrogénio ( $H_2O_2$ ) e o ácido hipocloroso (HOCl), de levarem a um desequilíbrio nefasto entre proteases e antiproteases na matriz extracelular. A Acetilcisteína, como precursor da glutationa, mostrou poder aumentar os níveis deste antioxidante no pulmão com FPI (Hunninghake 2005, Demedts 2005). De facto, o grupo de estudo denominado IFIGENIA (Thomeer 2008) observou os efeitos do tratamento de doentes com FPI em 36 centros europeus recorrendo à combinação de Prednisona (0,5 mg/kg/dia), Azatioprina (2 mg/kg/dia) e Acetilcisteína (1800 mg/dia) e concluiu benefícios em associar a Acetilcisteína aos dois primeiros fármacos: depois de um ano de tratamento, verificou-se desaceleração do ritmo de perda de CVF e  $DL_{CO}$ .

### **Fármacos Anti-fibróticos**

Os anti-fibróticos são fármacos ainda com pouco tempo de utilização, mas com grande potencial uma vez que se dirigem à base biológica da FPI (Scotton 2007).

Pirfenidona: é um fármaco anti-fibrótico promissor que inibe a síntese de colagénio mediada por TGF-beta e interrompe a proliferação fibroblástica, tendo mostrado bons resultados em CVF e sobrevivência de doentes com FPI em fase precoce (Azuma 2005). A dose é de 40 mg/kg/dia até um máximo de 2400 mg/dia, sendo os efeitos adversos mais frequentes dispepsia, erupção cutânea e foto-sensibilidade.

Bosentan: é um fármaco com propriedades anti-fibróticas que antagoniza de forma não selectiva os receptores A e B da endotelina já aprovado para o tratamento da Hipertensão Pulmonar e que mostrou já poder atrasar a progressão da FPI no estudo BUILD-1 - *The Bosentan use in Interstitial Lung Disease* (King 2008). Apesar de não ter atingido o objectivo principal a que se propunha - o aumento da distância de marcha aos 6 minutos após um ano de tratamento - verificaram-se efeitos benéficos em relação à progressão da doença (objectivada por provas funcionais), frequência de exacerbações agudas, sintomatologia, qualidade de vida e mortalidade.

### **Anticoagulantes**

A terapêutica anticoagulante foi proposta com base no facto de haver prevalência significativa de um estado protrombótico subclínico nos doentes com FPI. Verificou-se um aumento de sobrevivência significativa nos doentes submetidos a terapêutica anticoagulante, bem como menor mortalidade em agudizações subseqüentes da doença, mas é precoce recomendar anticoagulação generalizada aos doentes com FPI: é preciso evidências mais consistentes de que a anticoagulação destes doentes é uma opção terapêutica com relação risco/benefício vantajosa (Kubo 2005, Hubbard 2008).

### **Imunomoduladores**

O processo de fibrogénese na FPI assenta numa complexa rede de interacções onde participam mediadores celulares e factores de crescimento, pelo que inibir esses estímulos pró-fibrose parece ser uma estratégia com potencial para impedir a fibrogénese do interstício pulmonar. Antagonistas do TNF-alfa e do receptor para IL-1, bem como anticorpos anti-CD11 e anticorpos dirigidos para factores de adesão envolvidos no processo são alguns dos agentes que já mostraram algum sucesso em modelos animais, mas carecem de provas em doentes com FPI, pelo que são necessários ensaios clínicos em larga escala antes do seu uso eficaz e seguro na prática clínica.

Etanercept: é um fármaco antagonista do TNF-alfa que mostrou efeito benéfico em modelos animais com fibrose pulmonar e que foi recentemente usado em ensaios clínicos de doentes com FPI (Raghu 2008). Não se verificou alteração estatisticamente significativa nos três parâmetros mais visados pelo estudo (CVF, DL<sub>CO</sub> e P<sub>A-aO2</sub>), o que se poderá dever à amostra reduzida de 65 doentes submetidos ao estudo durante as 48 semanas de tratamento com etanercept na dose de 25 mg por via subcutânea, mas concluiu-se um efeito positivo nas provas funcionais no sentido de poder atrasar a progressão da doença, pelo que é preciso mais evidências antes de recomendar o seu uso na prática clínica.

### **Antibióticos**

Um estudo recente (Varney 2008) usou a associação de Trimetoprim e Sulfametoxazol numa amostra de 20 doentes com fibrose pulmonar avançada durante um período de 3 meses, seguida de um 6 meses de fisioterapia e concluiu resultados benéficos em sintomatologia e provas funcionais, pelo que se aguardam estudos com maior abrangência antes de recomendar o uso de antibióticos e/ou antifúngicos na FPI.

### **Terapêutica anti-refluxo gastroesofágico**

Estudos recentes encontraram elevada prevalência (de 90%) de refluxo gastroesofágico subclínico em doentes com FPI, pelo que se especula que pode ser um factor de risco importante para o desenvolvimento de FPI, apesar de ainda não ter sido estabelecida uma relação causal (Raghu 2006, Sweet 2007). A aplicação de medidas anti-refluxo pode ser um aliado importante na estabilização da FPI como já mostrou uma pequena série de 4 doentes (Raghu 2006).

### **Fármacos de segunda linha**

Numerosos fármacos foram já tentados em doentes com FPI, mas com sucesso muito residual. No entanto, podem merecer aplicação em casos particulares:

Colchicina: alguns estudos em modelos animais mostraram que a colchicina pode atrasar o processo fibrótico, no entanto ainda não comprovou ter benefícios em doentes com FPI (Douglas 2000).

Ciclofosfamida: é um fármaco imunossupressor de elevada toxicidade e sem efeitos benéficos comprovados no tratamento da FPI (Collard 2004), embora se admita como solução de segunda linha e associada a um corticosteróide caso a combinação de Azatioprina, Acetilcisteína e um corticosteróide não for tolerada.

IFN gama-1b: a utilização de IFN gama-1b foi proposta depois de se encontrar um défice nos doentes com FPI, mas a sua utilização não é recomendada por falta de evidências de eficácia (Ziesche 1999, Raghu 2004).

Metotrexato: é um análogo do ácido fólico com efeito imunossupressor e resultados interessantes em patologia do interstício pulmonar associada a doenças do tecido conjuntivo, mas sem benefício demonstrado na FPI.

Independentemente do fármaco escolhido, se não se verificar resposta clínica e funcional ao fim de um período de seis meses, deve ponderar-se a interrupção da terapêutica de forma a minimizar os efeitos adversos. Nessa altura, a prioridade deve ser a colocação em lista de espera para transplante pulmonar, especialmente nos doentes mais jovens.



### **Transplantação**

A FPI é a doença intersticial pulmonar mais frequentemente referenciada para transplante pulmonar e a segunda doença que mais vezes motiva um transplante pulmonar (Alalawi 2005). Considerando que os doentes com FPI têm a maior taxa de mortalidade entre os doentes que aguardam um transplante pulmonar, deve-se ponderar desde cedo a sua inclusão na lista de espera para transplante.

Os riscos e os benefícios de efectuar um transplante pulmonar num doente com FPI deverão ser cuidadosamente equacionados, sendo que é uma opção terapêutica desaconselhada para doentes de idade avançada e com co-morbilidades.

Os critérios para transplante deverão sofrer ajuste caso a caso, mas compreendem evidência radiológica ou histológica de FPI e um dos seguintes (Orens 2006):

- DL<sub>CO</sub> inferior a 40% do valor teórico;
- Perda de Capacidade Vital superior a 10% em 6 meses de seguimento;
- Uma saturação periférica de O<sub>2</sub> inferior a 88% no teste de marcha-6 min.
- Padrão em favo de mel na TC de alta resolução.

Depois do transplante pulmonar, verifica-se melhoria significativa e duradoura das provas ventilatórias, volumes pulmonares e capacidade de difusão, com um aumento de FEV1 maior no caso do transplante bilateral (Mason 2007), mas os doentes devem ser preparados para cumprir terapêutica imunossupressora vitalícia, bem como a realização periódica de broncoscopia de vigilância no sentido de detectar complicações infecciosas e/ou inflamatórias.

A sobrevivência pós-transplante para a FPI é de 40 a 50% aos 5 anos, um valor mais baixo do que para os doentes transplantados por outras causas, mas que pode ser maior no caso de o transplante envolver ambos os pulmões: o transplante pulmonar bilateral evita a redistribuição circulatória e ventilatória consequente ao diferencial de resistência entre o pulmão fibrótico e o pulmão recém-transplantado, o que condiciona maior risco de complicações infecciosas (Meyers 2000).

Uma contra-indicação relativa ao transplante pulmonar é a terapêutica prévia com prednisona em dose superior a 20 mg/dia, que poderá estar associada a diminuição da sobrevivência pós-transplante (McAnally 2006).

## CONCLUSÃO

A Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) é hoje considerada uma doença intersticial pulmonar de base predominantemente fibrótica que resulta de agressões recorrentes ao epitélio alveolar e que progride desde o epitélio até ao espaço intersticial. Os mecanismos que conduzem à fibrogénese são hoje mais bem conhecidos, mas permanecem em grande parte por desvendar. Considera-se que a FPI se desenvolve a partir de uma resposta inapropriada das células epiteliais e mesenquimatosas face a agressões de ordem multifactorial ao epitélio alveolar, que vão induzir indutoras de factores de crescimento promotores da fibrogénese em indivíduos susceptíveis. Torna-se difícil identificar os factores causais da doença uma vez que os doentes geralmente procuram assistência já em fase avançada do processo fibrótico.

O fibroblasto assume um papel central no desenvolvimento das lesões de fibrose, sendo os fibroblastos do pulmão com FPI diferentes dos fibroblastos do pulmão saudável em termos de fenótipo e de potencial proliferativo, admitindo-se que os fibroblastos do pulmão com FPI são células disfuncionais, com resposta fibrótica desadequada. Ainda não se sabe se estas diferenças são primárias ou consequência de estímulos extrínsecos que transformam o fibroblasto numa célula extremamente activa. Por caracterizar continua também o papel dos fibrócitos circulantes e se as suas flutuações séricas se podem correlacionar com a fase da doença.

A terapêutica farmacológica dispõe hoje de novos fármacos ainda em fase de confirmação de eficácia, mas os doentes devem ser referenciados desde cedo para transplantação, uma vez que os resultados da terapêutica farmacológica em vigor na prática clínica actual ainda são muito insatisfatórios: a primeira abordagem aos doentes com doença ligeira a moderada é feita ainda hoje com um corticosteroide oral associado a Azatioprina e a Acetilcisteína.

Uma vez instituída terapêutica farmacológica, pode verificar-se resposta clínica e funcional nas primeiras semanas de tratamento, mas raramente se mantém a longo prazo: doença avançada e uma história pesada de hábitos tabágicos são os factores que condicionam maior risco de falência da terapêutica (Davies 2002). A deterioração deve-se mais frequentemente à progressão da doença, mas também devem ser considerados os efeitos adversos da terapêutica e as complicações associadas (quadro 3). Recentemente, foi evidenciado um aumento do risco de doença coronária aguda, angina e trombose venosa profunda (Hubbard 2008).

O futuro da FPI pode passar por estratégias de prevenção da doença, o que só será possível com um conhecimento mais amplo da sua etiopatogenia.

### Complicações da F.P.I.

	Mortalidade
Insuficiência Respiratória Progressiva <sup>1</sup> .....	39%
Doença Cardiovascular.....	24%
Carcinoma Broncogénico <sup>2</sup> .....	10%
Embolia Pulmonar.....	3-7 %
Cor pulmonale/Hipertrofia Ventricular Direita...	2-4%
Insuficiência Ventricular Esquerda <sup>3</sup> .....	2-4%
Infecções pulmonares <sup>4</sup> .....	2-4%
Pneumotórax <sup>5</sup> .....	< 10%;

1: As evidências sugestivas de progressão da doença são múltiplas e inespecíficas;

2: Aumento de risco de 14:1 em relação à população geral, mas histologia sobreponível;

3: Habitualmente por cardiopatia isquémica;

4: Maior incidência em relação à população geral; a terapêutica corticosteroide aumenta o risco;

5: Menor incidência do que noutras doenças do interstício pulmonar;

(Panos et al. 1990)

Quadro 3 – Complicações da F.P.I.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

- American Thoracic Society/European Respiratory Society (2002); *American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus: Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 165:277-304.
- Alalawi R, Whelan T, Bajwa RS, Hodges TN (2005); *Lung transplantation and interstitial lung disease*. Current Opinion in Pulmonary Medicine 11:461-466.
- Alder JK, Chen JJ, Lancaster L, et al (2008); *Short telomeres are a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis*. Proceedings of the National Academy of Sciences 105:13051-130516.
- Annes JP, Munger JS, Rifkin DB (2003); *Making sense of latent TGF-beta activation*. Journal of Cell Science 116:217-224.
- Armanios MY, Chen JJ, Cogan JD, et al (2007); *Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis*. The New England Journal of Medicine 356:1317-1326.
- Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et al (2005); *Double-Blind, Placebo-controlled trial of Pirfenidone in Patients with idiopathic Pulmonary Fibrosis*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 171:1040-1047.
- Azuma A, Hagiwara K, Kudoh S (2008); *Basis of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis in Japanese patients*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 177:1397-1398.
- Behr J, Thannickal VJ (2009); *Update in diffuse parenchymal lung disease*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 179:439-444.
- Bitterman PB, Rennard SI, Keogh BA, et al (1986); *Familial idiopathic pulmonary fibrosis. Evidence of lung inflammation in unaffected family members*. The New England Journal of Medicine 314:1343-1347.
- Boon K, Bailey NW, Yang J, et al (2009); *Molecular phenotypes distinguish patients with relatively stable from progressive idiopathic pulmonary fibrosis*. PloS One 4:e5134.
- Cantin, AM, Hubbard, RC, Crystal, RG (1989); *Glutathione deficiency in the epithelial lining fluid of the lower respiratory tract in idiopathic pulmonary fibrosis*. The American Review of Respiratory Disease 139:370-372.
- Collard HR, King TE Jr., Bartelson BB, et al (2003); *Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 168(5):538-542.
- Collard HR, Ryu JH, Douglas WW, et al (2004); *Combined corticosteroid and cyclophosphamide therapy does not alter survival in idiopathic pulmonary fibrosis*. Chest 125:2169-2174.
- Collard HR, Moore BB, et al (2007); *Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 176:636-643.
- Cool CD, Groshong SD, Rai PR, et al (2006); *Fibroblastic foci are not discrete sites of lung injury or repair: the fibroblastic reticulum*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 174:654-658.
- Cosgrove GP, Brown KK, Schiemann WP, et al (2004); *Pigment epithelium-derived factor in idiopathic pulmonary fibrosis: a role in aberrant angiogenesis*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 170:242-251.
- Cronkhite JT, Xing C, Raghu C, et al (2008); *Telomerase shortening in familial and sporadic pulmonary fibrosis*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 178:729-737.
- Davies HR, Richeldi L (2002); *Idiopathic pulmonary fibrosis: current and future treatment options*. American Journal of Respiratory Medicine 1:211-224.
- Davies HR, Richeldi L, Walters EH (2003); *Immunomodulatory agents for Idiopathic Pulmonary Fibrosis*. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 2 Art No. CD003134.
- Demedts M, Behr J, Buhl R, IFIGENIA study group, et al (2005); *High-dose acetylcysteine in Idiopathic pulmonary Fibrosis*. The New England Journal of Medicine 353: 2229-2242.
- Doram P, Egam JJ (2005); *Herpesviruses: a cofactor in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis?* American Journal of Physiology Lung Cellular and Molecular Physiology 289:L709-L710.
- Douglas WW, Ryu JH, Schroeder DR (2000); *Idiopathic pulmonary fibrosis: impact of oxygen and colchicine, prednisone or no therapy on survival*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 161:1172-1178.

Eferl R, Hasselblatt P, Rath M, et al (2008); *Development of pulmonary fibrosis through a pathway involving the transcription factor Fra-2/AP-1*. Proceedings of the National Academy of Sciences 105:10525-10530.

Ferreira A, Garvey C, Connors GL, et al (2009); *Pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease: benefits and predictors of response*. Chest 135: 442-525.

Flaherty KR, Toews GB, Lynch JP, et al (2001); *Steroids in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: a prospective assessment of adverse reactions, response to therapy, and survival*. American Journal of Medicine 110:278-282.

Garantziotis S, Zudaire E, Trempus Cs, et al (2008); *Serum inter- $\alpha$ -trypsin inhibitor and matrix hyaluronan promote angiogenesis in fibrotic lung injury*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 178:939-947.

Gross TJ, Hunninghake GW (2001); *Idiopathic Pulmonary Fibrosis*. The New England Journal of Medicine 345:517-525.

Horan GS, Wood S, Ona V, et al (2008); *Partial inhibition of integrin  $\alpha$ v $\beta$ 6 prevents pulmonary fibrosis without exacerbating inflammation*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 177:56-65.

Horowitz JC, Thannickal VJ (2006); *Epithelial-mesenchymal interactions in pulmonary fibrosis*. Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine; 27:600-612.

Horowitz JC, Rogers DS, Sharma V, et al (2007); *Combinatorial activation of FAK and AKT by transforming growth factor- $\beta$ 1 confers an anoikis-resistant phenotype to myofibroblasts*. Cell Signal 19:761-771.

Huang SK, Wettlaufer SH, Hogaboam CM, et al (2008); *Variable prostaglandin E2 resistance in fibroblasts from patients with usual interstitial pneumonia*. American Journal of respiratory and Critical Care Medicine 177:66-74.

Hubbard RB, Smith C, Le Jeune I, et al (2008); *The association between idiopathic pulmonary fibrosis and vascular disease: a population-based study*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 178:1257.

Hunninghake GW (2005); *Antioxidant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis*. The New England Journal of Medicine 353:2285-2287.

Kalluri R, Neilson EG (2003); *Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis*. The Journal of Clinical Investigation 112:1776-1784.

Kaarteenaho-Wiik, R, Paakko, P, Herva, R, et al (2004). *Type I and III collagen protein precursors and mRNA in the developing human lung*. Journal of Pathology 203:567-574.

Kim KK, Kugler MC, Wolters PJ (2006); *Alveolar epithelial cell mesenchymal transition develops in vivo during pulmonary fibrosis and is regulated by the extracellular matrix*. Proceedings of the National Academy of Sciences 103:13180-13185.

Kim KK, Wei Y, Szekeres C, et al (2009); *Epithelial cell  $\alpha$ 3 $\beta$ 1 integrin links beta-catenin and Smad signaling to promote myofibroblast formation and pulmonary fibrosis*. The Journal of Clinical Investigation 119:213-224.

Kinder BW, Brown KK, Schwarz MI, et al (2008); *Baseline BAL neutrophilia predicts early mortality in idiopathic pulmonary fibrosis*. Chest 133:216-232.

King TE, Behr J, et al (2008); *BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in Idiopathic Pulmonary Fibrosis*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 177:75-81.

Konigshoff M, Kramer M, Balsara N, et al (2009); *WNT1-inducible signaling protein-1 mediates pulmonary fibrosis in mice and is upregulated in humans with idiopathic pulmonary fibrosis*. The Journal of Clinical Investigation 119:772-787.

Konishi K, Kevin F, Gibson KO, et al (2009); *Gene expression profiles of acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 180(2):167-175.

Korfei M, Ruppert C, Mahavadi P, et al (2008); *Epithelial endoplasmic reticulum stress and apoptosis in sporadic idiopathic pulmonary fibrosis*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 178:838-846.

Kubo H, Nakayama K, Yanai M, et al (2005); *Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis*. Chest 128:1475-1482.

Kuroki Y, Takahashi H, Chiba H, Akino T (1998); *Surfactant proteins A and D: disease markers*. Biochimica et Biophysica Acta 1408:334-335.

Kuwano K, Nakashima N (2003); *Oxidative stress in lung epithelial cells from patients with IIP*. European Respiratory Journal 21:232-240.

Lawson WE, Grant SW, Ambrosini V, et al (2004); *Genetic mutations in surfactant protein C are a rare cause of sporadic cases of idiopathic pulmonary fibrosis*. Thorax 59:977-980.

Lawson WE, Crossno PF, Polosukhin VV, et al (2008); *Endoplasmic reticulum stress in alveolar epithelial cells is prominent in IPF: association with altered surfactant protein processing and herpesvirus infection*. American Journal of Physiology Lung Cellular and Molecular Physiology 294:1119-1126.

Maher TM, Wells AU, Laurent GJ (2007); *Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Multiple Causes and Multiple Mechanisms?*; European Respiratory Journal 30:835-839.

Mason DP, Brizzio ME, Alster JM, et al (2007); *Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis*. Annals of Thoracic Surgery 84:1121-1128.

McAnally KJ, Valentine VG, LaPlace SG, et al (2006); *Effect of pre-transplantation prednisone on survival after lung transplantation*. Journal of Heart and Lung Transplant 25:67-74.

Meyers BF, Lynch JP, Trulock EP, et al (2000); *Single versus bilateral lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis: a ten-year institutional experience*. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 120:99-107.

Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al (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*. Journal of Heart and Lung Transplant 25:745-755.

Panos RJ, Mortenson RL, Niccoli SA, King TE Jr (1990); *Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: causes and assessment*. American Journal of Medicine 88:396-404.

Phillips RJ, Burdick MD, Hong K, et al (2004); *Circulating fibrocytes traffic to the lungs in response to CXCL12 and mediate fibrosis*. Journal of Clinical Investigation 114:438-446.

Pinheiro GA, Antao VC, Wood JM, Wassell JT (2008); *Occupational risks for idiopathic pulmonary fibrosis mortality in the united states*. International Journal of Occupational and Environmental Health 14:117-123.

Puthawala K, Hadjiangelis N, Jacoby SC (2008); *Inhibition of integrin  $\alpha\beta6$ , an activator of latent transforming growth factor-B, prevents radiation-induced lung fibrosis*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 177:82-90.

Quan TE, Cowper S, Wu SP, et al (2004); *Circulating fibrocytes: collagen-secreting cells of the peripheral blood*. International Journal of Biochemistry and Cell Biology 36:598-606.

Raghu G, Depaso WJ, Cain K, et al (1991); *Azathioprine combined with prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial*. American Review of Respiratory Disease 144:291-296.

Raghu G, Brown KK, Bradford WZ, et al (2004); *A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis*. The New England Journal of Medicine 350:125-133.

Raghu G, Freudemberger D, et al (2006); *High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis*. European Respiratory Journal 27:136-142.

Raghu G, Yang ST, Spada C, et al (2006); *Sole treatment of acid gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis: a case series*. Chest: 129:794-800.

Raghu G, Brown KK, Costabel U, et al (2008); *Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with etanercept: an exploratory, placebo-controlled trial*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine: 178:948-955.

Rosas IO, Richards TJ, Konishi K, et al (2008); *MMP1 and MMP7 as potential peripheral blood biomarkers in Idiopathic Pulmonary Fibrosis*. PloS Med 5:e93.

Ryu YJ, Chung MP, Han J, et al (2007); *Bronchoalveolar lavage in fibrotic idiopathic interstitial pneumonias*. Respiratory Medicine 101:655-660.

Scotton CJ, Chambers RC (2007); *Molecular targets in pulmonary fibrosis: the myofibroblast in focus*. Chest 132:1311-1321.

Selman M, King TE, Pardo A, et al (2001); *Idiopathic Pulmonary Fibrosis: prevailing and evolving hypothesis about its pathogenesis and implications for therapy*. Annals of Internal Medicine 134:136-151.

Selman M, Thannickal VJ, Pardo A, et al (2004); *Idiopathic Pulmonary Fibrosis: pathogenesis and therapeutic approaches*. Drugs 64:405-430.

Selman M, Pardo A (2006); *Role of epithelial cells in idiopathic pulmonary fibrosis: from innocent targets to serial killers*. Proceedings of American Thoracic Society 3:364-372.

Selman M, Pardo A, Kaminski N (2008); *Idiopathic Pulmonary Fibrosis: aberrant recapitulation of developmental programs?* PloS Med 5(3):e62.

Shah NR, Noble P, Jackson RM, et al (2005); *A critical assessment of treatment options for idiopathic pulmonary fibrosis*. Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases 22: 167.

Shi-Wen X, Leask A, Abraham D (2008); *Regulation and function of connective tissue growth factor/CCN2 in tissue repair, scarring and fibrosis*. Cytokine and Growth Factor Reviews 19:133-144.

Sweet MP, Patti MG, Leard LE, et al (2007); *Gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis referred for lung transplantation*. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 133:1078-1084.

Taskar VS, Coultas DB (2006); *Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease?* Proceedings of the American Thoracic Society 3:293-298.

Thannickal VJ, Horowitz JC (2006); *Evolving concepts of apoptosis in idiopathic pulmonary fibrosis*. Proceedings of the American Thoracic Society 3:350-356.

Thomeer M, Demedts M, Behr J, et al (2008); *Multidisciplinary interobserver agreement in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis*. European Respiratory Journal 31:585-591.

Varney VA, Parnell HM, Salisbury DT, et al (2008); *A double blind randomized placebo controlled pilot study of oral cotrimoxazole in advanced fibrotic lung disease*. Pulmonary pharmacology & therapeutics 21:178-187.

Wang Y, Kuan PJ, Xing C, et al (2009); *Genetic defects in surfactant protein A2 are associated with pulmonary fibrosis and lung cancer*. American Journal of Human Genetics 84:52-59.

Whyte M, Hubbard R, Meliconi R, et al (2000); *Increased risk of fibrosing alveolitis associated with interleukin-1 receptor antagonist and tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 162:755-758.

Willis BC, duBois RM, Borok Z (2006); *Epithelial origin of myofibroblasts during fibrosis in the lung*. Proceedings of the American Thoracic Society 3:377-382.

Wynes MW, Frankel SK, Riches DW (2004); *IL4-induced macrophage-derived IGF-1 protects myofibroblasts from apoptosis following growth factor withdrawal*. Journal of Leukocyte Biology 76:1019-1027.

Xaubet A, Marin-Arguedas A, Lario S, Ancochea J (2003); *Transforming growth factor-beta1 gene polymorphisms are associated with disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 168:431-435.

Yokoyama A, Kondo K, Nakajima M, et al (2006); *Prognostic value of circulating KL-6 in idiopathic pulmonary fibrosis*. Respiriology 11:164-168.

Zhou Y, Hagood JS, Murphy-Ullrich JE (2004); *Thy-1 expression regulates the ability of rat lung fibroblasts to activate transforming growth factor-beta in response to fibrogenic stimuli*. American Journal of Pathology 165:659-669.

Ziesche R, Hofbauer E, Wittmann K, et al (1999); *A preliminary study of long-term treatment with interferon gamma-1b and low-dose prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis*. The New England Journal of Medicine 341:1264-1269.