

Fatores prognósticos em fibrose pulmonar idiopática*

ADALBERTO SPERB RUBIN¹, JOSÉ DA SILVA MOREIRA², NELSON DA SILVA PORTO³,
KLAUS LOUREIRO IRION⁴, RAFAEL FRANCO MOREIRA⁵, BRUNO SCHEIDT⁵

Com o objetivo de avaliar quais fatores prognósticos são significativos na sobrevida de pacientes com fibrose pulmonar idiopática (FPI), foram estudados 117 casos com comprovação histológica da doença, internados no Pavilhão Pereira Filho entre 1970 e 1996. Todos os pacientes realizaram radiologia convencional de tórax, espirometria e preencheram um questionário padronizado no momento da internação. Foram também realizados medida da difusão (34 casos), capacidade pulmonar total (28), gasometria (106), lavado broncoalveolar (39), provas reumatismas (45) e tomografia computadorizada de tórax (24). Para uma análise mais específica, os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo A (sobrevida até dois anos) – 55 pacientes e grupo B (sobrevida maior que cinco anos) – 24 pacientes, sendo estas características também analisadas de acordo com a significância em relação à sobrevida. Foram considerados fatores indicativos de pior prognóstico a idade avançada, a duração prolongada de sintomas, a gravidade da dispnéia, a redução da CVF, da DCO, da PaO₂ e da SaO₂, a intensidade do faveolamento e o grau de profusão do padrão reticular na TCAR. Estiveram também associados à menor sobrevida os valores menores de VEF₁ e CPT. A utilização destes critérios de gravidade que apresentaram significância estatística, quando utilizados em conjunto, pode determinar uma avaliação prognóstica mais apurada em pacientes portadores de FPI, com implicações terapêuticas e sociais relevantes para seu manejo e acompanhamento. (*J Pneumol* 2000;26(5):227-234)

Prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis

In order to evaluate which prognostic factors were significant to the survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), 121 histologically confirmed cases of the disease were studied at the Pereira Filho Hospital from 1970 to 1996. All patients were submitted to a standard thorax X-ray and spirometry and answered a standardized questionnaire when admitted to hospital. They also underwent diffusion tests (34 cases), total lung capacity (28), blood gas analysis (106), bronchoalveolar lavage (39), rheumatoid analyses (45), and thoracic CT (24). For further analysis, the patients were classified into two groups: group A (2-year survival) with 55 patients, and group B (more than 5-year survival) with 24 patients; these features were also analyzed according to their significance to survival. Age, increased dyspnea index, long symptomatic period, FVC, DCO, PaO₂ and SaO₂ reduction, honeycombing intensity, and greater profusion of the reticular pattern on HRCT were considered indicative of worse prognosis. A reduced FEV₁ and TLC were also associated with shorter survival. The use of those criteria which had shown statistical significance when evaluated together may determine a more accurate prognostic evaluation of IPF patients resulting in social and therapeutic benefits to patient management.

* Trabalho realizado no Pavilhão Pereira Filho, ISCMPA, FFFCMPA-UFRGS.

1. Doutor em Pneumologia; Médico do Laboratório de Função Pulmonar.
2. Professor-Adjunto do Departamento de Medicina Interna da UFRGS; Professor-Adjunto e Chefe da Disciplina de Tisio-Pneumologia da FFFCMPA.
3. Diretor do Pavilhão Pereira Filho.

4. Médico do Departamento de Radiologia do Pavilhão Pereira Filho.
5. Acadêmico da FFFCMPA.

Endereço para correspondência – Rua Almirante Abreu, 246/402 – 90420-010 – Porto Alegre, RS. Tel. (51) 332-2629; Fax (51) 330-1813; E-mail: arubin@zaz.com.br

Recebido para publicação em 13/8/99. Reapresentado em 3/1/00. Aprovado, após revisão, em 24/5/00.

Descritores – Fibrose pulmonar. Doenças pulmonares intersticiais. Prognósticos. Estudos prospectivos. Análise de sobrevida.

Key words – Pulmonary fibrosis. Interstitial lung diseases. Prognosis. Prospective studies. Survival analysis.

Siglas e abreviaturas utilizadas neste trabalho

FPI – Fibrose pulmonar idiopática

PIU – Pneumonia intersticial usual

PIN – Pneumonia intersticial não-específica

PID – Pneumonia intersticial descamativa

INTRODUÇÃO

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é a mais comum entre todas as doenças intersticiais crônicas que acometem o pulmão. Sua história natural compreende uma evolução progressiva do processo fibrótico com eventuais respostas terapêuticas. Seu curso, porém, na maioria das vezes, é inexorável rumo ao óbito por insuficiência respiratória e hipoxemia grave ou outras enfermidades relacionadas com a fibrose pulmonar. As maiores séries da literatura⁽¹⁻³⁾ relatam sobrevida média, após o surgimento dos primeiros sintomas, inferior a cinco anos, e de 30 meses após o diagnóstico estabelecido. Alguns pacientes, com nenhuma ou pouca resposta ao tratamento, vão ao óbito entre seis e 12 meses^(2,4-6). Uma série de fatores prognósticos tem sido relacionada com a evolução e a sobrevida de pacientes portadores de FPI. Estes fatores seriam importantes na definição prognóstica da doença, bem como apresentariam implicações terapêuticas, inclusive na definição de qual grupo de pacientes seria submetido a terapias mais agressivas, como imunossupressores ou transplante pulmonar. Assim como no diagnóstico da FPI, vários fatores podem e devem ser analisados também em conjunto, aumentando a sensibilidade dos achados e sua correlação com o prognóstico⁽⁷⁾.

Em estudos da literatura^(2,3,8-12), fatores como idade, sexo, tempo de sintomas, padrão histológico, provas funcionais, lavado broncoalveolar e achados radiológicos têm sido considerados fatores prognósticos em FPI. O objetivo do presente estudo é identificar quais as características encontradas em nossa população de pacientes portadores de FPI estão relacionadas ao prognóstico e sobrevida nesta doença.

METODOLOGIA

Foram analisados, retrospectivamente, os prontuários de todos os pacientes internados no Pavilhão Pereira Filho, Serviço de Doenças Pulmonares, da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, com diagnóstico de fibrose pulmonar idiopática, no período entre 1970 e 1996. Neste período, foram diagnosticados histologicamente 132 casos de FPI (120 por biópsia a céu aberto e 12 por biópsia transbrônquica). Três pacientes foram submetidos a transplante pulmonar unilateral e de oito foram perdidas as informações a respeito da sobrevida até

dezembro de 1997, data estipulada para o término do estudo. Em quatro casos o diagnóstico histológico foi compatível com pneumonia intersticial descamativa, enquanto nos restantes 117 casos estava presente o padrão compatível com pneumonia intersticial usual. O presente trabalho fundamenta-se nos 117 pacientes que tiveram o seguimento completo.

Foram considerados como portadores de FPI os pacientes que apresentaram características clínicas, radiológicas e funcionais compatíveis com a doença⁽¹³⁾, comprovação histológica por biópsia e sem evidência de dano pulmonar secundário à exposição ambiental ou à doença sistêmica. O padrão histológico de pneumonia intersticial usual foi considerado o substrato anatomopatológico dos casos de fibrose pulmonar idiopática. Também não havia história de tratamento com corticosteróides ou qualquer outra droga imunossupressora previamente ao achado histológico. Todos os pacientes apresentavam dispnéia em repouso ou aos esforços e/ou tosse, infiltrado intersticial na radiologia convencional de tórax e avaliação funcional com um distúrbio ventilatório restritivo ou com redução da CVF e/ou da difusão.

Em todos os pacientes foram obtidas informações clínicas contidas em prontuários padronizados no momento da internação. Todos eles efetuaram radiologia convencional de tórax e espirometria simples. Foram também realizadas gasometria arterial em 106 pacientes, medida do coeficiente de difusão para o CO (DCO) em 34, determinação da capacidade pulmonar total (CPT) com hélio em 28, tomografia computadorizada de tórax de alta resolução (TCAR) em 24, análise da celularidade do lavado broncoalveolar (LBA) em 39 e provas reumáticas séricas em 45.

Foram excluídos os casos de pacientes com padrão histológico de fibrose pulmonar, mas que eram portadores de colagenoses como artrite reumatóide, esclerodermia, lúpus eritematoso, etc. Também foram excluídos pacientes com padrão histológico compatível com pneumonia intersticial descamativa.

Foram analisadas as seguintes características clínicas deste grupo de 117 pacientes: idade, sexo, cor, tempo de sintomas, tabagismo, dispnéia (mínima, moderada ou grave), tosse, hipocratismo digital e estertores teleinspiratórios. Na radiologia convencional de tórax foi verificada a presença de faveolamento (imagens císticas com cerca de 1cm de diâmetro) em 16 áreas pulmonares (oito áreas

em cada pulmão), redução da capacidade pulmonar total (hemicúpula diafragmática na altura ou acima do quinto espaço intercostal anterior) e alargamento da traquéia intratorácica (quando a relação entre a traquéia cervical e traquéia torácica fosse maior que 1). Na TC de tórax foi observado o grau médio de profusão do padrão reticular e de granularidade (vidro despolido). Na avaliação funcional, foram avaliados CVF, VEF₁, DCO e CPT. Na análise gasométrica, verificaram os resultados da PaO₂, PaCO₂ e SaO₂. A análise do LBA informou sobre a celularidade diferencial do mesmo. Fator reumatóide, FAN, proteína C reativa e presença de célula LE foram determinados nos casos que tiveram provas reumáticas estudadas.

Para uma análise mais detalhada, os pacientes foram estratificados em três grupos, de acordo com o tempo de sobrevida após o diagnóstico, tomando-se os dois grupos extremos para comparação: grupo A (55 pacientes) – sobrevida até dois anos (24 meses); grupo B (24 pacientes) – sobrevida maior que cinco anos (60 meses).

Nesta análise, algumas variáveis foram verificadas em um número menor de pacientes. No grupo A, a DCO foi estudada em 15 pacientes, a CPT em 14, a PaO₂ e PaCO₂ em 48, a SaO₂ em 43, o LBA em 18, e a TCAR em 20. No grupo B, a DCO foi estudada em cinco pacientes, a CPT em três, a PaO₂ e PaCO₂ em 21, a SaO₂ em 20, o LBA em nove e a TCAR em cinco.

Quanto à análise estatística, a comparação entre as características analisadas e a sobrevida foi realizada por meio de teste de χ^2 ou por correlação. Análise de variância (ANOVA) ou teste *t* de Student foram empregados para comparação entre variáveis categóricas. Para correlação entre variáveis numéricas utilizou-se o coeficiente de correlação de Spearman⁽¹⁴⁾. Os programas estatísticos utilizados foram o EPI-INFO e o SPSS. O nível de significância de 5% foi estabelecido para todos os procedimentos estatísticos.

RESULTADOS

As características encontradas nestes 117 pacientes estão demonstradas na Tabela 1.

Algumas destas características foram analisadas quanto à sua graduação ou intensidade. A graduação da dispnéia apresentou a seguinte classificação: mínima, 48 (41,0%); moderada, 34 (29,1%) e grave, 35 (29,9%). A presença de faveolamento foi observada de acordo com o comprometimento do parênquima pulmonar, sendo cada pulmão dividido em oito zonas, num máximo possível de 16. A média de zonas comprometidas foi de 6,5% (dp = 6,1). A intensidade de redução da capacidade pulmonar total vista na radiologia convencional apresentou a seguinte distribuição: normal, 19 (16,2%); leve, 22 (18,8%); moderada, 56 (47,9%); e grave, 20 (17,1%).

As características verificadas em cada um dos 117 pacientes foram comparadas com o tempo de sobrevida encontrado para esta doença (Figura 1), sendo realizados testes de significância estatística procurando definir quais os fatores prognósticos relacionados à mortalidade por FPI.

Foram consideradas significativas, indicando pior prognóstico, as seguintes informações: idade avançada (p = 0,03), maior tempo de sintomas (p = 0,007), intensidade da dispnéia (p = 0,018), reduções da capacidade vital for-

TABELA 1
Características clínicas em 117 pacientes com fibrose pulmonar idiopática

Característica	N°	%	Média e desvio padrão (±)
Idade (anos)			56 ± 15,4
Sexo masc.	70	59,8	
fem.	47	40,2	
Tabagismo	55	47,0	
Estertores teleinsp.	93	79,4	
Hipocratismo	62	53,0	
Dispnéia	117	100	
Tosse	79	67,5	
CVF (%)			62,1 ± 21,7
VEF ₁ (%)			69,8 ± 23,2
DCO (n = 34) (%)			44,6 ± 20,4
CPT (n = 28) (%)			77,6 ± 21,2
PaO ₂ (n = 106)			67,6 ± 13,5
PaCO ₂ (n = 106)			39,4 ± 7,3
SaO ₂ (n = 100)			92,3 ± 4,11
LBA (n = 39)			
macrófagos (%)			83,8 ± 13,4
neutrófilos (%)			9,1 ± 9,6
linfócitos (%)			6,1 ± 8,5
eosinófilos (%)			0,6 ± 1,4
FR+ (n = 42)	5	11,9	
FAN+ (n = 33)	6	18,2	
Prot. C+ (n = 20)	3	15,0	
Célula LE+ (n = 21)	0	0	
Faveolamento	71	60,7	
CPT reduzida	98	83,8	
Alargamento TI	43	36,7	
P. reticular (n = 24)			42,3 ± 25,9
P. de granular. (n = 24)			43,6 ± 22,5

* As médias dos valores funcionais estão em percentagem do previsto e dos valores gasométricos estão em mmHg.

** As médias do padrão reticular e granularidade estão expressas em grau de profusão radiológica.

*** As variáveis com n menor que 117 casos estão identificadas na tabela.

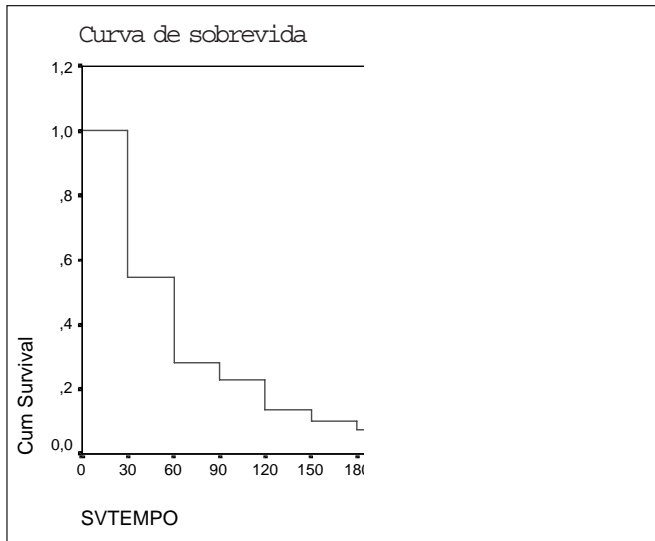


Figura 1 – Curva de sobrevida em fibrose pulmonar idiopática

çada ($p = 0,013$), do coeficiente de difusão para o CO ($p = 0,015$), da PaO_2 ($p = 0,003$) e da saturação de O_2 ($p = 0,005$), intensidade do faveolamento ($p = 0,000$), e grau de profusão do padrão tomográfico reticular ($p = 0,03$). Também foram considerados significativos, na análise estratificada, os menores VEF₁ ($p = 0,04$) e CPT ($p = 0,002$). Na Tabela 2 encontram-se as análises estatísticas de todas as variáveis relacionadas ao tempo de sobrevida, bem como sua frequência na amostra estudada.

Como já mencionado, os pacientes foram divididos em dois grupos para melhor análise prognóstica.

Dentre as características avaliadas em relação aos dois grupos isolados (grupo A com sobrevida até dois anos e grupo B com sobrevida maior que cinco anos) encontramos os seguintes fatores prognósticos relacionados à sobrevida dos pacientes: tempo de sintomas, dispnéia, capacidade vital forçada, volume expiratório forçado no 1º segundo, capacidade difusiva para o CO, capacidade pulmonar total, PaO_2 , faveolamento e padrão reticular na TCAR.

Na Tabela 3 encontram-se as análises estatísticas de todas as variáveis relacionadas ao tempo de sobrevida, quando estudados comparativamente os dois grupos.

DISCUSSÃO

A presente série seguiu critérios bastante rígidos quanto ao diagnóstico de fibrose pulmonar. Em todos os pacientes foi realizada biópsia e não foram incluídos pacientes com processos fibróticos secundários a fatores exógenos ou a colagenoses. É possível, todavia, que entre casos de padrão usual estivessem alguns pacientes portadores de padrão não específico^(15,16), cujo prognóstico e evo-

lução são melhores. A utilização de corticosteróides como terapia única utilizada, bem como a exclusão de pacientes transplantados, também tornou a análise da sobrevida homogênea quanto à resposta terapêutica.

Em nossa série, pacientes mais idosos apresentaram menor sobrevida, o que já havia sido descrito pela maioria das séries^(2,3,16-18). Isso se deve ao fato de que pacientes mais idosos são acometidos por outras doenças como neoplasias, AVC e doenças cardiocirculatórias. Também os efeitos colaterais da corticoterapia nesses pacientes costumam ser mais intensos e a resposta a ela menor do que em jovens. Quanto ao sexo, não encontramos, assim como em outras séries^(17,19), associação com a sobrevida. Não houve associação entre tabagismo e sobrevida. Embora o fumo seja responsável pela redução da sobrevida na população geral, é possível que nossos pacientes com sintomas respiratórios e tabagistas procurassem atendi-

TABELA 2
Associação entre os fatores prognósticos e o tempo de sobrevida em fibrose pulmonar idiopática

Característica	N	Significância (p)
Sexo	117	0,848
Idade	117	0,03
Tabagismo	117	0,106
Tempo de sintoma	117	0,007
Dispnéia	117	0,018
Hipocratismo digital	117	0,150
Estertores teleinsp.	117	0,566
CVF	117	0,013
VEF ₁	117	0,091
D C O	31	0,015
CPT	26	0,254
PaO_2	106	0,003
$PaCO_2$	106	0,653
Sat O_2	100	0,005
LBA macrófagos	39	0,319
neutrófilos	39	0,270
linfócitos	39	0,667
eosinófilos	39	0,580
Fator reumatóide	42	0,960
FAN	36	0,242
Proteína C reativa	21	0,522
Faveolamento	117	0,000
CPT	117	0,488
ATI	117	0,813
Padrão reticular	24	0,030
Padrão de granularidade	24	0,186

mento médico mais precocemente, e com isso haveria um equilíbrio na evolução entre fumantes e não fumantes. Na amostra estudada, também houve associação entre tempo de sintomas antes do diagnóstico e sobrevida, sendo o mesmo relatado por outros autores^(20,21). Quanto maior o tempo de evolução da doença, maior a proliferação fibroblástica e maior envolvimento pulmonar por fibrose colagênica não responsiva a corticoterapia⁽¹³⁾, o que leva a menor sobrevida.

Pacientes com dispnéia de grau grave apresentaram menor sobrevida em relação àqueles com dispnéia mínima. Watters *et al.*⁽⁷⁾ já haviam encontrado uma associação entre gravidade da dispnéia e intensidade do infiltrado intersticial observado pela radiologia. Consideramos, pois, importante a avaliação da intensidade da dispnéia

na apreciação prognóstica de pacientes portadores de fibrose pulmonar. Não foi verificada associação entre hipocratismo digital e estertores teleinspiratórios e a sobrevida. Resultados semelhantes foram observados em outras séries da literatura^(2,9,20), em que estes fatores, embora bastante característicos de fibrose pulmonar, não foram considerados preditivos do prognóstico da doença.

Não encontramos associação entre sobrevida e provas reumatismais no grupo de pacientes submetidos a estes testes. Alguns autores referem que a presença de complexos imunes seria observada em pacientes mais jovens e com isso com melhor prognóstico⁽²²⁾. A presente série, assim como outras^(2,3), não verificou tal associação.

No presente estudo, encontramos uma boa associação entre as medidas de função pulmonar e a sobrevida para pacientes com FPI. Esta associação foi positiva, embora não intensa, para VEF₁ e CPT, sendo bastante significativa para a CVF, DCO, PaO₂ e SaO₂. Não foi verificada associação entre a PaCO₂ e a sobrevida.

Na série de Stack *et al.*⁽³⁾, com 96 pacientes, quase todos os com CVF menor que 60% do previsto apresentaram sobrevida menor que dois anos. Os resultados encontrados estão de acordo com o relatado na literatura internacional^(7,17,23-28), na qual os volumes pulmonares iniciais em pacientes com FPI são fatores prognósticos significativos em relação à mortalidade nesta doença, pois traduzem o grau de comprometimento fibrótico do parênquima pulmonar e estão relacionados ao estágio da doença no momento do diagnóstico. Quanto à associação entre fluxos pulmonares, especialmente VEF₁, com a sobrevida em FPI, o número de estudos é menor. Sua redução seria devida apenas à redução concomitante da CVF^(1,23,29,30), sendo por isso sua importância na avaliação prognóstica não bem aceita por vários autores^(6,9). Nossa série contou, no entanto, com um número bastante expressivo de pacientes e podemos considerar ter estabelecido uma associação, embora não marcante, entre VEF₁ inicial e sobrevida em FPI.

Já em relação aos valores iniciais da DCO e sua influência na mortali-

TABELA 3
Aspectos prognósticos estratificados em fibrose pulmonar idiopática: correlação com o tempo de sobrevida (pacientes com sobrevida até dois anos x pacientes com sobrevida maior que cinco anos)

Característica	Grupo A	Grupo B	Significância (p)
Pacientes	55	24	
Idade (anos)	59,1 ± 15,2	52,6 ± 14,3	0,346
Sexo Masc.	33 (60%)	14 (58,3%)	
Fem.	22 (40%)	10 (41,7%)	0,889
Tabagismo	27 (49,1%)	8 (33,3%)	0,194
Tempo de sintomas	25,4 meses ± 19,5	16 meses ± 17,3	0,04
Hipocratismo	32 (58,2%)	11 (45,8%)	0,310
Estertores	46 (83,6%)	19 (79,2%)	0,874
Dispnéia grave	25 (45,5%)	1 (4,2%)	0,02
CVF	58,2% ± 22,6	75% ± 19,9	0,002
VEF ₁	64,7% ± 22,9	83,3% ± 22,0	0,001
DCO	35,2% ± 19,4	72,9% ± 21,8	0,001
CPT	72,9% ± 21,8	88,3% ± 15,0	0,002
PaO ₂	63,8mmHg ± 14,4	70,7mmHg ± 13,4	0,04
PaCO ₂	39,6mmHg ± 7,9	38,7mmHg ± 7,0	0,631
SaO ₂	90,7% ± 4,9	93,4% ± 2,5	0,076
Macrófagos	86,8% ± 9,8	78,9% ± 16,4%	0,848
Neutrófilos	6,6% ± 8,8	10,9% ± 9,0	0,854
Linfócitos	5,8% ± 5,4	10,1% ± 13,7	0,854
Eosinófilos	0,7% ± 1,7	0,1% ± 0,3	0,065
Faveolamento	44 (80%)	7 (29,2%)	0,0001
Redução CPT	48 (87,3%)	16 (66,7%)	0,066
ATI	22 (40%)	7 (29,2%)	0,506
Padrão reticular	48,4% ± 23,8	20,3% ± 26,3	0,02
Padrão granular	45% ± 24,5	50% ± 17,3	0,92

* As médias dos valores funcionais estão em percentagem do previsto e dos valores gasométricos estão em mmHg.

** As médias do padrão reticular e granularidade estão expressas em grau de profusão radiológica.

dade, parece haver um consenso na literatura internacional^[25,27] de que sua associação é significativa. Em nossa série, na qual 34 pacientes realizaram a medida da DCO, houve uma significativa associação entre redução da DCO ($r = 0,43$) e mortalidade. Schwartz *et al.*^[6,9] encontraram associação entre redução da DCO e mortalidade e progressão da doença. Em sua série, pacientes com DCO reduzida apresentavam maior dispnéia e menor resposta terapêutica. Em casos nos quais se verifica progressão da doença ou falência terapêutica, é comum a observação de redução da DCO em relação aos valores inicialmente encontrados^[9,17,31-34]. A redução da DCO reflete a perda de volume capilar pulmonar, espessamento da membrana alvéolo-capilar e anormalidades na ventilação-perfusão e estas alterações estão associadas a estágios avançados da doença, com maior comprometimento fibrótico do parênquima e, conseqüentemente, menor resposta terapêutica e sobrevida reduzida.

Quanto à medida dos gases sanguíneos, encontramos associação entre sobrevida e medida da PaO_2 e SaO_2 em repouso e sem oxigênio suplementar. Quanto à PaCO_2 , não foi verificada nenhuma associação com prognóstico. Na literatura, as opiniões sobre a relevância dos valores iniciais gasométricos como fatores prognósticos de mortalidade são controversas. A numerosa série de Turner-Warwick *et al.*^[2] demonstrou que pacientes com PaO_2 altas apresentavam maior sobrevida, assim como outros autores^[35-38]. Outras séries^[11,13,19] não verificaram esta correlação. Esta falta de associação seria verificada por mecanismos de compensação que manteriam, mesmo em casos mais graves, as medidas gasométricas equilibradas, principalmente em relação à PaCO_2 . É reconhecido, no entanto, que a hipoxemia está presente em um número significativo de pacientes no momento do diagnóstico e tende a aumentar com a evolução da doença, sendo responsável, na maioria dos casos, pela incapacidade funcional associada à deterioração clínica dos pacientes^[4,18]. Existe uma ausência de dados nas séries internacionais quanto à medida da SaO_2 em repouso, embora saibamos que a SaO_2 guarda uma relativa correlação com valores de PaO_2 em repouso e por este motivo deva estar associada à evolução da doença.

Vários autores^[1,40-42] têm descrito a correlação entre a celularidade do lavado broncoalveolar e o predomínio histológico em pacientes portadores de FPI, bem como sua utilização como critério prognóstico de evolução da doença. Neste estudo, no entanto, a percentagem de neutrófilos, eosinófilos e linfócitos encontrada em 39 pacientes submetidos a LBA não apresentou associação com a sobrevida. Tal observação também foi feita por outros autores como Schwartz *et al.*^[6] e Wells *et al.*^[42], que não verificaram associação entre a celularidade do LBA e a sobrevida ou a progressão da doença. Outras séries^[40,43-45] en-

contraram, no entanto, associação entre as taxas de neutrófilos, eosinófilos e linfócitos e a progressão e sobrevida da doença. Acreditamos que, no futuro, uma avaliação de um número maior de pacientes e uma padronização da técnica poderão tornar este método de grande auxílio no fornecimento de informações sobre o estágio, evolução e resposta terapêutica em FPI, sendo talvez uma alternativa, em conjunto com outros exames, à realização de biópsia pulmonar, principalmente em casos em que a idade avançada e o comprometimento do estado geral do paciente não permitam tal procedimento.

Das três características radiológicas estudadas na presente série, verificamos que somente a presença e intensidade de faveolamento estiveram associadas à sobrevida, constituindo-se em fator de risco importante para FPI. Quanto mais segmentos pulmonares estavam acometidos por faveolamento, menor a sobrevida de nosso grupo de pacientes. Tal afirmação está alicerçada no fato de que a presença de faveolamento na radiografia de tórax apresenta boa correlação com achados histológicos^[13,39,46,47]. O faveolamento aparece no parênquima pulmonar em estágios avançados da doença, em que o desarranjo das estruturas pulmonares pela progressão da fibrose leva à formação de massa de tecido fibrótico, entremeado por espaços císticos. Outros autores também consideram a presença de faveolamento indicativo de mau prognóstico^[6,7,13,43,48]. Não encontramos associação entre avaliação radiológica da CPT e a sobrevida. Embora tenha sido descrito que esta avaliação tivesse boa correlação com a sua determinação funcional^[13], não foi encontrada associação entre a gravidade da redução da CPT e a progressão da doença. O mesmo também foi verificado na série de Stack *et al.*^[3] e de outros autores^[47,49], porém sem apresentarem dados isolados sobre a medida da CPT. Consideramos que esta falta de associação deva estar relacionada à falta de especificidade deste método em relação à medida da CPT por métodos funcionais. Também não encontramos associação entre a presença de ATI e o prognóstico da doença. Esta característica, por ser pouco estudada em outros centros, não é descrita em outras séries da literatura. Consideramos, no entanto, útil verificar sua existência por tratar-se de característica singular desta doença, de pouca reprodução em outras entidades^[50].

Como já era esperado, observamos uma nítida associação entre a sobrevida e o grau de profusão do padrão reticular na TCAR. Este padrão está associado à presença de predomínio fibrótico muitas vezes em estágio bastante avançado como quando da presença de faveolamento e bronquiectasias de tração. Tal aparência é reconhecida com "pulmão em estágio terminal", o que já descreve a possível evolução destes casos. A associação entre o padrão reticular e a sobrevida apresenta consenso na literatura^[27,31,51-55]. Na série de Wells *et al.*^[46], de 205 pacien-

tes, a mortalidade esteve independentemente associada à extensão da doença na TCAR, principalmente quando o padrão reticular era predominante. Mais recentemente, Gay *et al.*⁽³⁴⁾, em sua série de 38 casos (37 com PIU), verificaram associação significativa entre o padrão reticular e a resposta ao tratamento e sobrevida. Consideramos, pois, que o grau de profusão do padrão reticular encontrado na TCAR consiste em significativo fator de risco associado à mortalidade em pacientes portadores de FPI. Tanto a profusão como o predomínio do padrão reticular devem ser arbitrados em todos os casos com diagnóstico de FPI. Em nossa série não encontramos uma associação entre o padrão de granularidade (vidro despolido) e a sobrevida de nossos pacientes. Ao contrário do observado em algumas séries, a extensão do padrão de granularidade encontrado na TCAR apresentou uma correlação negativa, embora não significativa, com a evolução da doença. Muitos autores⁽⁵²⁻⁵⁶⁾ têm afirmado que a presença de áreas extensas de granularidade está associada a melhor prognóstico por representarem zonas de atividade da doença com componente inflamatório superior ao fibrótico e, conseqüentemente, com melhor resposta terapêutica. Já Hartman *et al.*⁽⁵⁷⁾ verificaram que pacientes com padrão PIU apresentam evolução das áreas de granularidade a despeito do tratamento, ao inverso do observado em padrão PID. Remy-Jardin *et al.*⁽⁵⁶⁾ também observaram que mesmo no padrão tomográfico de gra-

nularidade quando acompanhado de faveolamento ou bronquiolectasias havia uma associação histológica com fibrose. Recentemente, Gay *et al.*⁽³⁴⁾ não encontraram associação entre sobrevida e padrão de granularidade em 37 pacientes com padrão PIU. Consideramos não haver condições suficientes para estabelecer a associação entre o padrão de granularidade e maior sobrevida.

No presente estudo, verificamos uma importante correlação entre a sobrevida de pacientes portadores de FPI em relação a idade, gravidade da dispnéia, tempo de duração de sintomas, CVF, DCO, PaO₂, SaO₂, presença de faveolamento na radiologia convencional e o grau de profusão do padrão reticular na TCAR observado no momento do diagnóstico. Houve pequena correlação entre a sobrevida de pacientes portadores de FPI em relação ao VEF₁ e CPT observados no momento do diagnóstico, não sendo verificada correlação entre a sobrevida e o sexo, tabagismo, hipocratismo digital, estertores teleinspiratórios, citologia do lavado broncoalveolar, provas reumatismais, verificação da CPT a ATI pela radiologia convencional e grau de profusão do padrão de granularidade na TCAR no momento do diagnóstico. A utilização destes critérios de gravidade que apresentaram significância estatística, quando empregados em conjunto, pode determinar uma avaliação prognóstica mais apurada em pacientes portadores de FPI, com implicações terapêuticas e sociais relevantes para o manejo e acompanhamento destes.

REFERÊNCIAS

1. Carrington CB, Gaensler EA, Coulture RE, et al. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Engl J Med* 1978;298:801-809.
2. Turner-Warwick M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: clinical features and their influence on survival. *Thorax* 1980; 35:171-180.
3. Stack BHR, Choo-Kang YFJ, Heard BE. The prognosis of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1972;27:535-542.
4. Turner-Warwick M. Widespread pulmonary fibrosis. In: Fishman AP. *Pulmonary diseases and disorders*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill Book Co, 1988;755-772.
5. Barroso FC. Estudo da fibrose intersticial pulmonar idiopática. São Paulo, Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1994;1-104.
6. Schwartz DA, Halmers RA, Galvin JR, et al. Determinants of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:450-454.
7. Watters LC, King TE, Schwartz MI, et al. A clinical, radiographic, and physiologic scoring system for the longitudinal assessment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:97-103.
8. Wright PH, Heard BE, Steel SJ, Turner-Warwick M. Cryptogenic fibrosing alveolitis: assessment by graded thephine lung biopsy histology compared with clinical radiographic and physiological features. *Br J Dis Chest* 1981;75:61-70.
9. Tukiainen P, Taskinen E, Holsti P, et al. Prognosis of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1983;38:349-355.
10. Wells C, Mannino DM. Pulmonary fibrosis and lung cancer in the United States: analysis of the multiple cause of death. Mortality data, 1979 through 1991. *South Med J* 1996;89:505-510.
11. Erbes R, Schaberg T, Lodenkemper R. Lung function tests in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Are they helpful for predicting outcome? *Chest* 1997;111:71-75.
12. Johnston IDA, Prescott RJ, Chalmers JC, Rudo RM. British Thoracic Society study of cryptogenic fibrosing alveolitis: current presentation and initial management. *Thorax* 1997;52:38-44.
13. Crystal RG, Fulmer JD, Roberts WC, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical, histologic, radiographic, physiologic, scintigraphic, cytologic, and biochemical aspects. *Ann Intern Med* 1976;5:769-788.
14. Sox HC Jr. Probability theory in the use of diagnostic tests. An introduction to critical study of the literature. *Ann Intern Med* 1986;104: 60-66.
15. Katzenstein AA, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1301-1315.
16. Katzenstein AA, Fiorelli. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol* 1994; 18:136-147.
17. Hiwatori N, Shimura S, Sasaki T, et al. Prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis in patients with mucous hypersecretion. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:182-185.
18. Schreiner R, Mortenson RL, King TE JR. Interstitial lung disease in the elderly. In: Mahler D, ed. *Pulmonary disease in the elderly*. Lung biology in health disease. Marcel Dekker, 1992;339-385.

19. Turner-Warwick M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: response to corticosteroid treatment and its effect on survival. *Thorax* 1989;35:593-599.
20. Agusti C, Xaubert A, Agusti AGN, Roca J, Ramirez J, Rodrigues-Roisin R. Clinical and functional assessment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results of a 3-year follow-up. *Eur Respir J* 1994;7:643-650.
21. McCormac FX, King TE, Bucher BL, Nielsen L, Mason RJ. Surfactant protein A predicts survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:751-759.
22. Dreisin RB, Schwarz MI, Theofilopoulos AN, et al. Circulating immune complexes in the idiopathic interstitial pneumonias. *N Engl J Med* 1978;298:353-357.
23. Schwartz DA, Scott Van Fossen D, Davis CS, Helmers RA, Dayton CS, Burmeister LF, Hunninghake GW. Determinants of progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:444-450.
24. Johnson MA, Kwan S, Snell NJC, Nunn AJ, Darbyshire JH. Randomized controlled trial comparing prednisolone alone with cyclophosphamide and low dose prednisolone in combination in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1989;44:280-288.
25. Lynch III JP, Toews GB. Idiopathic pulmonary fibrosis. In: Fischmann AP. *Pulmonary diseases and disorders*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 1998;1069-1084.
26. Jezek V, Fucik J, Michaljanik A, Jezkova L. The prognosis significance of functional tests in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Bull Eur Pathophysiol Respir* 1980;16:711-720.
27. Cherniack RM, Crystal RG, Kalica AR. Current concepts in idiopathic pulmonary fibrosis: a road map for the future. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:680-683.
28. Cherniack RM, Colby TV, King TE, et al. Correlation of structure and function in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1180-1188.
29. Fulmer JD, Roberts WC, Vongal ER, et al. Small airways in idiopathic pulmonary fibrosis: comparison of morphologic and physiologic observations. *J Clin Invest* 1977;60:595-610.
30. Edwards CW, Carlile A. The larger bronchi in cryptogenic fibrosing alveolitis: a morphometric study. *Thorax* 1982;37:828-833.
31. King TE, Cherniack RM, Schwartz MI. Idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease of unknown etiology. In: Murray e Nadel. *Textbook of respiratory medicine*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1995;1827-1849.
32. Agusti C, Xaubert A, Roca J, Agusti AGN, Rodrigues-Roisin R. Interstitial pulmonary fibrosis with and without associated collagen vascular disease: results of a two-year follow-up. *Thorax* 1992;47:1035-1040.
33. Hanson D, Winterbauer RH, Kirtland SH, Wu R. Changes in pulmonary function test results after 1 year of therapy as predictors of survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1995;108:305-310.
34. Gay SE, Kazerooni EA, Towens GB, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. Predicting response to therapy and survival. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1063-1072.
35. Keogh BA, Crystal RG. Pulmonary function testing in interstitial pulmonary disease. What does it tell us? *Chest* 1980;78:856-865.
36. Sasaki H, Shimura S, Takichima T, et al. Pulmonary functions of idiopathic pulmonary fibrosis. In: Takishima T. *Basic and clinical aspects of pulmonary fibrosis*. Boca Raton: CRC Press, 1994;305-315.
37. Hiwatari N, Shimura S, Sasaki T, et al. Prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis in patients with mucous hypersecretion. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:182-185.
38. Padilla RP, Gaxiola M, Salas J, Sansores R, Chapela RC, Carrilo G, Selman M. Capacidad de clínica y laboratorio para predecir el grado de fibrosis y el diagnóstico en enfermedades pulmonares intersticiales difusas. *Rev Invest Clin* 1995;47:95-101.
39. Crystal RG, Gadek JE, Ferrans VJ, Fulmer JD, Line BR, Hunninghake GW. Interstitial lung disease: current concepts of pathogenesis, staging and therapy. *Am J Med* 1981;70:542-568.
40. Turner-Warwick M, Haslam PL. The value of serial bronchoalveolar lavages in assessing the clinical progress of patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:26-34.
41. Bjraker JA, Ryu JH, Edwin MK, et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:199-203.
42. Wells AU, Hansell DM, Haslam PL, et al. Bronchoalveolar lavage cellularity. Lone cryptogenic fibrosing alveolitis compared with the fibrosing alveolitis of systemic sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1474-1482.
43. Schwartz MI. Idiopathic pulmonary fibrosis (Medical Staff Conference). *West J Med* 1988;149:199-203.
44. Rudd RM, Haslam PL, Turner-Warwick M. Cryptogenic fibrosing alveolitis. Relationships of pulmonary physiology and bronchoalveolar lavage to response to treatment and prognosis. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:1-8.
45. Haslam PL, Turton CWG, Heard B, Lukosec A, Collins JV, Salsury AJ, Turner-Warwick M. Bronchoalveolar lavage in pulmonary fibrosis: comparison of cells obtained with lung biopsy and clinical features. *Thorax* 1980;35:9-18.
46. Wells AU, Cullina P, Hansell DM, Du Bois RM, et al. Fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis has a better prognosis than lone cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1583-1590.
47. Gaensler E, Carrington CB, Coutu RE, et al. Radiographic-physiologic-pathologic correlations in interstitial pneumonias. *Prog Respir Res* 1975;8:223-241.
48. Terriff BA, Kwan SY, Chan-Yeung MM, Muller NL. Fibrosing alveolitis: chest radiography and CT as predictors of clinical and functional impairment at follow-up in 26 patients. *Radiology* 1992;184:445-449.
49. Myre M, Allard S, Bernard C, Martin RR. Clinical, functional and pathological correspondence in early stage idiopathic pulmonary fibrosis: evidence for small airway obstruction. *Respiration* 1988;53:174-186.
50. Rubin AS, Moreira JS, Porto NS, et al. Intrathoracic tracheal widening (ITW): a new radiological finding in pulmonary idiopathic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:A64.
51. Akira M, Hamada H, Sakatani M, Kobaiashi C, Nishioka M, Yamamoto S. CT findings during phase of accelerated deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Roentgenol* 1997;168:79-83.
52. Reynolds HY. Diagnostic and management strategies for diffuse interstitial lung disease. *Chest* 1998;113:192-202.
53. Du Bois RM. Diffuse lung disease: an approach to management. *Br Med J* 1994;309:175-170.
54. Muller NL, Staples CA, Miller RR, et al. Disease activity in idiopathic pulmonary fibrosis: CT and pathologic correlation. *Radiology* 1987;165:731-734.
55. Lee JSL, Im JG, Ahn JMA, et al. Fibrosing alveolitis: prognostic implication of ground-glass attenuation at high-resolution CT. *Radiology* 1992;184:451-454.
56. Remy-Jardin M, Giraud F, Remy J, et al. Importance of ground-glass attenuation in chronic diffuse infiltrative lung disease: pathologic-CT correlation. *Radiology* 1993;189:693-698.
57. Hartman TE, Primack SL, Kang EY, et al. Disease progression in usual interstitial pneumonia compared with descamative interstitial pneumonia. Assessment with serial CT. *Chest* 1996;110:378-382.