

ARTIGO ORIGINAL

Fibrose pulmonar idiopática: apresentação clínica, evolução e fatores de prognóstico basais numa coorte portuguesa

F. Soares Pires^{a,*}, P. Caetano Mota^a, N. Melo^a, D. Costa^{b,c}, J.M. Jesus^d, R. Cunha^d, S. Guimarães^e, C. Souto-Moura^{e,f} e A. Morais^{a,f}

^a Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal

^b Departamento de Epidemiologia Clínica, Medicina Preditiva e Saúde Pública da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

^c Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto, Porto, Portugal

^d Serviço de Radiologia, Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal

^e Serviço de Anatomia Patológica, Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal

^f Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Recebido a 19 de setembro de 2011; aceite a 2 de maio de 2012

Disponível na Internet a 20 de julho de 2012

PALAVRAS-CHAVE

Fibrose pulmonar idiopática;
Sobrevivência;
Prognóstico

Resumo

Introdução: A Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) é a patologia mais comum no subgrupo das pneumonias intersticiais idiopáticas. Apesar de uma grande variabilidade no tipo de evolução clínica, está inexoravelmente associada a um mau prognóstico.

Material e métodos: Foram identificados doentes com FPI, observados na consulta de doenças pulmonares difusas do Centro Hospitalar de São João, Porto, e revistos os seus parâmetros clínicos, funcionais, radiológicos e do lavado broncoalveolar (LBA). A evolução clínica e sobrevivência foram avaliadas, tendo sido igualmente identificados fatores prognósticos.

Resultados: Foram incluídos 81 doentes com uma média de idade de 63,8 anos. Na altura do diagnóstico, as principais alterações funcionais identificadas foram a restrição, redução da difusão pulmonar e da capacidade de exercício. A maioria dos doentes (72.3%) apresentou uma evolução clínica lentamente progressiva. Em 10 doentes (13.2%), foi observada uma evolução rapidamente progressiva e 11 (14.5%) apresentaram exacerbação aguda. Verificou-se uma associação entre a evolução rapidamente progressiva e uma maior gravidade funcional ao diagnóstico, nomeadamente na Capacidade Vital Forçada (CVF) e Capacidade Pulmonar Total (CPT). A sobrevida mediana foi de 36 meses. Verificou-se uma diferença estatisticamente significativa na sobrevida entre os diferentes grupos de evolução clínica: 41 meses para os doentes com evolução lentamente progressiva e 9 meses para os doentes com evolução rapidamente progressiva. Valores inferiores de CVF, CPT, distância na Prova da Marcha de 6 Minutos (PM6 M) e PaO₂ em repouso, bem como o maior grau de neutrofilia no LBA estiveram associados a uma sobrevivência inferior em análise univariada.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: filipasp@gmail.com (F. Soares Pires).

KEYWORDS

Idiopathic Pulmonary
Fibrosis;
Survival;
Prognosis

Conclusão: A análise deste grupo de doentes com FPI confirma a existência de 2 fenótipos claramente distintos, o de evolução lenta e o de evolução rapidamente progressiva. Estes fenótipos têm uma diferente apresentação clínica e uma história natural da doença claramente distinta, sugerindo a presença de diferentes mecanismos fisiopatológicos, os quais poderão implicar diferentes abordagens terapêuticas.

© 2011 Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Idiopathic pulmonary fibrosis - clinical presentation, outcome and baseline prognostic factors in a Portuguese cohort

Abstract

Introduction: Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is the most common disease in the subgroup of idiopathic interstitial pneumonias. It is inevitably associated to a bad prognosis, although assuming a highly variable clinical course.

Methods: Patients with IPF, observed at Interstitial Lung Diseases outpatient clinic of Centro Hospitalar de São João – Porto, Portugal, were identified and clinical, functional, radiological and bronchoalveolar lavage (BAL) parameters were reviewed. Their clinical course and survival were analyzed in order to identify prognostic factors.

Results: Eighty-one patients were included, with a mean age at diagnosis of 63.8 years old. At diagnosis, the main functional abnormalities were restrictive physiology, reduced lung diffusion and exercise capacity impairment. Clinical course was mainly slowly progressive (72.3%). Ten patients (13.2%) had a rapid progression and 11 (14.5%) patients had an acute exacerbation during the course of the disease. IPF's rapid progression was associated to a higher functional impairment at diagnosis, namely in what is related with Forced Vital Capacity (FVC) and Total Lung Capacity (TLC). Median survival was 36 months. A significant difference in survival was observed among different types of clinical course – 41 months for slow progressors and 9 months for rapid progressors. Lower levels of FVC, TLC, 6th minute walk test distance and rest PaO₂, and higher BAL neutrophil count were associated with poorer survival in univariate analysis.

Conclusion: The analysis of this group of IPF patients confirms two clearly different phenotypes, slow and rapid progressors. Those phenotypes seem to have different presentations and a remarkably different natural history. These results could mean different physiopathologic pathways, which could implicate different therapeutic approaches.

© 2011 Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

A Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) é a patologia mais comum no subgrupo das pneumonias intersticiais idiopáticas (PII)^{1,2}. É uma doença associada ao envelhecimento, com apresentação geralmente nas sexta e sétima décadas de vida, e é mais frequente no sexo masculino³⁻⁵. Quer a sua etiologia, quer os mecanismos da doença, são ainda largamente desconhecidos³.

O padrão histológico típico da FPI é a pneumonia intersticial usual (UIP)⁶. Na ausência de biopsia, a FPI pode ser diagnosticada com base nos critérios ATS/ERS – grupo de critérios clínicos, radiológicos e fisiológicos, internacionalmente aceites e validados, nos quais os aspetos típicos na tomografia computadorizada torácica de alta resolução (TCAR) têm um papel proeminente^{3,7}.

A história natural da doença é altamente variável, ocorrendo geralmente uma deterioração fisiológica lenta e progressiva. Contudo, nalguns doentes observa-se um declínio rápido da função pulmonar e o óbito ocorre 6 a 12 meses após o diagnóstico⁸⁻¹⁰. Noutros doentes ainda,

observa-se uma exacerbação aguda durante a evolução da doença – agravamento respiratório súbito, com hipoxemia e aparecimento de novos infiltrados radiológicos, sem causa identificável^{11,12}.

Apesar dos diferentes tipos de evolução clínica, a FPI está inevitavelmente associada a um mau prognóstico, com uma sobrevivência mediana de 2-3 anos^{8,13}. Não existe ainda uma terapêutica farmacológica de eficácia comprovada³. Estão já descritos alguns fatores prognósticos, o que tem implicações terapêuticas, nomeadamente no que respeita ao tempo de referência para transplante pulmonar, a única terapêutica até ao presente associada a um benefício na sobrevivência^{14,15}. Recentemente, a pirfenidona, um fármaco com propriedades antifibróticas e anti-inflamatórias, foi aprovado pela EMEA (*European Medicines Agency*) no tratamento da FPI.

O objetivo deste estudo foi a descrição da apresentação clínica e da evolução dos doentes com FPI observados na consulta de doenças pulmonares difusas (DPD), e a análise de fatores relacionados com a sobrevivência e o tipo de evolução.

Métodos

Foram avaliados os doentes com FPI, observados na consulta de DPD do Hospital de São João, um centro de referência terciário no Porto, Portugal. Em 56 doentes (69,1%), o diagnóstico foi baseado nos critérios ATS/ERS (de acordo com o consenso de 2002)². Sempre que existiam dúvidas no diagnóstico, ou por alterações atípicas na TCAR, ou por outras características atípicas, os doentes eram referenciados para realização de biópsia pulmonar cirúrgica, que foi efetuada em 25 doentes (30,9%). Aqueles cujo padrão radiológico ou histológico de UIP pudesse ser explicado por outras patologias (nomeadamente doenças do tecido conjuntivo, pneumonite de hipersensibilidade, toxicidade pulmonar a fármacos ou outras DPD cujo estadió final é fibrose pulmonar) foram excluídos.

Os registos clínicos foram analisados retrospectivamente. Os doentes foram caracterizados à data do diagnóstico, do ponto de vista clínico, fisiológico e imagiológico.

Os parâmetros fisiológicos em repouso e no exercício (espirometria, capacidade pulmonar total – CPT, difusão pulmonar do monóxido de carbono – DLCO, prova da marcha dos 6 minutos – PM6M e prova de exercício cardiopulmonar) foram avaliados de acordo com as recomendações da *European Respiratory Society* (ERS) e *American Thoracic Society* (ATS)¹⁶⁻²⁰, sendo os resultados expressos como percentagens dos valores normais previstos. Foram excluídos os parâmetros fisiológicos obtidos após qualquer medicação que pudesse eventualmente modificar o curso natural da doença.

Em alguns doentes não foi possível a avaliação da capacidade de exercício devido a um elevado grau de incapacidade ao esforço.

Todos os doentes realizaram TCAR na altura do diagnóstico. Contudo, tratando-se de um estudo retrospectivo, alguns doentes não tinham imagens de TCAR disponíveis para análise. Para a caracterização imagiológica, as imagens da TCAR foram avaliadas por 2 radiologistas, que classificaram a extensão da doença através de um *score* fibrótico²¹, o mesmo utilizado na validação do *Composite Physiologic Index*.

O lavado broncoalveolar (LBA) foi efetuado em regime de ambulatório, sendo de referir que, na altura da realização deste, não havia sinais ou sintomas de infeção respiratória ou de exacerbação da doença. Quer a realização do LBA, quer o seu processamento, obedeceram às recomendações do grupo de trabalho de LBA da ERS²². A contagem celular total e diferencial foi classificada de acordo com os valores propostos por este grupo de trabalho (linfocitose > 15%, neutrofilia > 3%, eosinofilia > 0,5%)²².

A biópsia pulmonar aberta foi realizada sob anestesia geral, sendo a abordagem mais comumente utilizada a toracotomia ântero-lateral através de uma incisão submármia de 4-10 cm, incisão esta que permite o acesso a diferentes segmentos e lobos pulmonares, de forma a obter múltiplas amostras de biópsia. O local de realização da biópsia foi escolhido com base na TCAR. As amostras de biópsia foram posteriormente observadas e avaliadas de forma independente por 2 anátomo-patologistas.

Para averiguar a existência de hipertensão pulmonar, todos os doentes realizaram ecocardiograma. Apenas os

doentes referenciados para transplante pulmonar foram submetidos a cateterização cardíaca direita.

A evolução clínica foi classificada em evolução lenta, evolução rápida e exacerbação aguda (EA-FPI). A evolução rápida foi diferenciada da evolução lenta por uma menor duração de sintomas prévios ao diagnóstico (<6 meses) e uma deterioração clínica rapidamente progressiva¹⁰. A EA-FPI foi definida como um agravamento súbito dos sintomas respiratórios com hipoxemia e aparecimento de infiltrados pulmonares *de novo*, sem etiologia identificável¹¹.

Nos doentes incluídos neste estudo, a FPI foi diagnosticada entre 2000 e 2010. Foi feito o seguimento da evolução da doença até à data de óbito ou de transplante pulmonar.

Análise estatística

A normalidade da distribuição de todas as variáveis contínuas foi testada através do teste de Kolmogorov-Smirnov. Quanto aos fatores estudados, foram analisadas as suas percentagens e medianas das covariadas e as diferenças entre os doentes com evoluções lenta e rápida foram averiguadas através dos testes U Mann-Whitney, Qui Quadrado ou Teste Exato de Fisher, conforme apropriado.

A sobrevivência mediana dos doentes foi estimada através das curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier, sendo estes censurados à data de óbito ou de transplante pulmonar. Para aumento do poder estatístico do estudo, o seguimento dos doentes foi suspenso aos 48 meses. Para avaliar os fatores prognósticos, os *Hazard Ratios* (e seus respetivos intervalos de confiança a 95%) foram analisados usando os modelos de regressão univariados de Cox.

Todas as análises estatísticas foram efetuadas com recurso ao SPSS® software v. 18, para um nível de significância estatística de 0,05.

Resultados

Caracterização dos doentes à data do diagnóstico

Foram incluídos 81 doentes, 56 (69,1%) do sexo masculino e 25 (30,9%) do sexo feminino. A média de idade ao diagnóstico foi de 63,8±10,2 anos. Dois doentes (2,5%) apresentaram FPI familiar. Foi identificada história tabágica em 51,9% (27,5% fumadores e 72,5% ex-fumadores), com uma carga tabágica média de 37,5 unidades maço/ano (UMA). O principal sintoma à apresentação foi a dispneia (96,3%), seguido de tosse (7,9%). O tempo mediano entre o início dos sintomas e a data do diagnóstico foi de 12 meses.

As principais alterações funcionais encontradas foram uma alteração ventilatória restritiva e a redução da DLCO, bem como a redução da capacidade de exercício (tabela 1). A PM6M foi considerada para análise em 40 doentes, com uma média (DP – desvio-padrão) de distância percorrida de 369,6 (149,4) metros e uma média (DP) de saturação mínima de oxigénio de 81,5 (8,1) %. A prova de exercício cardiopulmonar foi considerada para análise em apenas 15 doentes, com uma média (DP) de pico de consumo de oxigénio de 66,6 (18,4) %.

O *score* fibrótico na TCAR foi medido em 42 doentes, com uma média (DP) de 10,8 (2,3).

Tabela 1 Avaliação fisiológica dos doentes com FPI no momento do diagnóstico

Avaliação fisiológica ao diagnóstico	Média	DP
CVF (n=71)	74,8	± 20,2
VEMS (n=71)	80,8	± 19,3
VEMS/CVF (n=69)	85,6	± 7,8
CPT (n=65)	70,8	± 15,7
DLCO (n=57)	45,8	± 16,4
PaO ₂ (n=62)	71,3	± 14,5
PaCO ₂ (n=56)	40,1	± 4,8

DP: desvio-padrão; PaCO₂: pressão arterial de dióxido de carbono; PaO₂: pressão arterial de oxigénio; VEMS: volume expirado máximo no 1.º segundo.

A prevalência de enfisema foi de 26,4% (14/53 TCAR disponíveis para avaliação). Nos doentes com enfisema, verificou-se uma idade inferior – 61,8 vs. 69,9 anos ($p=0,042$), uma maior carga tabágica – 28,3 vs. 10,7 UMA ($p=0,035$), uma menor relação VEMS/CVF – 79 vs. 86,9% ($p=0,001$) e um maior compromisso na capacidade de difusão – 36,8 vs. 49,9% ($p=0,016$).

Na abordagem diagnóstica, foi realizado LBA em 56 doentes, identificando-se neutrofilia (média=10,8, DP=2,3) em 52 (92,9%) doentes, eosinofilia (média=5,1, DP=5,0) em 48 (85,7%) doentes e uma linfocitose ligeira em 14 (25%) doentes (média=12, DP=7,8).

Evolução clínica

No que respeita à abordagem terapêutica, foram seguidas as normas ATS/ERS à data – na ausência de contraindicações, tendo esta consistido em doses baixas de corticosteroides (86,4%) e fármacos imunossupressores (65,4%), preferencialmente azatioprina ou ciclofosfamida. Após a publicação do ensaio clínico IFIGENIA²³ em 2005, foi adicionado a este regime terapêutico a N-Acetilcisteína (1800 mg/dia) – 51,9%. Até à data de realização deste estudo, a Pirfenidona não estava ainda disponível em Portugal. À data de diagnóstico dos doentes, este fármaco não estava ainda aprovado pela EMEA nem havia centros portugueses a participar nos seus ensaios clínicos.

Após o estabelecimento de um protocolo, em 2007, com o Hospital Juan Canalejo (A Coruña) e com o Hospital de Santa Marta (Lisboa), os doentes com idade inferior a 65 anos foram considerados para a realização de transplante pulmonar. Uma vez que esta série inclui apenas doentes diagnosticados a partir de 2000, há ainda uma percentagem baixa de doentes transplantados. Nove doentes (7,4%) foram referenciados para a realização de transplante pulmonar, tendo sido realizado o transplante unipulmonar em 6 doentes (2 foram excluídos por infeção por *Aspergillus fumigatus*). O outro doente encontra-se em lista de espera.

A evolução clínica (n=76) foi, na maioria dos casos, lentamente progressiva (72,3%). Em 10 doentes (13,2%), a FPI teve uma progressão rápida e 11 (14,5%) doentes apresentaram uma EA-FPI durante a evolução da doença.

Tabela 2 Fatores na altura do diagnóstico e sua associação com a evolução clínica (progressão lenta versus rápida)

	N.º (%) ou média ± DP		
	Doentes com progressão lenta (n=55)	Doentes com progressão rápida (n=10)	p
Idade	69,2 ± 9,8	69,4 ± 11,2	0,954
Sexo			
♂	37 (67,3%)	8 (80%)	0,346
♀	18 (32,7%)	2 (20%)	
História tabágica			
Não	21 (40,4%)	8 (88,9%)	0,020
Sim	31 (59,6%)	1 (11,1%)	
CVF	76,2 ± 21,0	57,5 ± 10,9	0,003
CPT	72,2 ± 16,1	59,8 ± 10,7	0,032
DLCO	44,6 ± 14,7	38,1 ± 12,5	0,204
PaO₂	73,6 ± 16,6	63,3 ± 11,4	0,055
Distância PM6M (m)	377,2 ± 131,2	265,2 ± 226,4	0,318
SatO₂ mínima PM6M (%)	81,7 ± 7,9	77,3 ± 8,6	0,242
Score fibrótico (TCAR)	11,2 ± 2,3	11,0 ± 2,2	0,192
HTP			
Não	36 (87,8%)	5 (62,5%)	0,110
Sim	5 (12,2%)	3 (37,5%)	
% Linf	11,5 ± 7,5	12,9 ± 5,2	0,241
% Neut	10,5 ± 9,8	12,6 ± 8,2	0,272
% Eos	5,9 ± 5,3	4,2 ± 5,3	0,154

HTP: hipertensão pulmonar; SatO₂: saturação de oxigénio; % Eos: percentagem de eosinófilos na contagem diferencial do LBA; % Linf: percentagem de linfócitos na contagem diferencial do LBA; % Neut: percentagem de neutrófilos na contagem diferencial do LBA.

Tabela 3 Fatores prognósticos na sobrevivência dos doentes com FPI

	HR (CI 95%)	p
<i>Idade</i>	1,01 (0,98-1,04)	0,505
<i>Sexo</i>		
Masculino	Ref	
Feminino	0,78 (0,40-1,51)	0,451
<i>História tabágica</i>		
Não	Ref	
Sim	0,60 (0,33-1,09)	0,092
<i>CVF</i>	0,96 (0,94-0,98)	0,000
<i>CPT</i>	0,96 (0,94-0,98)	0,001
<i>DLCO</i>	0,98 (0,96-1,01)	0,187
DLCO <40	1,97 (0,96-4,01)	0,063
DLCO ≥40	Ref	
<i>PaO₂</i>	0,97 (0,94-0,99)	0,008
<i>PM6M</i>		
Metros	1,00 (0,99-1,00)	0,014
<i>PM6M</i>		
SatO ₂ mín	1,00 (0,95-1,05)	0,894
SatO ₂ mín ≤88	1,63 (0,38-6,98)	0,512
SatO ₂ mín >88	Ref	
<i>VO₂</i>	0,97 (0,91-1,03)	0,244
<i>Score fibrótico (TCAR)</i>	1,08 (0,90-1,29)	0,407
<i>HTP</i>		
Não	Ref	
Sim	1,10 (0,39-3,15)	0,854
<i>% Linf</i>	1,00 (0,95-1,05)	0,999
<i>% Neut</i>	1,03 (1,00-1,06)	0,039
<i>% Eos</i>	0,97 (0,90-1,05)	0,398

VO₂: consumo de oxigénio na prova de exercício cardiopulmonar.
HR: Hazard ratio

A progressão rápida da FPI (tabela 2) esteve associada à maior gravidade funcional ao diagnóstico, nomeadamente no que respeita à CVF (p=0,003) e à CPT (p=0,032). A história tabágica esteve associada a uma evolução lentamente progressiva (p=0,020).

A morte da maioria dos doentes com FPI (69,6%) esteve relacionada diretamente com a doença – insuficiência respiratória, enquanto 13 doentes (23,2%) morreram por causas não relacionadas com a doença. Quatro doentes (7,1%) morreram por complicações pós-transplante pulmonar.

Ocorreu uma EA-FPI em 11 doentes. Entre estes, 6 (54,5%) morreram no decurso deste episódio e 2 foram submetidos a transplante pulmonar, falecendo por complicações pós-transplante.

Sobrevivência

A sobrevivência mediana foi de 36 meses (fig. 1). À data de avaliação, 25 doentes permaneciam vivos.

Os fatores associados à redução da sobrevivência, em análise univariada (tabela 3), foram valores inferiores de CVF (p=0,000), CPT (p=0,001), distância da PM6 M (p=0,014)

e PaO₂ (Pressão arterial de Oxigénio) em repouso (p=0,008), bem como o aumento da contagem de neutrófilos no LBA (p=0,039).

Não foi possível estabelecer pontos de corte para cada um dos fatores prognósticos encontrados, devido ao baixo poder estatístico associado à pequena dimensão da amostra.

Foram testados os pontos de corte dos fatores prognósticos basais descritos no último documento de consenso³ (DLCO <40% do valor previsto; dessaturação ≤88% durante a PM6M; presença de hipertensão pulmonar) – verificando-se que, apesar de seguirem a tendência esperada, não foram encontradas associações estatisticamente significativas.

Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa na sobrevivência entre os doentes com FPI com ou sem enfisema.

A sobrevivência mediana foi de 41 meses nos doentes com evolução lenta e de 9 meses nos de evolução rápida (fig. 1).

Entre os doentes com evolução lentamente progressiva, valores inferiores de CVF (p=0,001), CPT (p=0,012) e distância na PM6M (p=0,026) estiveram associados à redução da sobrevivência.

Não foram encontrados fatores prognósticos nos doentes de evolução rápida (baixo poder estatístico pela reduzida dimensão da amostra).

Discussão

A avaliação desta coorte de doentes com FPI provenientes da região norte de Portugal mostrou as características habituais associadas a esta patologia, nomeadamente no que concerne aos seus parâmetros clínicos, funcionais e radiológicos, bem como ao seu prognóstico. Nesta série, apesar da associação entre alguns fatores prognósticos à data do diagnóstico e a sobrevivência global, o principal enfoque está no tipo de evolução clínica, mais precisamente na distinção entre os doentes de evolução lenta e de evolução rápida, dado o seu prognóstico e sobrevivência serem totalmente distintos.

A idade média ao diagnóstico é consistente com o que está descrito na literatura^{3,24}, tal como a maior prevalência no sexo masculino. A FPI familiar pode estar subvalorizada pelo facto de alguns doentes referirem morte de familiares por doença respiratória não especificada. O tabaco está fortemente associado à FPI, nomeadamente naqueles com maior carga tabágica (>20 UMA)^{25,26}. Neste estudo, a proporção de fumadores e ex-fumadores foi inferior ao esperado, embora resultados semelhantes estejam descritos noutras séries^{27,28}. Contudo, nos 15 doentes diagnosticados em idade inferior a 60 anos, 80% apresentava hábitos tabágicos presentes ou prévios, podendo assim especular-se que, excluindo a idade, a história tabágica pode ter sido um fator de risco para a FPI nesta amostra. O tempo mediano entre a data de início dos sintomas e o diagnóstico foi de 12 meses. Kim et al.¹ descreveram um período sintomático de 6 meses a 2 anos a preceder o diagnóstico de FPI. De facto, não só os doentes tendem a atribuir inicialmente a dispneia ao envelhecimento, mas também os médicos de Cuidados de Saúde Primários tendem a focar a sua investigação etiológica em patologias mais prevalentes, tais como a patologia cardíaca e outras patologias pulmonares como a DPOC. Contudo, nesta coorte está representado um número crescente

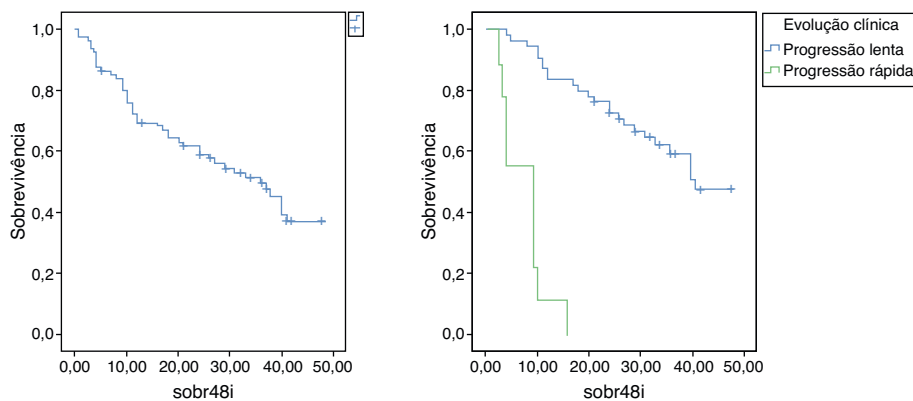


Figura 1 Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier para todos os doentes com FPI incluídos (esquerda) e para os doentes com progressão lenta e rápida (direita) – meses.

de doentes referenciados através dos Cuidados de Saúde Primários, o que poderá estar relacionado com uma maior generalização no pedido de TC torácicas.

Foi descrita recentemente uma nova síndrome, a fibrose pulmonar combinada com enfisema (CPFE), que resulta da associação entre FPI e enfisema^{29,30}. A percentagem da CPFE está de acordo com outras publicações³⁰. Neste estudo, foram observadas algumas características particulares desta síndrome, nomeadamente uma maior associação aos hábitos tabágicos, níveis inferiores de VEMS/CVF e um maior compromisso na capacidade de difusão. Alguns autores descrevem ainda um impacto negativo no prognóstico³⁰, o qual está fortemente associado à ocorrência de hipertensão pulmonar³⁰. Neste estudo, entre os doentes com CPFE e os restantes doentes com FPI, não foi encontrada uma diferença significativa na sobrevivência nem na ocorrência de hipertensão pulmonar ao diagnóstico.

Foi verificada linfocitose em 14 doentes (25%). Estes apresentaram uma linfocitose ligeira (média de 22,8%), não tendo sido verificada qualquer exposição a agentes suspeitos. É de salientar que 50% destes doentes realizaram biópsia pulmonar para excluir outros diagnósticos diferenciais, para além de não terem sido detetadas alterações clínicas, analíticas ou imagiológicas que sugerissem outras patologias associadas a UIP durante a sua evolução. Não foram igualmente encontradas diferenças na sobrevivência entre os doentes com ou sem linfocitose no LBA.

Não é possível ainda prever a evolução clínica na FPI. Nesta amostra, 13,2% dos doentes apresentou um declínio acelerado, já descrito na literatura¹⁰. Contudo, não estão ainda bem estabelecidos os critérios de classificação dos diferentes tipos de progressão. A definição para a evolução rapidamente progressiva baseia-se num tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico inferior a 6 meses, associado a um declínio clínico e funcional acelerado^{1,10}. É notável a diferença na sobrevivência entre os doentes com evolução lenta e rápida (41 e 9 meses, respetivamente). Apesar de não estar ainda bem esclarecido, estes grupos poderão representar diferentes fenótipos na FPI. Em análise univariada, valores inferiores de CVF e CPT estiveram associados a uma evolução rapidamente progressiva. Os doentes não fumadores estiveram também associados a uma progressão rápida. Este facto foi já descrito noutros estudos, alguns mostrando

mesmo uma melhor sobrevivência em fumadores³¹, não existindo para tal uma explicação clara. Alguns dados sugerem que a inalação de tabaco inibe a proliferação dos fibroblastos no pulmão, bem como a quimiotaxia, podendo assim, de alguma forma, comprometer o mecanismo de reparação patológico que se verifica após a lesão do epitélio alveolar³². Um estudo recente contradiz este facto, mostrando um melhor prognóstico nos não fumadores, e assumindo que o melhor prognóstico previamente descrito nos fumadores se deve ao facto de estes apresentarem uma doença menos grave na altura do diagnóstico, dado estarem mais alertados para eventuais sintomas respiratórios (*healthy smoker lead-time effect*)³³.

A EA-FPI é um dos eventos mais enigmáticos e temíveis neste contexto. Os resultados deste estudo estão de acordo com a literatura publicada, quer no que respeita à incidência, quer na mortalidade. De facto, de acordo com 2 dos estudos de maior relevância^{34,35}, a incidência da EA-FPI é de 10-15% dos doentes com FPI, e apresenta uma mortalidade elevada, entre os 50 e os 100%^{12,36-38}. Excluindo os doentes submetidos a transplante pulmonar, a mortalidade intra-hospitalar da EA-FPI neste estudo foi de 66,7%. Têm sido procurados fatores preditores da ocorrência de EA-FPI, sem sucesso³⁸. De facto, a ocorrência de EA-FPI não parece estar relacionada com a gravidade das alterações funcionais³⁸. Neste estudo, nenhum dos fatores estudados conseguiu prever a sua ocorrência.

A sobrevivência mediana da amostra estudada está em linha com os outros estudos publicados^{39,40}. Os preditores de mortalidade na FPI têm sido divididos em preditores basais (na altura do diagnóstico) e dinâmicos⁴¹. De facto, o prognóstico da FPI deve integrar parâmetros, quer basais, quer longitudinais. Neste estudo, foram apenas avaliados os preditores basais. Em análise univariada, os fatores associados à redução da sobrevivência nesta coorte estiveram relacionados com uma maior gravidade funcional (CVF, CPT), pior oxigenação (PaO₂), redução da tolerância ao exercício (distância na PM6M) e maior contagem de neutrófilos no LBA.

Pela revisão da literatura, é notória a grande variabilidade de fatores prognósticos. Vários fatores contribuem para isso, nomeadamente a análise de séries com um pequeno número de doentes ou a inclusão de doentes com comorbilidades que poderão atuar como

fatores confundidores. Por outro lado, a maioria dos estudos tem diferentes abordagens diagnósticas e terapêuticas no que respeita aos doentes incluídos não devendo este facto afetar o rigor dos resultados, dada a ausência de terapêutica farmacológica de eficácia comprovada. Esta coorte foi dividida de acordo com os fenótipos dos doentes, uma vez que os fatores prognósticos devem ser adaptados a cada um dos 3 tipos de evolução clínica descritos, dada a sua discrepância. Os fatores prognósticos encontrados, mais precisamente valores inferiores de CVF, CPT e distância na PM6M, permaneceram como fatores prognósticos estatisticamente significativos no grupo de doentes com evolução lentamente progressiva. O facto de não haver fatores prognósticos identificados no grupo de progressão rápida pode ser explicado pelo pequeno número de doentes, insuficiente para um resultado com significado estatístico.

Vários estudos têm descrito o valor prognóstico do estudo funcional respiratório basal, indicando que uma maior gravidade funcional está significativamente associada à redução da sobrevivência. Os fatores habitualmente descritos são a CVF^{27,42-44} e a CPT^{42,44}, com maior evidência no que respeita ao primeiro. A associação da DLCO à redução da sobrevivência é um dado consistente na literatura⁴²⁻⁴⁵. De facto, a menor capacidade de difusão reflete uma maior extensão da fibrose e, desta forma, a maior gravidade da doença. Contudo, neste estudo, não apresentou impacto no prognóstico. Alguns estudos referem a PaO₂ basal em repouso como um preditor de mortalidade^{8,27,43,46}, embora existam também alguns resultados contraditórios^{44,47}. Níveis mais graves de hipoxemia ocorrem em estadios mais avançados da doença, não estando ainda bem estabelecido se este pode ou não ser considerado um fator prognóstico. Vários estudos descreveram ainda o impacto prognóstico dos parâmetros da PM6M na sobrevivência⁴⁸⁻⁵¹, quer no que respeita à distância percorrida, quer à dessaturação. Contudo, estes resultados estão provavelmente subestimados pela falta de standardização e reprodutibilidade deste teste.

A neutrofilia no LBA tem sido associada à gravidade da doença, tal como ocorre noutras DPD como a sarcoidose⁵². Existe ainda evidência de que um maior grau de neutrofilia pode estar associado à redução da sobrevivência⁵³. Embora ela esteja constantemente descrita como um fator prognóstico em análise univariada, vários estudos publicados não confirmam esta associação em análise multivariada^{54,55}.

No contexto da FPI, a hipertensão pulmonar tem uma patogenia multifatorial, sendo, em alguns estudos, geralmente longitudinal, apontada como um preditor de mortalidade^{56,57}. Nesta amostra, a presença de hipertensão pulmonar ao diagnóstico não teve valor prognóstico.

Foram propostos alguns coeficientes^{21,58} de forma a combinar diferentes parâmetros. Por exemplo, o *Composite Physiologic Index*, que inclui a CVF, VEMS, DLCO e a extensão da fibrose na TCAR, tem-se mostrado eficaz em vários estudos^{21,59}. O uso destes coeficientes poderá prever com maior rigor o prognóstico e constituir uma medida mais precisa da progressão da doença.

Em conclusão, a FPI está inevitavelmente associada a um mau prognóstico. Diferentes fenótipos parecem estar a emergir, como se pode concluir das substanciais diferenças na evolução clínica. Na altura do estabelecimento do diagnóstico, uma previsão mais exata do prognóstico e evolução da doença poderia melhorar a abordagem dos doentes,

particularmente no momento de referência para o transplante pulmonar, a única terapêutica com benefício comprovado na sobrevivência.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Agradecimentos

Agradecimento especial à Dra. Carla Damas, responsável pela consulta de Transplante Pulmonar do Hospital de São João, pela estreita cooperação na referência dos doentes com FPI para transplante, quando indicado.

Bibliografia

1. Kim DS, Collard HR, King Jr TE. Classification and natural history of idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3:285-92.
2. American Thoracic Society, European Respiratory Society, American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:277-304.
3. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:788-824.
4. Fernández Pérez ER, Daniels CE, Schroeder DR, St Sauver J, Hartman TE, Bartholmai BJ, et al. Incidence, prevalence and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2010;137:129-37.
5. Frankel SK, Schwarz MI. Update in idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2009;15:463-9.
6. Visscher DW, Myers JL. Histologic spectrum of idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3:322-9.
7. Wells AU, Hirani N. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax.* 2008;63 Suppl V:v1-58.
8. Turner-Warwick M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: clinical features and their influence on survival. *Thorax.* 1980;35:171-80.
9. Schwartz DA, Helmers RA, Galvin JR, Van Fossen DS, Frees KL, Dayton CS, et al. Determinants of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149 2 Pt 1:450-4.
10. Selman M, Carrillo G, Estrada A, Mejia M, Becerril C, Cisneros J, et al. Accelerated variant of idiopathic pulmonary fibrosis: clinical behavior and gene expression pattern. *PLoS ONE.* 2007;2:e482.
11. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, Brown KK, Kaner RJ, King Jr TE, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:636-43.
12. Song JW, Hong SB, Lim CM, Koh Y, Kim DS. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J.* 2011;37:356-63.
13. Collard HR, King Jr TE, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KK. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:538-42.
14. Nathan SD. Lung transplantation: disease-specific considerations for referral. *Chest.* 2005;127:1006-16.
15. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, Boucek MM, Keck BM, Hertz MI. Registry of the International Society for Heart and Lung

- Transplantation: twenty-third official adult lung and heart-lung transplantation report – 2006. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25:880–92.
16. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26:319–38.
 17. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. 2005;26:511–22.
 18. MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, Brusasco V, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2005;26:720–35.
 19. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111–7.
 20. ERS Task Force on Standardization of Clinical Exercise Testing, Clinical exercise testing with reference to lung diseases: indications, standardization and interpretation strategies. *Eur Respir J* 1997;10:2662–89.
 21. Wells AU, Desai SR, Rubens MB, Goh NS, Cramer D, Nicholson AG, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. A Composite Physiologic Index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:962–9.
 22. Klech H, Hutter C. Clinical guidelines and indications for bronchoalveolar lavage (BAL): Report of the European Society of Pneumology Task Force on BAL. *Eur Respir J*. 1990;3:937–76.
 23. Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Dekhuijzen R, Jansen HM, et al. IFIGENIA Study Group High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2005;353:2229–42.
 24. Dempsey OJ, Kerr KM, Gomersall L, Remmen H, Currie GP. Idiopathic pulmonary fibrosis: an update. *Q J Med*. 2006;99:643–54.
 25. Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, Colby TV, Waldron JA. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:242–8.
 26. Hanley ME, King Jr TE, Schwartz MI, Watters LC, Shen AS, Cherniak RM. The impact of smoking on mechanical properties of the lungs in idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144:1102–6.
 27. Rubin AS, Moreira JS, Porto NS, Irion KL, Moreira RF, Scheidt B. Fatores prognósticos em fibrose pulmonar idiopática. *J Pneumol*. 2000;26:227–34.
 28. Maheshwari U, Gupta D, Aggarwal AN, Jindal SK. Spectrum and Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Indian J Chest Allied Sci*. 2004;46:23–6.
 29. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J*. 2005;26:586–93.
 30. Mejía M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, Estrada A, Suárez T, Alonso D, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2009;136:10–5.
 31. King Jr TE, Tooze JA, Schwartz MI, Brown KR, Cherniak RM. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1171–81.
 32. Nakamura Y, Romberger DJ, Tate L, Ertl RF, Kawamoto M, Adachi Y, et al. Cigarette smoke inhibits lung fibroblast proliferation and chemotaxis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:1497–503.
 33. Antoniou KM, Hansell DM, Rubens MB, Marten K, Desai SR, Siafakas NM, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis Outcome in relation to smoking status. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:190–4.
 34. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:1040–7.
 35. Martinez FJ, Safrin S, Weycker D, Starko KM, Bradford WZ, King Jr TE, et al. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med*. 2005;142 Pt 1:963–7.
 36. Ambrosini V, Cancellieri A, Chilosi M, Zompatori M, Trisolini R, Saragoni L, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. *Eur Respir J*. 2003;22:821–6.
 37. Melo N, Damas C, Souto Moura C, Morais A. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Rev Port Pneumol*. 2009;15:305–12.
 38. Kim DS, Park JH, Park BK, Lee JS, Nicholson AG, Colby T. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur Respir J*. 2006;27:143–50.
 39. Flaherty KR, Toews GB, Travis WD, Colby TV, Kazerooni EA, Gross BH, et al. Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J*. 2002;19:275–83.
 40. Rudd RM, Prescott RJ, Chalmers JC, Johnston IDA. Fibrosing Alveolitis Subcommittee of the Research Committee of the British Thoracic Society British Thoracic Society Study on cryptogenic fibrosing alveolitis: response to treatment and survival. *Thorax*. 2007;62:62–6.
 41. Carbone R, Balleari E, Grosso M, Montanaro F, Bottino G, Ghio R. Predictors of mortality of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2008;12:97–104.
 42. Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK, Myers JL, Tazelaar HD, Schroeder DR, et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:199–203.
 43. Stephan S, De Castro Pereira CA, Coletta EM, Ferreira RG, Otta JS, Nery LE. Oxygen desaturation during a 4-minute step test: predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2007;24:70–6.
 44. Erbes R, Schaberg T, Loddenkemper R. Lung function tests in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Are they helpful for predicting outcome? *Chest*. 1997;111:51–7.
 45. Jegal Y, Kim DS, Shim TS, Lim CM, Do Lee S, Koh Y, et al. Physiology is a stronger predictor of survival than pathology in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:639–44.
 46. Hiwatari N, Shimura S, Sasaki T, Aikawa T, Ando Y, Ishihara H, et al. Prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis in patients with mucous hypersecretion. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143:182–5.
 47. Miki K, Maekura R, Hiraga T, Okuda Y, Okamoto T, Hirofumi A, et al. Impairments and prognostic factors for survival in patients with pulmonary idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2003;97:482–90.
 48. Flaherty KR, Andrei AC, Murray S, Fraley C, Colby TV, Travis WD, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:803–9.
 49. Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, Colby TV, Travis WD, Long Q, et al. Prognostic value of desaturation during a 6-minute-walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:1084–90.
 50. Lederer DJ, Arcasoy SM, Wilt JS, D'Ovidio F, Sonnet JR, Kawut SM. Six-minute-walk distance predicts waiting list survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:659–64.
 51. Caminati A, Bianchi A, Cassandro R, Mirenda MR, Harari S. Walking distance on 6-MWT is a prognostic factor in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2009;103:117–23.
 52. Drent M, Jacobs JA, de Vries J, Lamers RJ, Liem IH, Wouters EF. Does the cellular bronchoalveolar lavage fluid profile reflect the severity of sarcoidosis? *Eur Resp J*. 1999;13:1344, 1338.
 53. Kinder BW, Brown KK, Schwartz MI, Ix JH, Kervitsky A, King Jr TE. Baseline BAL neutrophilia predicts early mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2008;133:226–32.
 54. Tabuena RP, Nagai S, Tsutsumi T, Handa T, Minoru T, Mikunoya T, et al. Cell profiles of bronchoalveolar lavage fluid as prognosticators of idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia among Japanese Patients. *Respiration*. 2005;72:490–8.

55. Veeraraghavan S, Latsi PI, Wells AU, Pantelidis P, Nicholson AG, Colby TV, et al. BAL findings in idiopathic nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *Eur Respir J*. 2003;22:239–44.
56. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2006;129:746–52.
57. Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, Swanson KL, Chawwalit N, Decker PA, et al. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2005;128:2393–9.
58. Du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:459–66.
59. Schmidt SL, Nambiar AM, Tayob N, Sundaram B, Han MK, Gross BH, et al. Pulmonary function measures predict mortality differently in IPF *versus* combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Eur Respir J*. 2011;38:176–83.