MARCELO JORGE JACÓ ROCHA

**Avaliação tomográfica do acometimento
das pequenas vias aéreas nas
doenças intersticiais do pulmão**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Área de concentração: Pneumologia

Orientador: Prof. Dr. Carlos Roberto Ribeiro Carvalho

São Paulo

2007

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Rocha, Marcelo Jorge Jacó

Avaliação tomográfica do acometimento das pequenas vias aéreas na doenças
interticiais do pulmão / Marcelo Jorge Jacó Rocha. -- São Paulo, 2007.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Cardio-Pneumologia.

Área de concentração: Pneumologia.

Orientador: Carlos Roberto Ribeiro Carvalho.

Descritores: 1.Fibrose pulmonar 2.Doenças pulmonares intersticiais 3.Técnicas
de diagnóstico do sistema respiratório 4.Diagnóstico por imagem 5.Tomografia
computadorizada por raio X 6.Pacientes

USP/FM/SBD-222/07

Este trabalho foi realizado na Disciplina de Pneumologia e Tisiologia e no Laboratório de Investigação Médica LIM/09 do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

DEDICATÓRIA

**Dedico este trabalho à Catarina, à Marina e
ao nosso novo bebê, motivos de alegria e
satisfação plena na minha vida.**

**Aos meus pais, exemplos de dignidade e
retidão e responsáveis diretos pela formação
do meu caráter.**

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Carlos Carvalho, por quem tive a honra de ser orientado nesse trabalho de doutorado. Como médico e chefe do serviço, um exemplo de dedicação, profissionalismo e carinho para com os pacientes do nosso ambulatório. Como orientador, sempre disponível para discussões relacionadas à tese, mesmo durante o descanso junto à família. Entretanto, após todos esses anos de convívio, é como amigo que melhor o defino e considero essa amizade uma grande conquista do meu doutorado. Muito obrigado por tudo.

Outro agradecimento igualmente especial eu devo ao Ronaldo Kairalla, um grande médico com invejável capacidade intelectual e crítica. Sinto saudades dos ambulatórios de segunda-feira e das reuniões de quarta, momentos de sérias discussões científicas mas marcados, principalmente, pela descontração proporcionada pelo humor inigualável do Rô. Um grande beijo!

Não poderia esquecer a importante participação da equipe do LIM/09, Marcelo Amato, Joba, Harki, Neide, Edu, Marcelo Beraldo, Susi. Todos vocês são responsáveis diretos pela conclusão desse trabalho. Tenho saudades das discussões filosóficas no café do CAOC e das “reuniões científicas” no Sujinho.

Ao Serviço de pós-graduação da Disciplina de Pneumologia que forneceu suporte técnico no decorrer desses quatro anos de alegre convívio.

À Dra. Teresa, nossa muito querida japonesa, sempre presente nos momentos mais difíceis da enfermaria. Obrigado por sua participação decisiva em cada passo do meu aprendizado.

Ao Dr. Mário Terra, grande amigo e chefe da pós-graduação da disciplina de pneumologia, pelas importantes dicas sobre as apresentações de aulas. Tenho saudades das “reuniões científicas” movidas a Demônios da Garoa e muita alegria.

Aos funcionários do InRad que facilitaram a realização dos exames nas intermináveis tardes de quarta e quinta-feira.

Ao João Marcos e Juliana Ferreira, amigos e companheiros da pós-graduação, pelo prazeroso convívio durante a realização desse trabalho coletivo.

Aos grandes amigos Inayá, Ricardo, Marília, Filadelfo, Denise, Duda e Pedro, pelo carinho e companheirismo.

A toda minha família, pelo amor e confiança em mim depositada.

SUMÁRIO

Lista de siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Fibrose pulmonar idiopática: definição	2
1.2. Etiologia e patogênese	5
1.3. Pequenas vias aéreas e FPI.....	7
1.4. Mecânica pulmonar na FPI.....	8
2. OBJETIVO.....	12
3. MÉTODOS.....	14
3.1. Aspectos éticos	15
3.2. Pacientes.....	15
3.3. Grupo controle.....	16
3.4. Métodos.....	17
3.4.1. Estudo de função pulmonar.....	17
3.4.2. Tomografia computadorizada de alta resolução.....	17
3.4.3. Análise quantitativa das densidades pulmonares.....	21
3.5. Análise estatística.....	24

4. RESULTADOS	26
4.1. Aspectos clínicos	27
4.2. Avaliação da atenuação do parênquima pulmonar	29
4.3. Avaliação da massa de pulmão não aerado (colapsado).	32
5. DISCUSSÃO.....	38
6. CONCLUSÕES.....	48
7. ANEXOS.....	50
8. REFERÊNCIAS	55

LISTAS

LISTA DE SIGLAS

ATS	American Thoracic Society
CI	Capacidade inspiratória
CO	Monóxido de carbono
CPT	Capacidade pulmonar total
CRF	Capacidade residual funcional
CVF	Capacidade vital forçada
DHL	Desidrogenase láctica
DL _{CO}	Difusão de monóxido de carbono
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
ERS	European Respiratory Society
FEF25 75%	Fluxo expiratório forçado medido entre 25 e 75% da CVF
FPI	Fibrose pulmonar idiopática
GAMIA	Grupo de Assistência Multidisciplinar ao Idoso
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IL-1 β	Interleucina-1 β
InRad	Instituto de Radiologia
MMP	Metaloproteinase
N ₂	Nitrogênio
O ₂	Oxigênio
P I	Pneumócito tipo I
P II	Pneumócito tipo II
PCR	Proteína C reativa
PEEP	Pressão expiratória final positiva
P _{es}	Pressão esofágica
Ppl	Pressão pleural
PxV	Pressão x Volume
ROI	Região de interesse

SDRA	Síndrome do desconforto respiratório agudo
TC	Tomografia computadorizada
TIE	Tomografia de impedância elétrica
TNF- α	Fator de necrose tumoral- α
UH	Unidades Hounsfield
UIP	Pneumonia intersticial usual
VC	Volume corrente
VF	Volume de fechamento
VIF	Volume inspiratório final
VR	Volume residual

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação esquemática dos volumes pulmonares nas diversas fases respiratórias.....	18
Figura 2 - Representação fotográfica das válvulas unidirecionais para fornecimento de O ₂ a 100%.....	19
Figura 3 - Representação da região de interesse (ROI) em corte tomográfico ao nível da carina.....	22
Figura 4 - Imagem tomográfica representativa do aumento da massa de pulmão não aerado com diminuição do volume pulmonar no grupo fibrose	35
Figura 5 - Imagem tomográfica em indivíduos do grupo controle.....	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características demográficas dos pacientes e controles.....	28
Tabela 2 -	Características funcionais dos pacientes com FPI.....	29
Tabela 3 -	Densidade média do parênquima pulmonar em pacientes e controles nas diversas manobras respiratórias	30
Tabela 4 -	Comparação das densidades pulmonares entre as fases respiratórias no grupo fibrose	31
Tabela 5 -	Comparação das densidades pulmonares entre as fases respiratórias no grupo controle	32
Tabela 6 -	Massa de pulmão não aerado em gramas % nos pacientes com fibrose e no grupo controle	33
Tabela 7 -	Comparação da massa de pulmão não aerado em gramas % nas fases respiratórias do grupo fibrose.....	34
Tabela 8 -	Comparação da massa de pulmão não aerado em gramas % nas fases respiratórias do grupo controle.....	37
Tabela 9 -	Comparação do aumento da massa de pulmão não aerado em gramas % entre os grupos controle e fibrose após ventilação com O ₂ a 100%	37

RESUMO

Rocha MJJ. *Avaliação tomográfica do acometimento das pequenas vias aéreas nas doenças intersticiais do pulmão* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007. 66p.

A patogênese da fibrose pulmonar idiopática (FPI), forma mais comum de pneumonia intersticial idiopática, não é bem conhecida. Os estudos histopatológicos evidenciam uma extensa lesão do epitélio alveolar com destruição intensa dos pneumócitos tipo I e exposição e perda de integridade da membrana basal subjacente, impedindo a reepitelização e rendotelização alveolar, com conseqüente proliferação de fibroblastos e deposição de matriz extracelular. O fator etiológico responsável por essa resposta fibrosante ainda não é conhecido. Em doenças como a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e a lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica, o papel da abertura e fechamento cíclicos das pequenas vias aéreas já está bem estabelecido. Esse estudo tem como objetivo avaliar a presença de colapso alveolar e de pequenas vias aéreas em pacientes com FPI através de tomografia computadorizada (TC) de tórax *multislice*. As tomografias foram realizadas em 3 diferentes momentos do ciclo respiratório - na capacidade pulmonar total (CPT), na capacidade residual funcional (CRF) e no volume residual (VR) - inicialmente em ar ambiente (O_2 a 21%) e as duas últimas etapas, CRF e VR, foram repetidas após 10 minutos de ventilação com O_2 a 100%. Admitimos que o surgimento de colapso alveolar após a manobra com O_2 a 100% se deve ao fechamento das pequenas vias aéreas seguido de atelectasia de absorção. Foi utilizado o programa Osiris para análise quantitativa das densidades pulmonares e um programa em linguagem LabVIEW 6.0 para quantificação da massa de pulmão não aerado (colapsado) cuja densidade situa-se entre -100 e + 100 UH. A casuística foi composta por 18 pacientes com diagnóstico histológico e/ou clínico de FPI e 12 controles sem doença respiratória conhecida. Os indivíduos do grupo controle foram mais idosos (63 x 70 anos), não havendo diferença quanto à história de tabagismo. A atenuação média do parênquima pulmonar foi maior no grupo fibrose na CPT, CRF 21% e VR 21%. Quando analisamos a massa de pulmão não aerado, o grupo fibrose apresentou valores significativamente maiores do que o grupo controle em todos os volumes respiratórios avaliados em ar ambiente e após O_2 a 100%. A avaliação da massa de pulmão não aerado no VR e na CRF após ventilação com O_2 a 100%, em comparação com os mesmos volumes pulmonares em ar ambiente, mostrou aumento do colapso tanto em pacientes quanto em controles, não havendo diferença entre os grupos quando se comparou o aumento absoluto da massa de pulmão não aerado após essa manobra. Entretanto, no grupo de pacientes com FPI, houve aumento significativo da massa de pulmão não aerado à medida que se reduziram os volumes pulmonares em ar ambiente, alteração essa não encontrada no grupo controle. Podemos concluir que a ventilação com O_2 a 100% causou colapso de vias aéreas tanto nos pacientes quanto no grupo controle. Nos pacientes com FPI, foi evidenciado colapso alveolar durante a ventilação em ar ambiente, colapso esse quase totalmente revertido (88%) após uma

manobra de inspiração máxima até a CPT, o que demonstra seu potencial de reversibilidade.

Descritores: 1.Fibrose pulmonar 2.Doenças pulmonares intersticiais 3.Técnicas de diagnóstico do sistema respiratório 4.Diagnóstico por imagem 5.Tomografia computadorizada por raio X 6.Pacientes

SUMMARY

Rocha MJJ. *Tomographic evaluation of the small airways in the interstitial lung diseases* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2007. 66p

The pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), the most common form of idiopathic interstitial pneumonias, is not completely understood. It is related to a type I pneumocyte injury with loss of basement membrane integrity and failure of normal re-epithelialization and re-endothelialization leading to fibroblast proliferation and extra cellular matrix deposition. However, the etiology of this fibroproliferative response is unknown. In ARDS and ventilator-induced lung injury, it has been postulated that the pulmonary injury is caused by the cyclic opening and closing of collapsed airways. Our aim is to measure the collapsed areas of the lung (alveolar and small airways collapse) using a multislice computed tomography (CT) in a group of patients with IPF. They were submitted to a CT scan of the thorax in 5 different situations: at total lung capacity (TLC), functional residual capacity (FRC) and residual volume (RV) at 21% O₂ as well as at FRC and RV after breathing 100% O₂ for 10 minutes. We assumed that the gain in collapsed areas after 100% O₂ corresponds to trapped areas with airways closure and absorption atelectasis. We employed the Osiris Software program to the quantitative analysis of CT attenuation of lung tissue and a program written in LabVIEW to measure the mass of nonaerated lung tissue (- 100 to +100 HU). Eighteen IPF patients and twelve controls without respiratory disease were studied. The control group was older than IPF group (70 x 63 years, respectively) and the smoking history was not different between both groups. The mean lung attenuation was higher in IPF patients at TLC, 21% FRC and 21% RV. When we analyzed the mass of nonaerated lung tissue, the IPF group showed significantly higher values in all respiratory maneuvers (TLC, FRC and RV) at 21% O₂ and 100% O₂. Both groups presented an increase in collapsed areas when exposed to 100% at RV and FRC and this increment was of similar magnitude. However, only IPF patients had an increase in the mass of nonaerated lung tissue when the lung volume was reduced from TLC to FRC and from FRC to RV during air breathing. We concluded that patients and controls had airways collapse after 100% O₂ breathing. In contrast, only IPF patients demonstrated alveolar collapse during air breathing which was almost completely reversible after TLC maneuver.

Descriptors: 1.Pulmonary fibrosis 2.Interstitial lung diseases 3.Diagnostic techniques of the respiratory system 4.Image methods for diagnosis 5.Computed tomography 6. Patients

1 - INTRODUÇÃO

1.1 FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA: DEFINIÇÃO

As pneumonias intersticiais idiopáticas constituem um grupo heterogêneo de doenças não neoplásicas de causa desconhecida, caracterizadas por graus variados de fibrose e inflamação do interstício pulmonar, alvéolos, vias aéreas e vasos sangüíneos. Segundo a última classificação da *American Thoracic Society / European Respiratory Society* (ATS/ERS) ^[1], esse grupo de doenças é composto pelas seguintes entidades:

- Fibrose pulmonar idiopática
- Pneumonia intersticial não específica
- Pneumonia intersticial descamativa
- Bronquiolite respiratória associada à doença intersticial pulmonar
- Pneumonia intersticial aguda
- Pneumonia em organização criptogênica
- Pneumonia intersticial linfóide

A forma mais comum de pneumonia intersticial fibrosante é a fibrose pulmonar idiopática (FPI), acometendo principalmente o sexo masculino (incidência anual em homens: 10 casos/100.000; em mulheres: 7 casos/100.000), a maioria fumante, com idade superior a 50 anos ^[1,2]. Os

sintomas mais freqüentes são dispnéia de início gradual e tosse seca, sendo raras as manifestações sistêmicas ^[1,3]. O padrão histológico, denominado pneumonia intersticial usual (UIP), caracteriza-se por acometimento heterogêneo do parênquima pulmonar com áreas de fibrose localizadas predominantemente na região subpleural ao lado de tecido pulmonar normal. Além da heterogeneidade espacial, representada pela concomitância de fibrose avançada e alvéolos normais na mesma região do parênquima, existe ainda uma heterogeneidade temporal caracterizada pela presença de focos de fibroblastos jovens, denotando um processo fibroproliferativo, e áreas de fibrose avançada com deposição de colágeno e alteração da arquitetura pulmonar. A resposta inflamatória é caracteristicamente discreta e limitada às regiões com fibrose ^[3,4]. Os achados tomográficos são representados por um padrão reticular com faveolamento, bronquiectasias de tração e áreas em vidro despolido, principalmente na zona cortical do pulmão e lobos inferiores ^[5]. A função pulmonar, por sua vez, revela um padrão ventilatório restritivo com diminuição da difusão do monóxido de carbono, alargamento da diferença alvéolo-arterial de O₂ e hipoxemia nos casos mais avançados ^[6].

O diagnóstico definitivo da FPI requer comprovação histológica através de biópsia pulmonar. Entretanto, a *ATS/ERS* ^[1,3] elaborou critérios diagnósticos maiores e menores a serem utilizados na ausência da biópsia pulmonar. A presença de todos os critérios maiores associados a três critérios menores aumenta a chance do diagnóstico correto da doença.

CRITÉRIOS MAIORES

- Exclusão de outras causas de pneumonia intersticial fibrosante (toxicidade por drogas, exposição ambiental)
- Padrão ventilatório restritivo e alargamento da diferença alvéolo-arterial de O₂
- Tomografia computadorizada (TC) de tórax com anormalidades reticulares nas bases e poucas opacidades em vidro despolido
- Biópsia transbrônquica ou lavado broncoalveolar incompatíveis com outro diagnóstico

CRITÉRIOS MENORES

- Idade > 50 anos
- Início insidioso de dispnéia aos esforços sem causa aparente
- Duração da doença > 3 meses
- Crepitações inspiratórias nas bases (tipo velcro)

1.2 ETIOLOGIA E PATOGÊNESE

A patogênese da FPI não é bem conhecida. Os estudos histopatológicos evidenciam uma extensa lesão do epitélio alveolar com destruição intensa dos pneumócitos tipo I e exposição e perda de integridade da membrana basal subjacente [7]. A perda de integridade dessa membrana basal impede a reepitelização e reendotelização alveolar, com conseqüente proliferação de miofibroblastos e deposição de matriz extracelular (colágeno e proteoglicanos), perpetuando a resposta fibrosante [8-10]. Ocorre uma polarização da resposta imune (T *helper* tipo 2) após insultos repetitivos ao epitélio alveolar com liberação de fatores pró-fibróticos e alteração no mecanismo normal de cicatrização. Entretanto, o fator etiológico responsável por essa lesão epitelial ainda não foi identificado. O tabagismo foi apontado como potencial fator de risco, havendo uma relação direta entre o número de cigarros fumados e a chance de desenvolvimento da doença [11]. O uso de medicações antidepressivas, a exposição ao pó da madeira e de determinados metais também foram relacionados com o surgimento da doença [12,13]. Além disso, tem sido descrita uma incidência aumentada de infecção pelos vírus Epstein-Barr, influenza, citomegalovírus e hepatite C nesse grupo de pacientes [14-17]. Em resumo, na FPI/UIP, uma agressão inicial ainda desconhecida (vírus? exposição ocupacional?) é responsável por destruição do pneumócito tipo I (P I) e exposição da membrana basal alveolar. Devido à lesão da membrana basal, o epitélio não é restaurado de forma efetiva pelos pneumócitos tipo II (P II), resultando em

proliferação de fibroblastos e miofibroblastos, acúmulo de matriz extracelular (principalmente colágeno), fibrose e colapso alveolar.

Outra teoria proposta para a patogênese da FPI é a morte celular programada de células do epitélio alveolar, especificamente os pneumócitos tipo II, levando a um desnudamento da superfície alveolar seguido de colapso alveolar já que essas células são responsáveis pela produção de surfactante e pela reposição dos pneumócitos tipo I ^[18,19]. Em acordo com essa teoria, Barbas-Filho *et al.*^[19] demonstraram a presença de apoptose dos pneumócitos tipo II nas áreas de parênquima pulmonar normal em biópsias pulmonares de pacientes com UIP.

Grande parte das alterações histológicas características da UIP, tais como o faveolamento e a heterogeneidade espacial do parênquima, não podem ser explicadas pela simples deposição de colágeno com fibrose alveolar. De forma semelhante, análise de tecido pulmonar por microscopia eletrônica revela que o espessamento do septo alveolar não se deve apenas ao acúmulo de colágeno. Invaginações e dobras da membrana basal com extensão até o septo estão presentes, resultando em colapso. Células epiteliais cuboidais (pneumócitos tipo II) geralmente recobrem a superfície dessas áreas, incorporando-as de forma definitiva ao interstício pulmonar e impossibilitando a sua reabertura. Essas alterações são mais evidentes nas regiões onde existe necrose epitelial e exposição da membrana basal, próximo aos focos de fibroblastos ^[20-22]. Tais achados sugerem que a necrose epitelial e o colapso alveolar são importantes na patogenia da UIP, configurando-se em possíveis alvos no desenvolvimento de novas terapias.

1.3 PEQUENA VIA AÉREA E FPI

As pequenas vias aéreas são aquelas de diâmetro interno inferior a 2 mm, podendo ser divididas em dois tipos principais: vias aéreas de condução (bronquíolo terminal) e bronquíolos respiratórios ^[23,24]. Devido à sua grande área de secção transversal, contribuem com apenas 10% da resistência total do sistema respiratório. Em consequência da alta complacência, estão sujeitas ao colapso quando ventiladas em pequenos volumes pulmonares ^[25]. Entretanto, esse colapso não ocorre em condições normais principalmente devido à presença de surfactante no interior da sua luz, diminuindo a tensão superficial, e ao efeito gerado pelas forças de retração elástica do pulmão e da caixa torácica sobre a pressão pleural ^[26,27]. A negatividade da pressão pleural tem importância considerável na manutenção da patência das vias aéreas e na diminuição da resistência bronquiolar ^[25,26].

A maioria dos estudos sobre a patogênese da FPI concentra-se nas alterações do parênquima alveolar, com poucos relatos sobre a morfologia das vias aéreas. Ostrow *et al.* ^[28], em 1973, foram os primeiros a descrever a presença de anormalidades obstrutivas periféricas em pacientes com fibrose pulmonar de etiologias diversas tais como sarcoidose, UIP e asbestose, entre outras. Fulmer *et al.* ^[29], em 1977, avaliaram a morfologia das pequenas vias aéreas de 18 pacientes com diagnóstico clínico, radiológico e histopatológico de fibrose pulmonar, juntamente com a análise funcional. Foi encontrada fibrose peribrônquica com estreitamento do diâmetro da via

aérea em 67% dos casos. Além disso, em 59% dos indivíduos, as medidas de complacência dinâmica variaram com as mudanças da frequência respiratória, indicando disfunção das pequenas vias aéreas. Em 1988, Myre *et al.* ^[30] demonstraram obstrução das pequenas vias aéreas em 13 pacientes com FPI em estágio inicial através da avaliação de características morfológicas e funcionais. Entretanto, Shofield *et al.* ^[31] encontraram medidas de resistência *upstream* normais em pacientes com FPI, achado compatível com ausência de acometimento das pequenas vias aéreas. Esses estudos sugerem a presença de comprometimento bronquiolar na FPI, não sendo possível determinar se essa lesão é primária ou secundária ao acometimento alveolar.

1.4 MECÂNICA PULMONAR NA FPI

As doenças intersticiais pulmonares (DIP) são caracterizadas por um distúrbio ventilatório restritivo, com desvio para direita e para baixo da curva PxV do sistema respiratório, aumento da pressão de recolhimento elástico, aumento do coeficiente de retração do parênquima e diminuição da complacência ^[32-35]. A queda da complacência é atribuída principalmente à redução no número de alvéolos funcionantes (perda de volume pulmonar) e à diminuição de distensibilidade alveolar por redução do tamanho dos espaços alveolares pela fibrose ^[33,35].

Em relação aos volumes pulmonares, existe diminuição da capacidade vital, da capacidade pulmonar total e do volume residual. Ao contrário, a capacidade residual funcional (CRF) é relativamente preservada pois a perda de volume gasoso torácico é usualmente acompanhada de aumento do volume de tecido pulmonar (fibrose) ^[33,35]. Uma redução isolada do volume gasoso torácico tornaria a pressão pleural (Ppl) mais negativa devido ao aumento da pressão de expansão da caixa torácica. Entretanto, na FPI, a Ppl é normal ou aumentada (mais positiva) na CRF, principalmente nas regiões inferiores do pulmão pelo efeito da gravidade e do próprio peso do pulmão ^[33,35]. A maior positividade da Ppl nas bases associada ao aumento da pressão de recolhimento elástico do parênquima pulmonar leva ao fechamento das pequenas vias aéreas durante a expiração. Na inspiração, a reabertura abrupta dessas vias aéreas colapsadas, levando a uma rápida equalização da pressão do gás alveolar, gera um ruído característico denominado crepitação ^[36,37]. Nos pacientes com FPI, esse ruído adventício costuma aparecer no final da inspiração, passando a ocupar toda a fase inspiratória nos casos mais avançados da doença.

A importância do acometimento das vias aéreas é bem estabelecida em outras enfermidades. Na síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), a abertura e o fechamento cíclicos das vias aéreas são reconhecidos como importante fator perpetuador do dano alveolar ^[38]. Nessa condição, acredita-se que o uso da PEEP (pressão expiratória final positiva) mantém a via aérea aberta, evitando o colapso intermitente e a progressão da lesão ^[39].

Nos pacientes com FPI, estudos recentes têm sugerido que o acometimento bronquiolar também possa estar presente. Salge *et al.* ^[40] demonstraram diminuição da complacência dinâmica com o aumento da frequência respiratória em um grupo de pacientes com FPI. Mello *et al.* ^[41] mostraram acometimento histológico da pequena via aérea na FPI com diminuição da luz bronquiolar e alteração epitelial, semelhante ao que ocorre na pneumonia de hipersensibilidade. Ferreira *et al.* ^[42] evidenciaram a existência de um ponto de inflexão inicial na curva pressão-volume (PxV), próximo à CRF, de pacientes com FPI intubados e anestesiados, sugerindo a presença de colapso alveolar e/ou de pequenas vias aéreas.

A presença de crepitações sugere a existência de abertura e fechamento cíclicos das pequenas vias aéreas nos pacientes com FPI. A predominância da fibrose nos lobos inferiores (região onde se verificam as crepitações) juntamente com as evidências histológicas e funcionais de acometimento bronquiolar podem sugerir um papel das pequenas vias aéreas na patogênese dessa doença, semelhante ao que ocorre na síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e na lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica ^[28-31,43,44].

O manuseio clínico dos pacientes com FPI baseia-se na idéia de acometimento exclusivo do interstício alveolar. Se for comprovado o envolvimento das pequenas vias aéreas, novas modalidades terapêuticas poderão ser sugeridas, como o uso de uma PEEP acima do ponto de inflexão inferior da curva pressão x volume do sistema respiratório nos períodos de ventilação mecânica invasiva. Tais estratégias poderão

melhorar a evolução clínica desse grupo de pacientes, semelhante ao que ocorre na SDRA.

2 - OBJETIVO

Avaliar e quantificar através da tomografia computadorizada de tórax a presença de colapso alveolar e de vias aéreas em pacientes com fibrose pulmonar idiopática.

3 - MÉTODOS

3.1 ASPECTOS ÉTICOS

Esse estudo, em concordância com as diretrizes éticas internacionais para pesquisas envolvendo seres humanos, foi devidamente aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP nº 005960) e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq nº 875/04). Cada paciente foi informado a respeito da pesquisa, tendo sido a sua inclusão no estudo condicionada ao consentimento livre e esclarecido.

3.2 PACIENTES

O grupo de estudo foi constituído por 18 indivíduos com diagnóstico de fibrose pulmonar idiopática acompanhados no ambulatório de doenças intersticiais do Serviço de Pneumologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Quinze pacientes foram submetidos à biópsia pulmonar a céu aberto para confirmação histológica do diagnóstico, sendo as amostras de tecido

pulmonar analisadas por dois médicos do Departamento de Patologia do HCFMUSP especialistas em patologia pulmonar. Para os outros pacientes, o diagnóstico de FPI baseou-se nos critérios clínicos e tomográficos propostos pela ATS/ERS[1].

3.3 GRUPO CONTROLE

Foram selecionados como controles 12 voluntários acompanhados no Grupo de Assistência Multidisciplinar ao Idoso (GAMIA) do Serviço de Geriatria do HCFMUSP. Esse programa tem o objetivo de promover a saúde do idoso a partir da conscientização das alterações biopsicossociais decorrentes do processo de envelhecimento e inclui a participação de uma equipe multidisciplinar composta de médicos, enfermeiros, fisioterapeutas, fonoaudiólogos, nutricionistas, psicólogos, assistentes sociais, terapeutas ocupacionais, farmacêuticos e odontólogos. O programa tem duração de um ano, período no qual são desenvolvidas atividades semanais com toda a equipe nas suas respectivas áreas de atuação. Os indivíduos são selecionados anualmente mediante protocolo interdisciplinar elaborado pela equipe. Os critérios de inclusão são perdas recentes, poucos recursos socioeconômicos, pouco acesso às atividades de lazer, condições físicas e de cognição preservadas, ausência de dificuldades de locomoção, independência física e ausência de distúrbios que inviabilizem a convivência grupal. No grupo controle selecionado para o estudo, 3 indivíduos eram

portadores de hipertensão arterial sistêmica (25%), 1 paciente apresentava diabetes mellitus (8%) e 1 apresentava obesidade (8%). Não foram identificadas outras doenças crônicas nesse grupo.

3.4 MÉTODOS

3.4.1 Estudo de função pulmonar

O grupo de pacientes foi submetido a uma espirometria, medida dos volumes pulmonares pela técnica de diluição do hélio e medida da difusão de monóxido de carbono (CO). Na análise dos testes, foram utilizados os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade da ATS/ERS. Os exames foram realizados no laboratório de função pulmonar do Serviço de Pneumologia do HCFMUSP seguindo as normas preconizadas pelas Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. Os valores selecionados foram expressos como porcentagem dos valores normais calculados segundo recomendação da *European Respiratory Society* ^[45-47].

3.4.2 Tomografia computadorizada de alta resolução

Os pacientes e controles foram submetidos a uma tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) *multislice* da marca Philips XDT 6000 no Instituto de Radiologia (InRad) do HCFMUSP com colimação de 2

mm, intervalo de 2 mm, voltagem de 140 kV e corrente de 200 mA. Essa tecnologia permite a aquisição mais rápida das imagens com necessidade de uma pausa respiratória de aproximadamente 13 segundos para realizar cortes tomográficos de todo o tórax, constituindo aproximadamente 250 a 300 imagens.

Cada indivíduo realizou a TCAR em decúbito dorsal em três diferentes momentos do ciclo respiratório (Figura 1):

- Na capacidade pulmonar total (CPT)
- Na capacidade residual funcional (CRF)
- No volume residual (VR)

Figura 1 - Representação esquemática dos volumes pulmonares nas diversas fases respiratórias

CPT (capacidade pulmonar total), CRF (capacidade residual funcional), VR (volume residual), VC (volume corrente), vol fechamento (volume de fechamento)

Os cortes tomográficos na CPT, CRF e VR foram inicialmente realizados durante ventilação em ar ambiente e as duas últimas etapas, CRF e VR, foram repetidas após uma manobra de ventilação com O₂ a 100% por 10 minutos, totalizando ao final cinco exames. Para o fornecimento de O₂ a 100%, foram utilizadas duas válvulas unidirecionais acopladas a um bocal e conectadas à fonte externa de O₂ (Figura 2).

Figura 2 - Representação fotográfica das válvulas unidirecionais para fornecimento de O₂ a 100%

O fechamento das pequenas vias aéreas que ocorre durante a expiração evita o completo esvaziamento pulmonar, mantendo dessa maneira uma quantidade de ar dentro dos alvéolos e impedindo o colapso alveolar na expiração ^[48]. Esse fechamento é a razão pela qual um gás inspirado a partir do volume residual (VR) é direcionado preferencialmente

para as regiões não dependentes do pulmão em indivíduos na posição sentada ^[48-50]. O volume pulmonar no qual se inicia o colapso bronquiolar é conhecido como volume de fechamento (VF), estando situado entre a CRF e o VR (Figura 1). Como a TCAR não tem resolução suficiente para a visualização direta das pequenas vias aéreas, utilizamos a manobra de ventilação com O₂ a 100% para avaliar o colapso bronquiolar ^[48,51]. O ar atmosférico é composto por uma mistura de nitrogênio (78,6%), oxigênio (20,8%), gás carbônico (0,04%) e vapor d'água (0,5%). Por ser um gás inerte, o nitrogênio não é absorvido através da membrana alvéolo-capilar, permanecendo na luz alveolar e ajudando a manter sua estabilidade. Com a manobra de ventilação com O₂ a 100%, todo o N₂ é retirado do espaço alveolar e substituído por oxigênio, gás não inerte e passível de absorção através da membrana alvéolo-capilar. Admitimos que o surgimento de colapso nas bases pulmonares após essa manobra se deve ao fechamento das pequenas vias aéreas seguido de atelectasia de absorção, já que a ausência de nitrogênio após a absorção completa do O₂ favorece o seu fechamento.

A fim de assegurar que as tomografias foram corretamente efetuadas nas devidas fases respiratórias, CPT, CRF e VR, foi utilizado um pletismógrafo de uma tomografia de impedância elétrica (pletismógrafo de impedância). A tomografia de impedância elétrica (TIE) é uma nova técnica de monitoração em tecidos biológicos, desenvolvida nos últimos 14 anos, que consiste na obtenção de imagens bidimensionais, representando um plano transversal de qualquer seção do corpo humano (cabeça, tórax,

abdômen, coxa, etc.) onde cada “pixel” na imagem representa a sua impedância elétrica estimada. Esta técnica permite, além da avaliação da ventilação global dos pulmões, uma avaliação regional da distribuição da ventilação no parênquima pulmonar, sendo possível avaliar separadamente o comportamento das regiões superiores, médias e inferiores, ou ainda, das regiões anteriores ou posteriores do tórax ^[52].

3.4.3 Análise quantitativa das densidades pulmonares

Após aquisição das imagens e armazenamento em disco óptico, foram escolhidas duas regiões anatômicas, ao nível da carina e 2 cm acima do diafragma, como representativas de todo o pulmão. A análise quantitativa das densidades pulmonares dessas regiões foi feita em 2 etapas:

- 1- Utilizando o programa Osiris Medical Imaging Software versão 4.19, selecionamos manualmente regiões de interesse (ROI) para a análise e geração de histogramas das densidades tomográficas, evitando sempre as áreas com efeito de volume parcial, a parede torácica, mediastino e os grandes vasos pulmonares (Figura 3). Mudanças nas janelas de densidade foram feitas para melhorar a visualização das regiões com colapso pulmonar.

Figura 3 - Representação da região de interesse (ROI) em corte tomográfico ao nível da carina

2- Os dados extraídos dos histogramas foram analisados em um programa elaborado em linguagem LabVIEW 6.0. Essa análise é baseada na relação quase linear que existe entre a atenuação ao raio X em um dado volume pulmonar (voxel, i.e., unidade de volume da TC composta de vários pixels e representada numericamente em Unidades Hounsfield) e a densidade física daquele volume de pulmão (relação entre massa e volume) ^[53,54]. A atenuação ao raio X é expressa em número – Unidade Hounsfield (UH) – representando a porcentagem de radiação absorvida por cada voxel pulmonar. Como a densidade pulmonar é próxima à densidade da água, a relação entre a densidade física e a atenuação tomográfica pode ser expressa como:

$$\frac{\text{Volume}_{\text{gás}}}{(\text{Volume}_{\text{gás}} + \text{Volume}_{\text{tecido}})} = \frac{\text{Atenuação média (UH)}}{(\text{Atenuação}_{\text{gás}} - \text{atenuação}_{\text{água}})}$$

Dessa maneira, é possível calcular para cada ROI, na qual o volume total é conhecido, o volume de ar, o volume (e peso) de tecido e a relação ar/tecido.

$$\text{Massa Voxel} = (\text{Atenuação} + 1000) \times \text{Volume Voxel} / 1000$$

Conhecendo a distribuição das densidades tomográficas nos cortes de pulmão e o seu volume total (ar + tecido), é possível computar a quantidade de tecido ou massa de parênquima para cada corte. Assim, definimos 4 compartimentos pulmonares:

- 1- Pulmão hiperinsuflado: densidade entre –1000 e – 900 UH
- 2- Pulmão normoaerado: densidade entre –900 e – 500 UH
- 3- Pulmão hipoaerado: densidade entre –100 e – 500 UH
- 4- Pulmão não aerado: densidade entre –100 e +100 UH

Por melhor representar o *shunt* pulmonar existente nas áreas colapsadas, o colapso pulmonar foi quantificado em massa de pulmão não aerado (massa pulmão não aerado / massa pulmonar total, em g%) e não em volume de pulmão não aerado ^[55].

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Este é um estudo tipo corte transversal, prospectivo, com uma amostra total de 30 indivíduos (18 pacientes e 12 controles).

O objetivo principal desse estudo foi comparar a massa de tecido pulmonar não aerado (colapsado) inter e intra-grupos.

1- Análise intra-grupo: Por não apresentar uma distribuição normal, foi somado uma constante (0,01) aos valores da massa de pulmão não aerado e em seguida realizada uma transformação logarítmica. O acréscimo da constante foi necessário, pois havia alguns valores iguais a zero, impossibilitando a transformação logarítmica. Como o grupo de pacientes com fibrose passou a ter uma distribuição normal, foi utilizado o teste ANOVA para modelos mistos com estruturas de variância e covariância não estruturadas. Nos resultados, apresentaremos apenas aquelas comparações que têm algum sentido ou repercussão fisiológica (CPT x CRF_{21 e 100%}; CRF_{21%} x VR_{21%}; CRF_{21%} x CRF_{100%} e VR_{21%} x VR_{100%}). No grupo controle, mesmo com a transformação logarítmica, a distribuição permaneceu não normal. Dessa forma, foram utilizados testes não paramétricos para dados contínuos emparelhados (teste de Wilcoxon).

2- Análise inter-grupo: Para comparar cada etapa volumétrica do grupo fibrose com seu respectivo valor no grupo controle (CPT x CPT; CRF x CRF; VR x VR), foi utilizado o teste de Mann-Whitney (teste não paramétrico para dados contínuos não emparelhados).

Além da análise da massa de pulmão não aerado (colapsado), fizemos ainda a análise estatística da densidade do parênquima pulmonar em unidades Hounsfields nas diversas etapas volumétricas. Foi utilizado o teste t emparelhado para os dados com distribuição normal e o teste de Wilcoxon quando a distribuição não era normal.

O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

4 - RESULTADOS

4.1 ASPECTOS CLÍNICOS

O grupo de pacientes com fibrose pulmonar idiopática (n=18) apresentou idade de $63 \pm 8,7$ anos, variando entre 47 e 73 anos. A maioria era do sexo masculino (67%). O início dos sintomas ocorreu $2,5 \pm 1,8$ anos antes do diagnóstico. Não havia história de tabagismo ativo nesse grupo, entretanto 50% eram ex-tabagistas (Tabela 1).

O grupo controle composto por 12 indivíduos apresentou idade de $70 \pm 5,1$ anos, variando de 63 a 80 anos, sendo a maioria do sexo masculino (58%). História de tabagismo ativo estava presente em 17% e outros 17% eram ex-tabagistas (Tabela 1). Um paciente não tabagista apresentava quadro de tosse seca crônica atribuída à rinite alérgica. O restante do grupo não apresentava sintomas respiratórios.

Em comparação ao grupo fibrose, os indivíduos do grupo controle eram mais idosos ($p=0,021$ – teste *t* de *Student*), não havendo diferença em relação quanto ao sexo ($p=0,71$ – teste de Fisher) e à história de tabagismo ($p=0,12$ – teste de Fisher).

Um paciente do grupo controle e dois pacientes do grupo fibrose não conseguiram realizar as tomografias no volume residual (21 e 100%).

Tabela 1 - Características demográficas dos pacientes e controles

	PACIENTES	CONTROLES	p
Número de indivíduos	18	12	-
Idade (anos)	63 ± 8,7	70 ± 5,1	⁽¹⁾ 0,02
Sexo masculino / feminino (%)	67 / 33	58 / 42	⁽²⁾ 0,7
História de tabagismo (%)	50	34	⁽²⁾ 0,12

NOTA: Os resultados estão expressos em média ± DP. (1) Teste *t Student*. (2) Teste de Fisher

O estudo de função pulmonar do grupo de pacientes evidenciou distúrbio ventilatório restritivo leve com redução moderada a acentuada da difusão de CO. Foi observada ainda uma elevação da retração elástica do parênquima pulmonar evidenciada por um aumento da relação entre o fluxo expiratório forçado medido entre 25 e 75% da CVF e a CVF ($FEF_{25-75\%}/CVF = 140 \pm 54,5\%$, variando entre 74% e 270%, Tabela 2).

Tabela 2 – Características funcionais dos pacientes com FPI

	PACIENTES
CVF (L)	2,3 ± 0,7
CVF (% predito)	74,5 ± 18,6
CPT (L) n=11	3,78 ± 1,12
CPT (% predito) n=11	72,4 ± 13,9
DL _{CO} (mL/min/mmHg) n=14	9,51 ± 2,74
DL _{CO} (% predito) n=14	44,04 ± 16,7
FEF _{25-75%} / CVF	140,8 ± 54,5

CVF: capacidade vital forçada. CPT: capacidade pulmonar total. DL_{CO}: difusão pelo monóxido de carbono. FEF_{25-75%}: fluxo expiratório forçado medido entre 25 e 75% da CVF

Nota: Os resultados são expressos em média ± DP

4.2 AVALIAÇÃO DA ATENUAÇÃO DO PARÊNQUIMA PULMONAR

A atenuação do parênquima pulmonar representa a densidade pulmonar média das regiões de interesse (ROI) manualmente delimitadas para os cortes tomográficos ao nível da carina e 2 cm acima do diafragma, a qual foi avaliada através do programa Osíris.

Durante a ventilação em ar ambiente, a atenuação do parênquima pulmonar foi maior no grupo de pacientes em comparação ao grupo controle em todas as três situações volumétricas avaliadas (CPT, CRF e VR).

Entretanto, durante a ventilação com O₂ a 100%, não houve diferença de atenuação na CRF e no VR entre os dois grupos (Tabela 3).

Tabela 3 - Densidade média do parênquima pulmonar em pacientes e controles nas diversas manobras respiratórias

	PACIENTES	CONTROLES	p
CPT (média ± DP)	-749,7 ± 61 UH	-848,5 ± 35,5 UH	⁽¹⁾ <0,001
CRF 21% (média ± DP)	-565,9 ± 83 UH	-731,3 ± 30 UH	⁽¹⁾ <0,001
CRF 100% (mediana e IQ)	- 558 UH (-635 a -484 UH)	-732 UH (-759 a -702,7 UH)	⁽²⁾ NS
VR 21% (média ± DP)	-485,37 ± 77,9 UH	-702,6 ± 30,3 UH	⁽¹⁾ <0,001
VR 100% (mediana e IQ)	-441 UH (-575 a -400 UH)	-697 UH (-731 a -640 UH)	⁽²⁾ NS

UH: Unidades Hounsfield. CPT: capacidade pulmonar total. CRF: capacidade residual funcional. VR: volume residual

NOTA: (1) Teste *t Student*. (2) Teste de Wilcoxon

Analisando o grupo de pacientes isoladamente, observamos uma diferença significativa na atenuação do parênquima pulmonar entre a CPT e a CRF, entre a CRF e o VR, assim como entre a CPT e o VR durante a ventilação com O₂ a 21%, havendo aumento da densidade nas situações de menor volume pulmonar (VR > CRF > CPT, Tabela 4). Entretanto, ainda nesse grupo, a comparação das densidades pulmonares entre CRF 21% e

CRF 100%, assim como entre VR 21% e VR 100% não mostrou diferença estatisticamente significativa (Tabela 4).

Tabela 4 - Comparação das densidades pulmonares entre as fases respiratórias no grupo fibrose

	PACIENTES	p
CPT _{21%} vs. CRF _{21%} ⁽¹⁾	-749,7 vs. -565,9 UH	⁽³⁾ <0,0001
CPT _{21%} vs. VR _{21%} ⁽¹⁾	-749,7 vs. -485,3 UH	⁽³⁾ <0,0001
CRF _{21%} vs. VR _{21%} ⁽¹⁾	-565,9 vs. -485,3 UH	⁽³⁾ 0,003
CRF _{21%} vs. CRF _{100%} ⁽²⁾	-569,5 vs. -558,5 UH	⁽⁴⁾ 0,71
VR _{21%} vs. VR _{100%} ⁽¹⁾	-485,3 vs. -476,5 UH	⁽³⁾ 0,52

UH= Unidades Hounsfield. CPT: capacidade pulmonar total. CRF: capacidade residual funcional. VR: volume residual

Nota: (1) Resultados expressos em médias. (2) Resultados expressos em mediana. (3) Teste *t Student* emparelhado. (4) Teste de Wilcoxon

Os mesmos resultados foram observados na análise isolada do grupo controle (Tabela 5).

Tabela 5 - Comparação das densidades pulmonares entre as fases respiratórias no grupo controle

	CONTROLES	p
CPT _{21%} vs. CRF _{21%} ⁽¹⁾	-848,5 vs. -731,3 UH	⁽³⁾ <0,001
CPT _{21%} vs. VR _{21%} ⁽¹⁾	-848,5 vs. -702,6 UH	⁽³⁾ <0,001
CRF _{21%} vs. VR _{21%} ⁽¹⁾	-731,3 vs. -702,6 UH	⁽³⁾ <0,001
CRF _{21%} vs. CRF _{100%} ⁽²⁾	-731,5 vs. -731 UH	⁽⁴⁾ 0,69
VR _{21%} vs. VR _{100%} ⁽²⁾	-711 vs. -697 UH	⁽⁴⁾ 0,45

UH: Unidades Hounsfield. CPT: capacidade pulmonar total. CRF: capacidade residual funcional. VR: volume residual

Nota: (1) Resultados expressos em média. (2) Resultados expressos em mediana. (3) Teste *t Student* emparelhado. (4) Teste de Wilcoxon

4.3 AVALIAÇÃO DA MASSA DE PULMÃO NÃO AERADO (COLAPSADO)

A massa de pulmão não aerado representa a medida em gramas da massa pulmonar com densidade entre -100 e +100 UH situada nas regiões de interesse (ROI) dos cortes tomográficos ao nível da carina e 2 cm acima do diafragma, que foi calculada através do programa LabVIEW 6.0.

No grupo de pacientes, a massa de pulmão não aerado foi significativamente maior do que no grupo controle em todos os volumes respiratórios avaliados (CPT_{21%}, CRF_{21%} e 100% e VR_{21%} e 100%, Tabela 6).

Tabela 6 - Massa de pulmão não aerado em gramas % nos pacientes com fibrose e no grupo controle

	PACIENTES (média ± DP)	CONTROLE (mediana – IQ)	p
CPT 21%	0,58 ± 1,18 g%	0 g% (0 – 0,003 g%)	⁽¹⁾ 0,001
CRF 21%	3,78 ± 4,07 g%	0 g% (0 – 0,01 g%)	⁽¹⁾ <0,001
CRF 100%	5,29 ± 5,12 g%	0,52 g% (0,2 – 1,8 g%)	⁽¹⁾ 0,002
VR 21%	5,19 ± 4,07 g%	0,004 g% (0 – 0,12 g%)	⁽¹⁾ <0,001
VR 100%	7,05 ± 4,9 g%	0,08 g% (0,08 – 2,1 g%)	⁽¹⁾ 0,003

CPT: capacidade pulmonar total. CRF: capacidade residual funcional. VR: volume residual
 Nota: (1) Teste de Mann-Whitney

No grupo de pacientes com fibrose pulmonar, houve aumento significativo da massa de pulmão não aerado à medida que se reduziram os volumes pulmonares em ar ambiente. Essa massa foi de 0,58 g% na CPT, aumentando para 3,78 g% na CRF e para 5,19 g% no VR (Figura 4). Além disso, ainda nesse grupo, a massa de pulmão não aerado foi significativamente maior na CRF 100% quando comparado à CRF 21% e também significativamente maior no VR 100% quando comparado ao VR 21%, sugerindo que a ventilação com O₂ a 100% induziu maior colapso das pequenas vias aéreas por atelectasia de absorção (Tabela 7).

Quando analisamos a diminuição da massa de pulmão não aerado medido na CPT e CRF 21% (CRF 21% - CPT) no grupo fibrose, notamos uma reversão considerável (88,4%) da massa pulmonar colapsada.

Tabela 7 - Comparação da massa de pulmão não aerado em gramas % nas fases respiratórias do grupo fibrose

	PACIENTES (média)	p
CPT _{21%} vs. CRF _{21%}	0,58 vs. 3,78 g%	⁽¹⁾ <0,0001
CPT _{21%} vs. VR _{21%}	0,58 vs. 5,19 g%	⁽¹⁾ <0,0001
CRF _{21%} vs. VR _{21%}	3,78 vs. 5,19 g%	⁽¹⁾ 0,017
CRF _{21%} vs. CRF _{100%}	3,78 vs. 5,29 g%	⁽¹⁾ 0,001
VR _{21%} vs. VR _{100%}	5,19 vs. 7,05 g%	⁽¹⁾ 0,0005

CPT: capacidade pulmonar total. CRF: capacidade residual funcional. VR: volume residual

Nota: (1) ANOVA após transformação logarítmica. Nessa tabela, estão descritos os dados originais sem a transformação logarítmica

No grupo controle, ao contrário do observado no grupo com fibrose, a redução progressiva dos volumes pulmonares durante a ventilação em ar ambiente não resultou em aumento da massa de pulmão não aerado, o que foi verificado através da comparação entre CPT 21% e CRF 21%, entre CRF 21% e VR 21% e entre CPT 21% e VR 21% (Figura 5). Por outro lado, de forma semelhante ao grupo de pacientes, a massa de pulmão não aerado foi significativamente maior na CRF 100% quando comparado à CRF 21% e também significativamente maior no VR 100% quando comparado ao VR 21% (Tabela 8).

Figura 4 - Imagem tomográfica representativa do aumento da massa de pulmão não aerado com a diminuição do volume pulmonar no grupo fibrose. (A) CPT, (B) CRF e (C) VR, em ar ambiente

Figura 5 - Imagem tomográfica em indivíduo do grupo controle na CPT (A), CRF (B) e VR (C) em ar ambiente. Observe a ausência de colapso com a diminuição do volume pulmonar

Tabela 8 - Comparação da massa de pulmão não aerado em gramas % nas fases respiratórias do grupo controle

	CONTROLE (mediana)	p
CPT _{21%} vs. CRF _{21%}	0 vs. 0 g%	⁽¹⁾ 0,62
CPT _{21%} vs. VR _{21%}	0 vs. 0,004 g%	⁽¹⁾ 0,56
CRF _{21%} vs. VR _{21%}	0 vs. 0,004 g%	⁽¹⁾ 0,44
CRF _{21%} vs. CRF _{100%}	0 vs. 0,52 g%	⁽¹⁾ 0,006
VR _{21%} vs. VR _{100%}	0,08 vs. 0,35 g%	⁽¹⁾ 0,004

CPT: capacidade pulmonar total. CRF: capacidade residual funcional. VR: volume residual
Nota: (1) Teste de Wilcoxon

Quando comparamos o aumento da massa de pulmão não aerado em valores absolutos após ventilação com O₂ a 100% na CRF e no VR, não observamos diferença entre pacientes e controles (Tabela 9).

Tabela 9 - Comparação do aumento da massa de pulmão não aerado em gramas % entre os grupos controle e fibrose após a ventilação com O₂ a 100%

	CONTROLE (mediana-IQ)	FIBROSE (mediana-IQ)	p
CRF _{100%} - CRF _{21%}	0,45 g% (0,04-1,8g%)	0,85 g% (0,32-1,8g%)	⁽¹⁾ 0,75
VR _{100%} - VR _{21%}	0,35 g% (0,06-2,0g%)	1,0 g% (0,32-3,2g%)	⁽¹⁾ 0,41

IQ: Intervalo interquartil. CRF: capacidade residual funcional. VR: volume residual
Nota: (1) Teste de Mann-Whitney

5 - DISCUSSÃO

A patogênese da fibrose pulmonar idiopática ainda não está totalmente esclarecida. Os principais eventos na fisiopatologia da doença parecem ser lesão do epitélio alveolar com proliferação de fibroblastos e miofibroblastos, deposição de colágeno e faveolamento, não sendo ainda conhecido o fator desencadeador desse processo fibroproliferativo [56]. Em outras doenças tais como a síndrome do desconforto respiratório agudo e a lesão pulmonar induzida por ventilação mecânica, a participação das pequenas vias aéreas no processo inflamatório e fibrótico já é conhecida [38,57]. Na FPI, estudos de necropsia demonstraram a presença de acometimento bronquiolar [28-30]. Nosso estudo, no entanto, é o primeiro a avaliar a presença de colapso reversível de pequenas vias aéreas e alvéolos nessa entidade.

Analisando inicialmente os aspectos demográficos, o grupo controle apresentou idade significativamente maior que o grupo fibrose (63 vs. 70 anos, respectivamente). Apesar de não ter havido entre pacientes e controles diferença quanto à história de tabagismo (ativo ou pregresso), dois indivíduos (17%) do grupo controle eram tabagistas ativos enquanto todos os pacientes com fibrose eram ex-tabagistas. Idade e tabagismo são variáveis importantes quando se avaliam densidades radiológicas, havendo maior incidência de represamento aéreo na expiração em indivíduos mais

velhos e tabagistas decorrente do maior acometimento das pequenas vias aéreas ^[58,59]. Entretanto, a diferença de idade entre os grupos não foi clinicamente importante. Além disso, Mastora *et al.* ^[59] demonstraram que não existe diferença entre fumantes ativos e ex-fumantes quanto à presença de represamento aéreo identificado na TC em expiração.

Acreditando que a abertura e fechamento cíclicos das pequenas vias aéreas estão associados à patogenia da FPI, utilizamos uma manobra de ventilação com O₂ a 100% a fim de visualizar o colapso bronquiolar na CRF e no VR. Confirmando a nossa hipótese de presença de fechamento das pequenas vias aéreas na expiração, observamos aumento significativo da massa de pulmão não aerado (colapsado) nos pacientes com FPI após o uso de O₂ a 100%. Entretanto, a mesma resposta foi também identificada no grupo controle, composto por voluntários idosos (idade média de 70 anos) e sem doença respiratória conhecida. Em indivíduos saudáveis, o fechamento das pequenas vias aéreas está normalmente presente, em posição ortostática, quando se ventila abaixo do volume de fechamento, situado entre a CRF e o VR ^[51,60]. Todavia, o volume de fechamento começa a exceder a CRF na posição supina e sentada a partir da idade de 44 e 65 anos, respectivamente, indicando a presença de fechamento bronquiolar mesmo quando respiramos ao nível da CRF nessas situações ^[61,62]. Além disso, a mudança da posição ereta para a posição supina leva a uma diminuição de aproximadamente 20% da CRF, o que pode gerar colapso de vias aéreas e alvéolos, principalmente após ventilação com O₂ a 100% ^[63]. Dessa forma, variáveis como idade e posição corporal devem ser controladas quando se

estuda colapso alveolar ou de vias aéreas. Essa ressalva vale para ambos os grupos, pacientes e controles, não invalidando nossos resultados.

Em seguida, comparamos o aumento absoluto na massa de pulmão não aerado após a manobra com O₂ a 100% entre os grupos fibrose e controle. O incremento de massa colapsada foi 1,9 e 2,8 vezes maior nos pacientes com FPI em comparação ao grupo controle nas medidas realizadas respectivamente na CRF (CRF 100% - CRF 21%) e no VR (VR 100% - VR 21%). Todavia, essa diferença não teve significância estatística.

É possível que esse resultado negativo esteja relacionado ao número de indivíduos avaliados ou ainda à idade dos grupos e à posição na qual foi realizada a TC de tórax, variáveis sabidamente associadas ao surgimento de colapso bronquiolar na expiração independentemente da presença ou não de doença das pequenas vias aéreas. Outra explicação possível é o aumento da relação existente entre a pressão esofágica e o volume corrente (P_{es}/VC) no repouso em pacientes com fibrose pulmonar em comparação à população normal ($15 \text{ cmH}_2\text{O/l} \times 6 \text{ cmH}_2\text{O/l}$), havendo maior negatividade da pressão pleural para geração de um mesmo volume corrente ^[64]. Também devem ser consideradas as relações entre volume corrente (VC), capacidade inspiratória (CI), capacidade pulmonar total (CPT) e volume inspiratório final (VIF) nos pacientes com doenças intersticiais fibrosantes. Em indivíduos normais, o VC corresponde a 28% da CI e o volume inspiratório final corresponde a 66% da CPT. Nos pacientes com pneumonia intersticial fibrosante, essas relações são significativamente maiores: 43% e 74%, respectivamente ^[64]. Isso significa que esses indivíduos, mesmo em

repouso, ventilam em uma região de pior complacência na curva pressão-volume, mais próximos da CPT, com maiores níveis de pressão para um determinado volume pulmonar. Essas diferenças provavelmente favorecem o maior recrutamento na inspiração de áreas previamente colapsadas, mesmo quando ventilando ao nível da CRF, diminuindo assim a massa de pulmão não aerado medido pela análise de densidade na TC de tórax no grupo fibrose. Seria necessária a colocação de um cateter esofágico para melhor controle dessa variável e correção desse possível viés.

A análise do parênquima pulmonar durante ventilação em ar ambiente (O_2 a 21%) demonstrou a presença de colapso alveolar significativo na CRF e no VR apenas no grupo de pacientes com FPI. Observamos aumento progressivo da massa de pulmão não aerado ($0,59 \rightarrow 3,78 \rightarrow 5,19$ g%) à medida que o volume pulmonar era diminuído (CPT $\rightarrow$ CRF $\rightarrow$ VR). Evidências histológicas de colapso pulmonar em pacientes com FPI são conhecidas há mais de vinte anos [20-22]. Essas áreas são geralmente incorporadas de forma definitiva ao interstício pulmonar através de sua reepitelização por células cuboidais, impossibilitando dessa maneira a sua reabertura (colapso permanente). Em nosso estudo, após a manobra de inspiração máxima atingindo a CPT, houve reversão quase total (88%) da massa de pulmão não aerado, indicando que nesse grupo de pacientes com FPI, na posição supina e ao nível da CRF, uma quantidade significativa de tecido pulmonar encontra-se colapsada com possibilidade de reversibilidade após uma inspiração profunda (colapso reversível).

Tradicionalmente, a FPI é considerada uma doença de evolução lenta com perda progressiva da função respiratória. Todavia, episódios agudos e subagudos de piora da dispnéia e da hipoxemia com surgimento de novas opacidades parenquimatosas nos exames de imagem ocorrem nessa população, caracterizando as exacerbações agudas da doença. A verdadeira incidência desses episódios não é bem conhecida. Recentemente, Azuma *et al.* ^[65], avaliando o valor da pirfenidona no tratamento da FPI, evidenciaram 14% de incidência de exacerbação aguda no grupo placebo. Parambil *et al.* ^[66] identificaram 7 casos (incidência de 12%) compatíveis com exacerbação aguda da doença em uma análise retrospectiva de 58 biópsias de pulmão a céu aberto. Martinez *et al.* ^[67] demonstraram uma taxa de hospitalização por causas respiratórias de 23% e taxa de mortalidade de 21% em um grupo de 168 pacientes com FPI em um período de 18 meses, apesar da ocorrência de alterações mínimas da função pulmonar nesse período (CVF média de 64,5% → 61% e DCO médio de 37,8% → 37%). Exacerbação aguda foi responsável por quase metade dos óbitos (47%). Entretanto, o exato papel dos episódios agudos de exacerbação na patogênese da doença não é conhecido. Alguns autores sugerem que surtos de gravidade variável ocorrem freqüentemente no curso da FPI, com piora aguda dos sintomas e da função pulmonar ^[68]. Esses surtos episódicos explicariam a coexistência de áreas de pulmão normal, inflamação e fibrose terminal na pneumonia intersticial usual, tradução histológica dos vários episódios de exacerbação ocorridos em momentos diferentes no curso da doença.

Admitindo que os episódios de exacerbação aguda realmente assumem uma função importante na fisiopatologia da doença, a identificação do fator causal desses surtos é de importância fundamental para o melhor entendimento dessa entidade. O papel da abertura e fechamento cíclicos de vias aéreas e alvéolos é bem conhecido na patogenia de algumas doenças pulmonares, resultando em lesão por cisalhamento do epitélio respiratório com conseqüente produção de citocinas, aumento da permeabilidade capilar, disfunção de surfactante e atelectasia ^[38]. Essa resposta inflamatória aguda desencadeada pelo colapso reversível das vias aéreas é encontrada na lesão pulmonar induzida por ventilação mecânica e na SDRA. Na FPI, apesar de ser classicamente caracterizada pela presença de fibrose com mínima inflamação, a análise histológica do pulmão nos episódios de exacerbação aguda tem revelado alterações típicas de pneumonia intersticial usual juntamente com áreas de dano alveolar difuso além de aumento dos níveis séricos da proteína C reativa (PCR), desidrogenase láctica (DHL) e de citocinas (IL-1 β e TNF- α), o que indica um aumento agudo do processo inflamatório e lesão da membrana alvéolo-capilar ^[69,70]. Todavia, o fator etiológico responsável por essa resposta inflamatória aguda não é conhecido. Podemos atribuir ao colapso alveolar demonstrado nesse subgrupo de pacientes com FPI um papel etiológico dos surtos de exacerbação aguda. Entretanto, os pacientes avaliados em nosso estudo encontravam-se em fase estável da doença e sem história de exacerbações recentes. A razão para o aparecimento, em um determinado momento, de uma resposta inflamatória aguda na evolução da doença é desconhecida. É

possível que as infecções respiratórias, frequentemente presentes nessa população, exerçam algum papel na etiologia desses surtos de exacerbação [67]. Em suma, pacientes com FPI apresentam cronicamente algum grau de colapso reversível de vias aéreas e alvéolos que, quando associado a fatores adicionais tais como as infecções respiratórias, desencadeiam uma resposta inflamatória aguda de gravidade variável com provável participação na patogenia da doença.

A explicação para o surgimento de colapso alveolar reversível nessa população seria a diminuição da produção de surfactante, já demonstrada em alguns estudos, resultando em aumento da tensão superficial do tecido alveolar e favorecimento ao seu colapso [71]. Outro motivo seria a destruição das fibras elásticas presentes na parede dos alvéolos. Takayasu *et al.* [72] demonstraram através do uso de microscopia confocal que as fibras elásticas localizadas nos septos alveolares de pacientes com FPI não são entrelaçadas e apresentam diâmetro irregular e aspecto sinuoso, com poucas ramificações, tornando-se subitamente finas em algumas regiões. Essa elastólise, causada pela ação de metaloproteinases (principalmente MMP 2 e 9) deixaria a estrutura alveolar sem suporte, favorecendo o colapso. Semelhante ao que ocorre na SDRA, esse colapso seria mais intenso nas regiões inferiores devido ao efeito da gravidade e do próprio peso do pulmão. Essa predominância do colapso nas bases pulmonares explicaria o maior comprometimento dos lobos inferiores nessa doença. Além disso, nos pacientes com FPI, a expansibilidade das regiões inferiores do pulmão é significativamente maior do que a expansão das regiões

superiores ^[73]. Essa diferença é justificada pela mecânica do diafragma o qual se encontra em uma posição mais vantajosa, com melhor capacidade de contração muscular (diferentemente do que acontece na DPOC). Se a expansibilidade da caixa torácica é maior na base do pulmão, os alvéolos localizados nessa região são submetidos a maiores variações de pressão, com conseqüente risco de surgimento de lesão por cisalhamento do epitélio respiratório, principalmente na presença de colapso alveolar e de vias aéreas. Essas alterações contribuiriam ainda mais para a predominância da fibrose nas regiões basais do pulmão.

Uma possível limitação do estudo foi a utilização de um grupo controle composto por voluntários acompanhados no Serviço de Geriatria do HCFMUSP. Apesar da maior facilidade e menor custo associados com a utilização de grupos controles de origem hospitalar, a presença de vieses relacionados ao fator que levou o indivíduo a utilizar o serviço de saúde deve ser sempre considerada ^[74].

A quantificação da massa de pulmão não aerado (colapsado) pela análise da tomografia computadorizada de tórax é baseada na relação quase linear que existe entre a atenuação ao raio X de um dado volume pulmonar (voxel) e a densidade física daquele volume de pulmão (relação entre massa e volume), sendo definido como colapso pulmonar áreas com atenuação variando entre -100 e +100 UH ^[53,54]. Em indivíduos normais, gás alveolar, tecido pulmonar e sangue capilar são os componentes responsáveis pela densidade radiológica do pulmão. Como a densidade física é uma razão, um aumento da densidade radiológica pode ser devido à

diminuição do gás alveolar e/ou aumento do volume de tecido pulmonar ^[54]. Em indivíduos sadios, existe normalmente um gradiente antero-posterior na distribuição do volume alveolar medido por métodos de medicina nuclear atribuído principalmente ao volume de sangue presente nos capilares pulmonares ^[53,75]. Após uma manobra de inspiração máxima, esse gradiente é abolido de maneira que a distribuição do volume alveolar torna-se homogênea na CPT. A densidade radiológica medida em UH também possui um gradiente vertical de distribuição. Entretanto, diferentemente do que ocorre com o volume alveolar, esse gradiente gravitacional permanece mesmo após uma inspiração máxima até a CPT. Isso significa que a densidade radiológica não mede apenas a aeração pulmonar mas uma combinação entre volume sanguíneo, volume de líquido intersticial e aeração. O aumento na massa de pulmão não aerado encontrado no nosso estudo pode ser atribuído apenas à diminuição do volume pulmonar (CPT → CRF → VR) e aumento do volume sanguíneo capilar e não à presença de colapso alveolar. Apesar dessas ressalvas, a tomografia computadorizada é o método mais utilizado na literatura para avaliação de colapso alveolar, principalmente em pacientes sob ventilação mecânica invasiva. Vários estudos demonstraram que existe uma boa correlação entre a massa de pulmão não aerado medida pela TC e a hipoxemia e *shunt* pulmonar tanto em pacientes com SDRA quanto em indivíduos normais submetidos à anestesia geral, além de uma associação entre a expansão da área não aerada e a melhora da oxigenação ^[76,77]. Essas observações validam a utilização desse instrumento na análise feita em nosso estudo.

6 - CONCLUSÕES

-
- O grupo fibrótico apresentou densidade pulmonar média maior nas posições CPT, CRF e VR a 21%.
 - Colapso de vias aéreas foi demonstrado em pacientes e controles após ventilação com O₂ a 100%.
 - Durante a ventilação em ar ambiente, apenas os pacientes com fibrose apresentaram colapso alveolar.
 - O colapso alveolar presente na CRF foi quase completamente revertido (88,4%) após uma manobra de inspiração máxima até a CPT, o que demonstra seu potencial de reversibilidade.

7 - ANEXOS

Anexo A - Tabela com os valores da massa de pulmão não aerado no grupo controle

	CPT (g%)	CRF 21% (g%)	CRF 100% (g%)	VR 21% (g%)	VR 100% (g%)
Controle 1	0	0,09	3,9	0,25	1,28
Controle 2	0	0	1,8	0	2,35
Controle 3	0,2	0,66	0,5	0,14	0,34
Controle 4	0	0,02	1,8	0,43	4,4
Controle 5	0,08	0	0,35	0,01	0
Controle 6	0	0	0,55	0	0,35
Controle 7	0	0	0,3	0,05	0,29
Controle 8	0	0	7,2	0,004	10,9
Controle 9	0	0	0,08	0	0,4
Controle 10	0	0	0	0	0
Controle 11	0	0	0	0	0,018
Controle 12	0	0	1,5	-	-

Anexo B- Tabela com os valores da massa de pulmão não aerado no grupo fibrose

	CPT (g%)	CRF 21% (g%)	CRF 100% (g%)	VR 21% (g%)	VR 100% (g%)
Paciente 1	0,14	1,84	2,7	3,2	5,1
Paciente 2	0,04	0,48	1,34	3,3	5,05
Paciente 3	0,09	3,01	5,7	3,9	7,05
Paciente 4	0	0,8	2,4	-	-
Paciente 5	1,1	8,9	9,3	14	12,8
Paciente 6	0,3	1,2	1,05	5,3	3,9
Paciente 7	0,03	1,8	5,06	1,03	1,57
Paciente 8	1	3,5	4,3	4,9	8,5
Paciente 9	0,2	3,2	3,1	4,5	4,9
Paciente 10	1,1	11,1	11,7	-	-
Paciente 11	5,1	15,8	22,3	15,04	22,6
Paciente 12	0,3	2,8	3,7	7,1	8
Paciente 13	0,12	3,3	4,8	2,2	5,7
Paciente 14	0,3	1,6	1,9	1,6	4
Paciente 15	0,45	1,6	1,5	1,6	2,3
Paciente 16	0	2,6	2,9	4,5	5,6
Paciente 17	0,2	1,6	3,4	7,3	7,4
Paciente 18	0	1,6	7,7	3,5	8,2

Anexo C- Tabela com os valores das densidades pulmonares no grupo controle

	CPT (UH)	CRF 21% (UH)	CRF 100% (UH)	VR 21% (UH)	VR 100% (UH)
Controle 1	-851	-722	-698	-711	-624
Controle 2	-853	-731	693	-702	-688
Controle 3	-855	-703	-759	-665	-735
Controle 4	-845	-732	-717	-698	-697
Controle 5	-893	-776	-799	-732	-743
Controle 6	-885	-746	-732	-728	-709
Controle 7	-860	-730	-800	-646	-588
Controle 8	-830	-751	-742	-728	-720
Controle 9	-830	-689	-759	-670	-689
Controle 10	-858	-739	-805	-712	-744
Controle 11	-869	-742	-730	-737	697
Controle 12	-753	-713	-649	-	-

UH: Unidades Hounsfield

Anexo D- Tabela com os valores das densidades pulmonares no grupo
fibrose

	CPT (UH)	CRF 21% (UH)	CRF 100% (UH)	VR 21% (UH)	VR 100% (UH)
Paciente 1	-844	-619	-678	-570	-583
Paciente 2	-799	-687	-745	-542	-502
Paciente 3	-790	-680	-689	-540	-616
Paciente 4	-761	-578	-599	-	-
Paciente 5	-815	-623	-635	-538	-33
Paciente 6	-715	-510	-551	-431	-456
Paciente 7	-678	-504	-484	-477	-393
Paciente 8	-791	-653	-607	-561	-568
Paciente 9	-844	-667	-734	-494	-603
Paciente 10	-678	-509	-496	-	-
Paciente 11	-701	-384	-395	-337	-330
Paciente 12	-762	-561	-561	-409	-373
Paciente 13	-795	-523	515	-417	-425
Paciente 14	-647	-611	-576	-633	-609
Paciente 15	-728	-584	-556	-384	-403
Paciente 16	-761	-544	-497	-449	-427
Paciente 17	-669	-450	-413	-490	-398
Paciente 18	-718	-499	-463	-494	-406

UH: Unidades Hounsfield

8 - REFERÊNCIAS

1. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(2):277-304.
2. Iwai K, Mori T, Yamada N, Yamaguchi M, Hosoda Y. Idiopathic pulmonary fibrosis. Epidemiologic approaches to occupational exposure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994. 150(3): p. 670-5.
3. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(2 Pt 1):646-64.
4. Katzenstein AL, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(4 Pt 1):1301-15.
5. Orens JB, Kazerooni EA, Martinez FJ, Curtis JL, Gross BH, Flint JP 3rd. The sensitivity of high-resolution CT in detecting idiopathic pulmonary fibrosis proved by open lung biopsy. A prospective study. *Chest.* 1995;108(1):109-15.

6. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, Cailles JB, Black CM, du Bois RM. Functional impairment in lone cryptogenic fibrosing alveolitis and fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis: a comparison. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(5):1657-64.
7. Corrin B, Dewar A, Rodriguez-Roisin R, Turner-Warnick M. Fine structural changes in cryptogenic fibrosing alveolitis and asbestosis. *J Pathol*. 1985;147(2):107-19.
8. Henson PM. Possible roles for apoptosis and apoptotic cell recognition in inflammation and fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2003;29(3 Suppl):S70-6.
9. Selman M, King TE, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med*. 2001;134(2):136-51.
10. Selman M, Pardo A. The epithelial/fibroblastic pathway in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2003;29(3 Suppl):S93-7.
11. 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(1):242-8.
12. Hubbard R, Lewis S, Richards K, Johnston I, Britton J. Occupational exposure to metal or wood dust and aetiology of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Lancet*. 1996;347(8997):284-9.

13. Hubbard R, Venn A, Smith C, Cooper M, Johnston I, Britton J. Exposure to commonly prescribed drugs and the etiology of cryptogenic fibrosing alveolitis: a case-control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(3 Pt 1):743-7.
14. Vergnon JM, Vincent M, de The G, Mornex JF, Weynants P, Brune J. Cryptogenic fibrosing alveolitis and Epstein-Barr virus: an association? *Lancet*. 1984;2(8406):768-71.
15. Pinsker KL, Schneyer B, Becker N, Kamholz SL. Usual interstitial pneumonia following Texas A2 influenza infection. *Chest*. 1981;80(2):123-6.
16. Jiwa M, Steenbergen RD, Zwaan FE, Kluin PM, Raap AK, van der Ploeg M. Three sensitive methods for the detection of cytomegalovirus in lung tissue of patients with interstitial pneumonitis. *Am J Clin Pathol*. 1990;93(4):491-4.
17. Irving WL, Day S, Johnston ID. Idiopathic pulmonary fibrosis and hepatitis C virus infection. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148(6 Pt 1):1683-4.
18. Uhal BD. Apoptosis in lung fibrosis and repair. *Chest*. 2002;122(6 Suppl):293S-298S.
19. Barbas-Filho JV, Ferreira MA, Sesso A, Kairalla RA, Carvalho CR, Capelozzi VL. Evidence of type II pneumocyte apoptosis in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis (IFP)/usual interstitial pneumonia (UIP). *J Clin Pathol*. 2001;54(2):132-8.

-
20. Myers JL, Katzenstein AL. Epithelial necrosis and alveolar collapse in the pathogenesis of usual interstitial pneumonia. *Chest*. 1988;94(6):1309-11.
 21. Katzenstein AL. Pathogenesis of "fibrosis" in interstitial pneumonia: an electron microscopic study. *Hum Pathol*. 1985;16(10):1015-24.
 22. Burkhardt A. Alveolitis and collapse in the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140(2):513-24.
 23. Wright JL. Diseases of the small airways. *Lung*. 2001;179(6):375-96.
 24. Kraft M. The distal airways: are they important in asthma? *Eur Respir J*. 1999;14(6):1403-17.
 25. Martin HB, Proctor DF. Pressure-volume measurements on dog bronchi. *J Appl Physiol*. 1958;13(3):337-43.
 26. Macklem PT, Proctor DF, Hogg JC. The stability of peripheral airways. *Respir Physiol*. 1970;8(2):191-203.
 27. Griesse M. Pulmonary surfactant in health and human lung diseases: state of the art. *Eur Respir J*. 1999;13(6):1455-76.
 28. Ostrow D, Cherniack RM. Resistance to airflow in patients with diffuse interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis*. 1973;108(2):205-10.
 29. Fulmer JD, Roberts WC, von Gal ER, Crystal RG. Small airways in idiopathic pulmonary fibrosis. Comparison of morphologic and physiologic observations. *J Clin Invest*. 1977;60(3):595-610.

-
30. Myre M, Allard S, Bernard C, Martin RR. Clinical, functional and pathological correspondence in early stage idiopathic pulmonary fibrosis: evidence for small airway obstruction 1-2. *Respiration*. 1988;53(3):174-86.
 31. Schofield NC, Davies RJ, Cameron IR, Green M. Small airways in fibrosing alveolitis. *Am Rev Respir Dis*. 1976;113(6):729-35.
 32. Fulmer JD, Roberts WC, von Gal ER, Crystal RG. Morphologic-physiologic correlates of the severity of fibrosis and degree of cellularity in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest*. 1979;63(4):665-76.
 33. Gibson GJ, Pride NB. Pulmonary mechanics in fibrosing alveolitis: the effects of lung shrinkage. *Am Rev Respir Dis*. 1977;116(4):637-47.
 34. Hanley ME, King TE Jr, Schwarz MI, Watters LC, Shen AS, Cherniack RM. The impact of smoking on mechanical properties of the lungs in idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144(5):1102-6.
 35. Thompson MJ, Colebatch HJ. Decreased pulmonary distensibility in fibrosing alveolitis and its relation to decreased lung volume. *Thorax*. 1989;44(9):725-31.
 36. Nath AR, Capel LH. Inspiratory crackles and mechanical events of breathing. *Thorax*. 1974;29(6):695-8.
 37. Piirila P, Sovijarvi AR. Crackles: recording, analysis and clinical significance. *Eur Respir J*. 1995;8(12):2139-48.

-
38. Crotti S, Mascheroni D, Caironi P, Pelosi P, Ronzoni G, Mondino M, Marini JJ, Gattinoni L. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: a clinical study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(1):131-40.
 39. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi Filho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, Munoz C, Oliveira R, Takagaki TY, Carvalho CR. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1998;338(6):347-54.
 40. Salge JM, Rocha MJJ, Ferreira JC, Kairalla RA, Souza R, Amato MBP, Carvalho CRR. Estudo funcional das pequenas vias aéreas nas pneumopatias intersticiais idiopáticas. *J Bras Pneumol*. 2006;32(suplemento 5):S230.
 41. Mello GCF, Dolhnikoff M, Kairalla RA, Carvalho CRR, Saldiva PHN, Mauad T. Alterações estruturais das pequenas vias aéreas na pneumonia intersticial idiopática, pneumonia intersticial não específica, pneumonia de hipersensibilidade e bronquiolite crônica. *J Bras Pneumol*. 2006;32(Suplemento 5):S318-S319.
 42. Carvalho CRR, Ferreira JC, Rocha MJJ, Kairalla RA, Harris RS, Salge JM, Malhotra A, Kacmarek R. Um modelo sigmóide melhor descreve curvas pressão-volume de pacientes com fibrose pulmonar idiopática. *J Bras Pneumol*. 2006;32(Suplemento 5):S311-S312.
 43. Muscedere JG, Mullen JB, Gan K, Slutsky AS. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(5):1327-34.

-
44. Tsuchida S, Engelberts D, Peltekova V, Hopkins N, Frndova H, Babyn P, McKerlie C, Post M, McLoughlin P, Kavanagh BP. Atelectasis causes alveolar injury in nonatelectatic lung regions. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(3):279-89.
 45. Brusasco V, Crapo R, Viegi G. Coming together: the ATS/ERS consensus on clinical pulmonary function testing. *Eur Respir J*. 2005;26(1):1-2.
 46. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J; ATS/ERS Task Force. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J*. 2005;26(1):153-61.
 47. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J; ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38.
 48. Crawford AB, Cotton DJ, Paiva M, Engel LA. Effect of airway closure on ventilation distribution. *J Appl Physiol*. 1989;66(6):2511-5.
 49. Nunn JF, Coleman AJ, Sachithanandan T, Bergman NA, Laws JW. Hypoxaemia and atelectasis produced by forced expiration. *Br J Anaesth*. 1965;37:3-12.
 50. Nunn JF, Williams IP, Jones JG, Hewlett AM, Hulands GH, Minty BD. Detection and reversal of pulmonary absorption collapse. *Br J Anaesth*. 1978;50(2):91-100.

-
51. Burger Jr EJ, Macklem P. Airway closure: demonstration by breathing 100 percent O₂ at low lung volumes and by N₂ washout. *J Appl Physiol.* 1968;25(2):139-48.
 52. Victorino JA, Borges JB, Okamoto VN, Matos GF, Tucci MR, Caraméz MP, Tanaka H, Sipmann FS, Santos DC, Barbas CS, Carvalho CR, Amato MB. Imbalances in regional lung ventilation: a validation study on electrical impedance tomography. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(7):791-800.
 53. Drummond GB. Computed tomography and pulmonary measurements. *Br J Anaesth.* 1998;80(5):665-71.
 54. Gattinoni L, Caironi P, Pelosi P, Goodman LR. What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(9):1701-11.
 55. Borges JB, Okamoto VN, Matos GF, Caraméz MP, Arantes PR, Barros F, Souza CE, Victorino JA, Kacmarek RM, Barbas CS, Carvalho CR, Amato MB. Reversibility of lung collapse and hypoxemia in early acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(3):268-78.
 56. Baptista AL, Parra ER, Filho JV, Kairalla RA, de Carvalho CR, Capelozzi VL. Structural features of epithelial remodeling in usual interstitial pneumonia histologic pattern. *Lung.* 2006;184(4):239-44.
 57. Chu EK, Whitehead T, Slutsky AS. Effects of cyclic opening and closing at low- and high-volume ventilation on bronchoalveolar lavage cytokines. *Crit Care Med.* 2004;32(1):168-74.

-
58. Lee KW, Chung SY, Yang I, Lee Y, Ko EY, Park MJ. Correlation of aging and smoking with air trapping at thin-section CT of the lung in asymptomatic subjects. *Radiology*. 2000;214(3):831-6.
 59. Mastora I, Remy-Jardin M, Sobaszek A, Boulenguez C, Remy J, Edme JL. Thin-section CT finding in 250 volunteers: assessment of the relationship of CT findings with smoking history and pulmonary function test results. *Radiology*. 2001;218(3):695-702.
 60. Milic-Emili J, Henderson JA, Dolovich MB, Trop D, Kaneko K. Regional distribution of inspired gas in the lung. *J Appl Physiol*. 1966;21(3):749-59.
 61. Holland J, Milic-Emili J, Macklem PT, Bates DV. Regional distribution of pulmonary ventilation and perfusion in elderly subjects. *J Clin Invest*. 1968;47(1):81-92.
 62. Leblanc P, Ruff f, Milic-Emili J. Effects of age and body position on "airway closure" in man. *J Appl Physiol*. 1970;28(4):448-51.
 63. Hudgel DW, Devadatta P. Decrease in functional residual capacity during sleep in normal humans. *J Appl Physiol*. 1984;57(5):1319-22.
 64. O'Donnell DE, Chau LK, Webb KA. Qualitative aspects of exertional dyspnea in patients with interstitial lung disease. *J Appl Physiol*. 1998;84(6):2000-9.
 65. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, Taguchi Y, Nagai S, Itoh H, Ohi M, Sato A, Kudoh S. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(9):1040-7.

-
66. Parambil JG, Myers JL, Ryu JH. Histopathologic features and outcome of patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis undergoing surgical lung biopsy. *Chest*. 2005;128(5):3310-5.
 67. Martinez FJ, Safrin S, Weycker D, Starki KM, Bradford WZ, King Jr TE, Flaherty KR, Schwartz DA, Noble PW, Raghu G, Brown KK, IPF Study Group. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med*. 2005;142(12 Pt 1):963-7.
 68. Strieter RM. Pathogenesis and natural history of usual interstitial pneumonia: the whole story or the last chapter of a long novel. *Chest*. 2005;128(5 Suppl 1):526S-532S.
 69. Pan LH, Ohtani H, Yamauchi K, Nagura H. Co-expression of TNF alpha and IL-1 beta in human acute pulmonary fibrotic diseases: an immunohistochemical analysis. *Pathol Int*. 1996;46(2):91-9.
 70. Tajima S, Oshikawa K, Tominaga S, Sugiyama Y. The increase in serum soluble ST2 protein upon acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2003;124(4):1206-14.
 71. Robinson PC, Watters LC, King TE, Mason RJ. Idiopathic pulmonary fibrosis. Abnormalities in bronchoalveolar lavage fluid phospholipids. *Am Rev Respir Dis*. 1988;137(3):585-91.
 72. Honda T, Ota H, Arai K, Hayama M, Fujimoto K, Yamazaki Y, Haniuda M. Three-dimensional analysis of alveolar structure in usual interstitial pneumonia. *Virchows Arch*. 2002;441(1):47-52.
 73. Brennan NJ, Morris AJ, Green M. Thoracoabdominal mechanics during tidal breathing in normal subjects and in emphysema and fibrosing alveolitis. *Thorax*. 1983;38(1):62-6.

-
74. Hennekens CH, Buring JE. Epidemiology in Medicine. 1st ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1987.
 75. Rhodes CG, Wollmer P, Fazio F, Jones T. Quantitative measurement of regional extravascular lung density using positron emission and transmission tomography. J Comput Assist Tomogr. 1981;5(6):783-91.
 76. Gattinoni L, Pesenti A, Bombino M, Baglioni S, Rivolta M, Rossi F, Rossi G, Fumagali R, Marcolin R, Mascheroni D. et al. Relationships between lung computed tomographic density, gas exchange, and PEEP in acute respiratory failure. Anesthesiology. 1988;69(6):824-32.
 77. Pelosi P, Goldner M, McKibben A, Adams A, Ecchener G, Caironi P, Losappio S, Gattinoni L, Marini JJ. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: an experimental study. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164(1):122-30.