



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pneumologia

Abordagem do doente com fibrose pulmonar idiopática

Mariana Ribeiro Marçal

Junho'2019



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pneumologia

Abordagem do doente com fibrose pulmonar idiopática

Mariana Ribeiro Marçal

Orientado por:

Prof. Doutora Maria de Fátima Miguel Rodrigues

Junho'2019

Resumo

A fibrose pulmonar idiopática (IPF) é uma doença difusa do interstício pulmonar (DDIP) que se manifesta por fibrose progressiva e irreversível e que afeta principalmente adultos de idade avançada. Apesar dos avanços crescentes na abordagem terapêutica, o prognóstico da IPF é mau e a doença tende a evoluir inevitavelmente para falência respiratória terminal ou para outras complicações como o cancro do pulmão, com sobrevida média entre os 2 a 4 anos após o diagnóstico.

Trata-se de uma patologia com etiologia desconhecida embora de provável relação com a interação entre alterações genéticas que afetam a integridade das células epiteliais alveolares, fatores ambientais e alterações que levam ao envelhecimento precoce das células.

Estes doentes apresentam-se geralmente com quadros sintomáticos inespecíficos caracterizados por dispneia de esforço progressiva e tosse não produtiva. Pela baixa especificidade dos sintomas, a tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) torna-se o método de diagnóstico central da IPF, sendo que o padrão imagiológico que melhor define esta doença é o padrão UIP (*usual interstitial pneumonia*). Segundo as orientações mais recentes da *American Thoracic Society*, *European Respiratory Society*, *Japanese Respiratory Society* e *Latin American Thoracic Society* (ATS/ERS/JRS/ALAT), um diagnóstico preciso requer primariamente a exclusão de outras DDIP de causa conhecida concomitantemente com a presença do padrão de UIP na TCAR ou de combinações específicas dos padrões imagiológicos encontrados na TCAR com os padrões histopatológicos em doentes submetidos a biópsia pulmonar. Em casos inconclusivos, a abordagem multidisciplinar torna-se preponderante na obtenção de um diagnóstico definitivo. Na marcha diagnóstica podem ainda ser necessários outros exames complementares (lavado broncoalveolar, serologias, testes de função respiratória) na tentativa de exclusão de outros diagnósticos ou na avaliação do prognóstico e evolução da doença.

A Pirfenidona e o Nintedanib são, até o momento, os únicos fármacos aprovados e recomendados que demonstraram eficácia confirmada na redução do declínio funcional e na progressão da doença. Nos casos de doença terminal, o transplante pulmonar constitui a única terapêutica disponível capaz de melhorar a sobrevida e restaurar a função pulmonar. O algoritmo do tratamento deve ainda incluir opções não farmacológicas, como a oxigenoterapia em doentes com hipoxemia, a reabilitação respiratória e os

cuidados paliativos, que apesar de não alterarem o curso da doença, conferem melhor qualidade de vida aos doentes. Inclui ainda o tratamento de comorbidades e complicações frequentes que interferem com o prognóstico da doença, como é o caso do enfisema pulmonar, das exacerbações agudas, da doença do refluxo gastroesofágico e a síndrome da apneia obstrutiva do sono.

Palavras-chave:

Doenças Difusas do Interstício Pulmonar, Fibrose Pulmonar Idiopática

O trabalho final expressa a opinião do autor e não da FML

Abstract

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is an interstitial lung disease that mostly affects people of advanced age and is characterized by progressive and irreversible fibrosis. Despite the ever-changing updates to the therapeutic approach of IPF, its prognosis is still poor and the disease tends to inevitably evolve into terminal respiratory failure or other complications, such as lung cancer. Accordingly, the median survival time from the date of diagnosis is 2 to 4 years.

Though the etiology of IPF is still unknown, it is hypothesized that the disease develops as a result of an interaction between a genetic architecture affecting epithelial cell integrity, environmental factors and accelerated ageing-associated changes.

The clinical symptoms of IPF are usually nonspecific, but generally include exertional dyspnea and a non-productive cough. The low specificity of the clinical presentation gave rise to the central role that high resolution CT (HRCT) plays on the diagnosis of this pathology nowadays, with the most typical finding being the usual interstitial pneumonia (UIP) pattern. According to the most recent guidelines by the American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society and Latin American Thoracic Society (ATS/ERS/JRS/ALAT), the diagnosis of IPF requires the exclusion of other known causes of ILD and either the presence of the HRCT patterns of UIP or specific combinations of HRCT patterns and histopathology patterns in patients subjected to lung biopsy. In cases that remain dubious, a multidisciplinary approach is preponderant in the establishment of the definitive diagnosis. The diagnostic workup might entail other tests, such as a bronchoalveolar lavage, serological screening and pulmonary function testing, so as to rule out other diagnostic hypotheses or allow a prognostic and disease progression evaluation.

So far, Pirfenidone and Nintedanib are the only drugs to have shown efficacy in slowing functional decline and disease progression, granting their approval and recommendation for the treatment of IPF. When it comes to advanced stage disease, lung transplantation seems to be the only therapeutic option associated with improved survival rates and restored pulmonary function. The treatment algorithm should also comprise non-pharmacological options, such as oxygen therapy in patients with hypoxemia, pulmonary rehabilitation and palliative care, as these measures, even if not changing the clinical course of the disease, have demonstrated a beneficial effect on quality of life. The treatment of common comorbidities and complications, such as pulmonary emphysema,

acute exacerbations, gastro-oesophageal reflux and obstructive sleep apnoea, should also be contemplated, as these affect the long-term prognosis.

Key words:

Interstitial Lung Disease; Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Lista de abreviaturas

- AIP:** *Acute interstitial pneumonia* (pneumonia intersticial aguda)
- ALAT:** *Latin American Thoracic Society* (Sociedade Torácica Latino-americana)
- ATS:** *American Thoracic Society* (Sociedade Torácica Americana)
- BPC:** Biópsia pulmonar cirúrgica
- CEA:** Células epiteliais alveolares
- CEAII:** Células epiteliais alveolares tipo II
- COP:** *Cryptogenic organizing pneumonia* (pneumonia organizativa criptogénica)
- CPAP:** Pressão positiva contínua das vias aéreas
- CTVA:** Cirurgia toracoscópica vídeo-assistida
- DDIP:** Doenças difusas do interstício pulmonar
- DIP:** *Desquamative interstitial pneumonia* (pneumonia intersticial descamativa)
- DLCO:** Capacidade de difusão do monóxido de carbono
- DPOC:** Doença pulmonar obstrutiva crónica
- DRGE:** Doença do refluxo gastroesofágico
- DTC:** Doença do tecido conjuntivo
- ERS:** *European Respiratory Society* (Sociedade Respiratória Europeia)
- FGF:** Fator de crescimento dos fibroblastos
- FVC:** Capacidade vital forçada
- GAP:** *Gender, Age, Physiology Index*
- HP:** Hipertensão pulmonar
- IIP:** *Idiopathic interstitial pneumonia* (pneumonia intersticial idiopática)
- IPF:** *Idiopathic pulmonary fibrosis* (fibrose pulmonar idiopática)
- JRS:** *Japanese Respiratory Society* (Sociedade Respiratória Japonesa)
- LBA:** Lavado broncoalveolar
- LIP:** *Idiopathic lymphoid interstitial pneumoniae* (pneumonia intersticial linfocítica)
- NAC:** N-acetilcisteína
- NSIP:** *Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia* (Pneumonia intersticial não específica)
- PAPm:** Pressão média na artéria pulmonar
- PDGF:** Fator de crescimento derivado das plaquetas
- PM6:** Prova de marcha dos 6 minutos

PPFE: *Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis* (Fibroelastose pleuroparenquimatosa idiopática)

RB-ILD: *Respiratory bronchiolitis associated interstitial lung disease* (Bronquiolite respiratória associada a doença difusa do interstício pulmonar)

SAOS: Síndrome da apneia obstrutiva do sono

SGRQ: *St. George's Respiratory Questionnaire*

TC: Tomografia computadorizada

TCAR: Tomografia computadorizada de alta resolução

TLC: Capacidade pulmonar total

UIP: Pneumonia intersticial usual

VEGF: Fator de crescimento do endotélio vascular

VMI: Ventilação mecânica invasiva

VMNI: Ventilação mecânica não invasiva

Índice

Introdução	9
Classificação	11
Epidemiologia	13
Patogénese	15
Fatores de risco:	15
Genética.....	15
Ambiente	16
Epigenética	17
Idade	17
De que forma se interligam estes fatores de risco?	17
Diagnóstico	19
Apresentação clínica	19
Provas de função respiratória	19
Imagiologia	20
Histologia	23
Lavado broncoalveolar	24
Biomarcadores	25
Critérios e algoritmo de diagnóstico	26
Tratamento	28
Tratamento farmacológico	28
Pirfenidona	28
Nintedanib	30
Qual é o fármaco de primeira linha no tratamento da IPF?	31
Outros fármacos	32
Tratamento não farmacológico	32
Reabilitação Respiratória	32
Cuidados paliativos	33
Oxigenoterapia	33
Ventilação mecânica	34
Transplante pulmonar.....	34
Tratamento das complicações e comorbilidades	35
Exacerbação aguda.....	35

Enfisema Pulmonar	36
Hipertensão pulmonar	36
Doença do refluxo gastroesofágico	36
Síndrome da apneia obstrutiva do sono.....	37
Evolução e prognóstico.....	38
Conclusão	40
Agradecimentos	41
Referências Bibliográficas	41

Introdução

As doenças difusas do interstício pulmonar (DDIP) representam um grande e heterogêneo grupo de patologias que se caracteriza pela combinação de padrões de proliferação celular, inflamação intersticial e fibrose que afetam o parênquima pulmonar -os alvéolos, o epitélio alveolar, o endotélio capilar e os espaços entre essas estruturas- bem como os tecidos perivasculares e linfáticos. Algumas destas patologias vão ser secundárias a causas conhecidas, como é o caso das doenças do tecido conjuntivo, doenças associadas a exposições ambientais e a fármacos, hipersensibilidade a antígenos inalados ou a sarcoidose, enquanto outras não vão apresentar causa identificável e por isso vão denominar-se de pneumonias intersticiais idiopáticas (IIP).

A fibrose pulmonar idiopática (IPF) constitui a forma mais comum de IIP e também a mais agressiva, para a qual não existe cura. É uma doença que se manifesta por fibrose pulmonar progressiva, com carácter crónico e de etiologia desconhecida. Apesar de ser considerada rara, a sua prevalência tem vindo a crescer ao longo dos anos, afetando sobretudo homens fumadores acima dos 60 anos.

O diagnóstico precoce é um marcador essencial no prognóstico da doença, no entanto a sua realização é muitas vezes complexa e requer a integração entre uma correta história clínica, exame objetivo, achados imagiológicos e, se necessário, achados histológicos.

Durante muito tempo, o transplante pulmonar foi considerado a única opção terapêutica eficaz no tratamento da IPF. Desde aí, múltiplos fármacos e moléculas foram testados em ensaios clínicos, com a maioria a demonstrar resultados desanimadores. Os avanços na compreensão dos mecanismos patogénicos envolvidos no desenvolvimento da doença e a padronização dos critérios diagnósticos levaram ao desenvolvimento de dois fármacos antifibróticos modificadores de doença, o Nintedanib e a Pirfenidona, os únicos a mostrarem benefícios documentados na diminuição da progressão da doença, no aumento da sobrevida e na melhoria da qualidade de vida destes doentes. Para além disso, deve-se destacar a importância do tratamento das comorbilidades e complicações, bem como o tratamento não farmacológico (reabilitação respiratória, cuidados paliativos e oxigenoterapia), no alívio dos sintomas e na melhoria da qualidade de vida.

O objetivo desta revisão bibliográfica é descrever a abordagem clínica mais correta ao doente com IPF, passando pela classificação da doença no grupo das DDIP, atualização dos mecanismos de patogénese, discussão de métodos e critérios de

diagnóstico e revisão do tratamento mais aceite atualmente, através da evidência e das orientações clínicas mais recentes.

Classificação

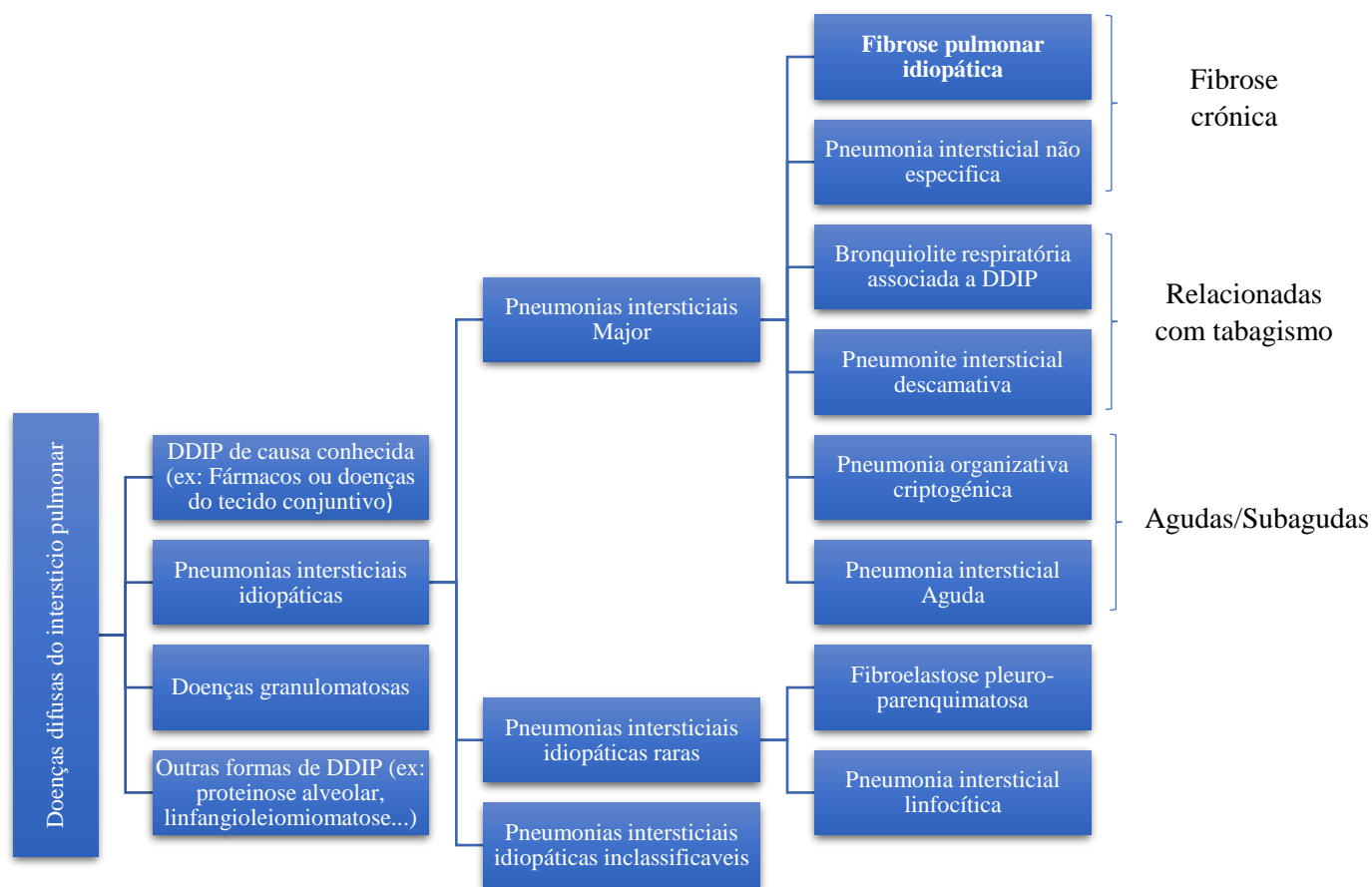


Figura 1 – Quadro resumo da classificação das DDIP adaptado e traduzido da classificação proposta pela ATS/ERS em 2002 e da sua atualização em 2013.

A IPF faz parte de um grupo heterogéneo de doenças que afetam o sistema respiratório denominado DDIP. Estas caracterizam-se de forma global por padrões de inflamação e fibrose que resultam em dano do parênquima pulmonar, com especial afeção do interstício. Este grupo engloba mais de 200 entidades clínico patológicas diferentes (1) que se podem apresentar de forma aguda ou crónica e com graus de inflamação e de fibrose muito variáveis. Dada a dificuldade no diagnóstico inicial e diferencial destas entidades, cujas apresentações clínicas e patológicas podem surgir de forma muito semelhante, houve necessidade de standardizar a sua classificação. Em 2002 surge a primeira classificação realizada pela *American Thoracic Society* em conjunto com a *European Respiratory Society* (ATS/ERS). Esta classificação foi elaborada por uma equipa multidisciplinar que, com base no estudo dos achados da história clínica, exame objetivo, manifestações clínicas, histopatologia e características imagiológicas, conseguiu elaborar um documento que separa este grupo heterogéneo de doenças em

entidades específicas e isoladas, possibilitando desta forma uma abordagem uniforme e consistente, bem como a clarificação da terminologia, definição e descrição destas doenças na prática clínica (2). Em 2013 a ATS/ERS fez uma atualização da classificação realizada em 2002. Dentro do conjunto de alterações realizadas, destaca-se o acréscimo da fibroelastose pleuroparenquimatosa idiopática (PPFE) como entidade singular pertencente ao grupo das IIP raras e a subdivisão das IIP (3).

A classificação original divide as DDIP em quatro grupos. Num primeiro grupo encontramos as DDIP de causa conhecida, resultantes de toxicidade pulmonar induzida por fármacos, secundárias a uma exposição ambiental/profissional ou no contexto das doenças do tecido conjuntivo (DTC). No terceiro grupo estão inseridas as doenças difusas associadas a inflamação granulomatosa como a sarcoidose e a pneumonite de hipersensibilidade, sendo estas as DDIP mais frequentes. O quarto grupo vai englobar um conjunto de doenças raras e heterogêneas, nomeadamente a histiocitose pulmonar de células de *Langerhans*, a linfangioleiomiomatose e a proteinose alveolar.

As IIP representam o segundo grupo das DDIP. Neste grupo vão-se inserir as DDIP de etiologia desconhecida que compartilham características clínicas semelhantes e onde se encontra a IPF. A mais recente classificação divide as IIP em três grupos específicos: IIP *major*, raras e inclassificáveis (3). As IIP *major* incluem: fibrose pulmonar idiopática (IPF); pneumonia intersticial não específica (NSIP); bronquiolite respiratória associada a doença difusa do interstício pulmonar (RB-ILD), pneumonia intersticial descamativa (DIP), pneumonia organizativa criptogénica (COP) e pneumonia intersticial aguda (AIP). Dentro desta divisão categorizaram-se ainda estas entidades como doenças pulmonares fibrosantes (IPF e NSIP), doenças relacionadas com o tabagismo (RB-ILD e DIP) e doenças agudas/subagudas (COP e AIP) (3). As IIP raras englobam a fibroelastose pleuroparenquimatosa idiopática (PPFE) e a pneumonia intersticial linfocítica (LIP), que, como o nome indica, são entidades relativamente raras, especialmente na sua forma idiopática. O diagnóstico das IIP inclassificáveis considera-se nos casos em que não se cumpram critérios para nenhuma das categorias clássicas das IIP, ou seja, quando existam dados clínicos imagiológicos ou histológicos inconclusivos, discordância entre o quadro clínico, alterações imagiológicas e histológicas ou na presença de uma entidade ainda não caracterizada (3).

Epidemiologia

Determinar e caracterizar a epidemiologia da IPF a nível global demonstrou-se uma árdua tarefa ao longo do tempo. A IPF compartilhou ao longo da história problemas e limitações com outras doenças respiratórias crônicas raras, principalmente no grande grupo das DDIP. Uma das principais limitações deveu-se à inexistência de uma definição específica e clara da doença ao longo do tempo (4-5), problema que permaneceu até à primeira classificação das DDIP em 2001, o que torna os dados epidemiológicos prévios a esta classificação pouco fiáveis e esclarecedores. Além disto, as mudanças sucessivas nas orientações clínicas de diagnóstico e na nomenclatura adotada, o diagnóstico complexo e muitas vezes tardio na história natural da doença e o subdiagnóstico, constituem problemas que, aliados às diferenças encontradas nas metodologias dos diversos estudos epidemiológicos realizados e à impossibilidade de comparar os seus resultados (5), fizeram com que determinar e quantificar a distribuição da IPF no tempo e geograficamente fosse até hoje uma questão complexa.

Os estudos revelam de forma consensual que a IPF é a forma mais comum de IIP (4-7), sendo responsável por 20% a 50% de todos casos diagnosticados (4). Uma revisão sistemática que estudou a incidência global da IPF (5,6) estimou uma taxa que variava entre 2,8 a 9,3 por 100.000 habitantes/ano na América do Norte e na Europa, demonstrando taxas significativamente mais baixas na Ásia e na América do Sul (0,5 a 4,2 casos por 100000 habitantes/ano (7)). Diferença que se deve, provavelmente, ao fraco desenvolvimento dos cuidados de saúde nestes países e que resulta num baixo número de diagnósticos realizados e à ausência de registo da doença nos certificados de óbito. A variação da incidência regional dentro de cada país estudado também foi observada, refletindo a importância de uma provável relação causal entre a exposição a fatores de risco ambientais ou ocupacionais e o desenvolvimento da doença. A incidência mundial é comparável em diversos estudos à de várias condições neoplásicas, como o cancro do estômago, fígado, testicular e do colo do útero (5,7).

A prevalência nos Estados Unidos da América (EUA) ronda os 10 a 60 casos por 100000 habitantes (8), no entanto um estudo de 2011 realizado apenas com adultos com idade superior a 65 anos mostrou uma prevalência calculada de 494 casos por 100000 habitantes (9), comprovando o que outros estudos viriam a demonstrar mais tarde também, ou seja, que a prevalência aumenta com a idade. A maioria dos doentes encontra-se numa faixa etária superior a 50 anos no momento do diagnóstico, com a idade média

a rondar os 65 anos (4,7,10). A IPF afeta em maior proporção os homens em comparação com as mulheres (4,7,10). Tanto a prevalência como a incidência de IPF está a aumentar gradualmente, com a Europa a contribuir com 40000 casos novos por ano (4,6), número que se estima que vá aumentar nos próximos anos, possivelmente devido à otimização dos métodos de diagnóstico e aumento da esperança média de vida.

No que concerne à mortalidade, a IPF apresenta taxas elevadas que parecem estar a aumentar de forma consistente em todo o Mundo, com uma sobrevida média entre 2 a 4 anos (4,6). Só em 2014, a IPF foi responsável por 28000 a 65000 mortes na Europa e 13000 a 17000 nos EUA (4), números a ter em conta numa doença considerada rara. Tal como a incidência e a prevalência, a mortalidade é maior nos indivíduos de sexo masculino e aumenta com a idade (4). O aumento da mortalidade parece estar relacionado com os mesmos fatores que explicam o aumento da incidência e prevalência e que se sobrepõem à emergência dos novos fármacos modificadores da sobrevida. A causa mais frequente de morte, nestes doentes, é a insuficiência respiratória (60%), seguida de doença cardiovascular (8,5%) e cancro do pulmão (2,9%) (4).

Desconhece-se a influência de fatores étnicos, raciais e culturais na prevalência, incidência ou mortalidade da doença.

Embora rara, a IPF trata-se de uma doença importante, pois é a que tem maior impacto epidemiológico e pior prognóstico de entre todas as IIP (4,11).

Patogénese

A pneumonia intersticial usual (UIP) é o padrão anatomopatológico que melhor caracteriza a IPF (6). Este padrão é composto por focos de fibrose heterogénea (temporal e espacial), aglomerados de fibroblastos e miofibroblastos, e deposição excessiva de colagénio e de matriz extracelular, com conseqüente distorção e deformação da arquitetura normal do pulmão. Os processos biológicos que estão por detrás do desenvolvimento deste padrão refletem uma resposta anómala das células na tentativa de cicatrização de lesões do epitélio alveolar causadas por estímulos lesivos repetitivos ao longo do tempo (6,7,12–16).

Originalmente, acreditava-se que a IPF pertencesse ao grupo das doenças inflamatórias crónicas, em que a inflamação persistente conduzia à fibrose; Porém, vários estudos ao longo dos anos têm vindo a contrariar esta hipótese, com o reconhecimento da falta de eficácia de fármacos anti-inflamatórios e imunossuppressores no tratamento da IPF a comprovarem esta nova teoria (6,7,11–13,15,17).

Embora se desconheça concretamente quais são os fatores que iniciam este processo patológico, o paradigma atual sugere que a IPF é conseqüência da interação entre três elementos fundamentais: alterações genéticas que afetam a integridade das células epiteliais alveolares, fatores ambientais e alterações que levam ao envelhecimento precoce das células (12).

Fatores de risco:

Genética

A presença de uma predisposição genética como fator relevante no desenvolvimento da IPF é evidenciada pela existência de uma forma familiar da doença. A IPF familiar representa 5% dos diagnósticos de IPF e é clínica e histologicamente indistinguível da IPF esporádica, embora as formas familiares tendam a ter uma apresentação inicial em idades mais precoces e possam apresentar algumas diferenças no padrão radiológico. A transmissão é autossómica dominante, com penetrância variável (14,17).

Várias alterações genéticas foram associadas ao desenvolvimento da IPF. Mutações nos genes que codificam a proteína surfactante C e A2, ambas expressas pelas células epiteliais alveolares tipo II (CEAII), resultam na formação de proteínas

precursoras anormais que se acumulam no retículo endoplasmático destas células gerando *stress* no mesmo. Este processo dá origem a uma cascata de eventos que culmina na ativação de vias de apoptose ou ativação excessiva destas células, podendo servir como *trigger* no desenvolvimento da doença (6,7,12–17).

Diversas alterações em genes que codificam a telomerase (principalmente nos genes TERT e TERC) foram observadas em doentes com IPF. A telomerase é a enzima responsável pela prevenção do encurtamento dos telómeros em cada ciclo de replicação celular e conseqüentemente pela manutenção da integridade do DNA e sobrevivência da célula. Mutações nesta enzima levam à aceleração do processo de encurtamento dos telómeros e ao envelhecimento precoce da célula que culmina com a sua senescência ou apoptose, processos que estão associados à ativação de vias que promovem a fibrose e anomalias nos processos de reparação celular. Mesmo na ausência de mutações, estudos observaram que doentes com IPF apresentavam células epiteliais alveolares (CEA) com telómeros mais curtos que a população em geral (6,12–17).

O MUC5B é um gene expresso no epitélio bronquiolar pulmonar que tem evidenciado em diversos estudos uma forte associação com a IPF. Tem sido observado nestes doentes a presença de um polimorfismo na região promotora deste gene (rs35705950) que parece ser responsável pelo aumento da sua expressão. Os estudos sugerem que este aumento de expressão é responsável pela hiperprodução crônica de muco que leva a uma dificuldade de drenagem mucociliar e, como consequência, a um maior tempo de exposição a partículas tóxicas que não são eliminadas, com potenciação de inflamação e fibrose (6,7,12–17).

Ambiente

Estudos epidemiológicos evidenciaram que as exposições ocupacionais e ambientais, por exemplo, ao pó da madeira, metais, areia e sílica, a poluição, a microaspiração crônica de conteúdo gástrico, o tabagismo, bem como as infecções a agentes patogênicos (bactérias, vírus e fungos) podem conferir um risco acrescido de desenvolvimento de IPF (6,7,11-14,16). A exposição ao tabaco é o fator de risco com maior ligação ao desenvolvimento de IPF, sendo que as evidências indicam que existe uma resposta patológica autossustentada contínua mesmo após a cessação tabágica. A exposição prolongada aos agentes já mencionados parece ser responsável por micro agressões ao epitélio alveolar, mecanismo importante no desenvolvimento da IPF (6).

Epigenética

Qualquer processo que modifique a atividade dos genes sem alterar o código genético é definido como uma alteração epigenética. As alterações epigenéticas detetadas mais frequentemente são a metilação do DNA e as modificações nas histonas. A desregulação da ação do RNA não codificante (especialmente microRNAs) foi recentemente incluída como parte das alterações epigenéticas associadas à IPF. O papel da epigenética no desenvolvimento da IPF parece centrar-se na ação que os mecanismos de metilação do DNA, modificações das histonas e microRNAs têm na mediação da influência genética e ambiental na expressão genética e nas características da doença (14). Evidências crescentes sustentam a existência de um papel central das alterações epigenéticas no desenvolvimento da IPF (12,14).

Idade

O envelhecimento celular consiste num processo fisiológico que ocorre através da perda de função e fraqueza progressiva das células com o tempo. As alterações celulares (com maior afeção do epitélio alveolar) e clínicas relacionadas com a idade desempenham um papel importante na IPF (8,12–16). Os estudos sugerem que vários acontecimentos fisiológicos e patológicos, como a instabilidade genómica, a perda da função da telomerase, alterações epigenéticas, perda da proteostase, disfunção mitocondrial, senescência celular, perda de células-tronco e comunicação intercelular anómala, podem constituir a base do processo de envelhecimento precoce das CEA detetado e dessa forma ajudar no desenvolvimento da IPF (14). As células epiteliais que se tornam senescentes adquirem um padrão secretório anormal com maior ativação de vias fibróticas e aumento da resistência dos miofibroblastos à apoptose (12,14).

De que forma se interligam estes fatores de risco?

Os fenómenos genéticos e epigenéticos contribuem para o desenvolvimento de um epitélio alveolar disfuncional que se torna suscetível a micro agressões recorrentes de exposições ambientais. A incapacidade que este epitélio disfuncional apresenta na cicatrização após lesões repetitivas contribui de forma significativa para a propagação do processo fisiopatológico que leva à IPF (6,7,14,15,17). A perda de regeneração epitelial leva à apoptose destas células com colapso alveolar, disrupção da membrana basal e

consequentemente da barreira alveolocapilar. Posteriormente ocorre extravasamento de proteínas (incluindo fibrina e fibronectina) para os espaços intersticial e alveolar através dos capilares, com ativação da cascata de coagulação, formação de neovasos e ativação das CEA na tentativa de reparação da membrana, especialmente das CEAI, responsáveis pela formação de outras células epiteliais (6). As CEA ativadas criam um microambiente pró-fibrótico que propicia o recrutamento, migração, proliferação de fibrócitos e fibroblastos, bem como a sua diferenciação em miofibroblastos (6,15). São vários os mediadores pró-fibróticos que interferem neste processo, com especial ênfase para o TGF β 1 (6,7,15). Este fator de crescimento produzido pelas CEAI é responsável por promover a transição epitélio-mesenquimatosa, pela ativação das células mesenquimatosas residentes, por induzir a diferenciação das células epiteliais em miofibroblastos e pela produção de outros mediadores pró-fibróticos e pró-angiogênicos (14). Para além do TGF β 1, para todo este processo contribui ainda o fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e o fator de crescimento dos fibroblastos (FGF) (6,8). Aglomerados de fibroblastos e miofibroblastos ativos formam focos fibroblásticos responsáveis pela produção e deposição de matriz extracelular e colagénio no interstício (13), acontecimento que posteriormente leva à remodelação pulmonar progressiva, fibrose e distorção da arquitetura normal do pulmão (7).

Diagnóstico

Apresentação clínica

A idade de início dos sintomas ocorre normalmente em doentes entre os 60-70 anos do sexo masculino. Estes doentes apresentam-se geralmente com quadros sintomáticos inespecíficos caracterizados por dispneia de esforço progressiva e tosse não produtiva (7,8,17–20). Na prática clínica, estes sintomas são muitas vezes atribuídos a outras patologias, como a insuficiência cardíaca ou a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) (8,17). Isto faz com que o diagnóstico correto e o início do tratamento sejam efetuados anos depois do começo dos sintomas, com impacto na sobrevida e no prognóstico da doença (8). Embora este quadro tenha, na maioria das vezes, uma evolução progressiva em meses a anos, em situações raras, os doentes podem ter uma apresentação inicial da doença de forma aguda, com dispneia que evolui em dias a semanas, acompanhada de febre e sintomas semelhantes aos de um quadro gripal (mialgias, cefaleias...) (12,20). Estes casos representam exacerbações agudas da IPF e requerem um diagnóstico diferencial cuidadoso com outras formas de DDIP que se manifestam de forma aguda (ex: COP e AIP). Sintomas como perda de peso, febre, mialgias e artralguas são incomuns e sugerem outros diagnósticos (17).

Ao exame físico, o mais comum é a existência de crepitações inspiratórias bibasais à auscultação pulmonar e o hipocratismo digital (presente em cerca de 30% dos doentes) (7,18,20).

Provas de função respiratória

O estudo da função ventilatória (espirometria, pletismografia e capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLco)) e prova de marcha dos 6 minutos (PM6) são úteis na avaliação inicial das alterações da função pulmonar e na monitorização da progressão da doença (21). Os volumes pulmonares podem estar normais em fases iniciais ou em casos de coexistência de enfisema pulmonar (comum em fumadores). Porém, tanto a capacidade vital forçada (FVC) quanto a capacidade pulmonar total (TLC) diminuem à medida que a fibrose progride e são responsáveis pelo padrão restritivo que caracteriza a doença (8,17,19,21). A DLco está geralmente comprometida, mesmo em estadios iniciais

da doença, e também diminui à medida que a IPF progride, traduzindo desta forma o comprometimento progressivo das trocas gasosas ao nível alveolar (7,8,17,21).

Avaliação laboratorial

As alterações laboratoriais observadas em doentes com IPF são limitadas e pouco específicas. A principal utilidade e vantagem da avaliação laboratorial no diagnóstico da IPF é a exclusão de outras DDIP de causa conhecida que se podem apresentar com um padrão UIP imagiológico e de forma semelhante clinicamente, embora com melhor prognóstico (17). Atualmente, as orientações clínicas mais recentes da ATS/ERS/JRS/ALAT recomendam a realização de testes serológicos de rotina a todos os doentes com suspeita de IPF. É recomendado o doseamento no soro dos títulos de anticorpos antinucleares (ANA), fator reumatoide (FR), anticorpo anticitrulinado cíclico (Anti-CCP), proteína C-reativa (PCR) e velocidade de sedimentação (VS). Testes serológicos adicionais devem ser considerados com base na suspeita clínica (sinais e sintomas característicos) de uma DTC (20). Alguns especialistas recomendam um conjunto mais extenso de testes serológicos onde incluem os anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA), enzimas musculares e outros anticorpos específicos de doença (20).

Imagiologia

A radiografia de tórax característica de um doente com IPF apresenta um padrão reticular caracterizado por opacidades intersticiais e pequenos quistos com distribuição periférica e de predomínio nos ângulos costo-frénicos e nos lobos inferiores (17,18). Estas alterações radiográficas são raras nos doentes assintomáticos e são muitas vezes achados accidentais na clínica que devem ser investigados de forma mais específica através da Tomografia Computadorizada (TC) ou TCAR (17).

A TC é um exame fundamental na avaliação da IPF, no entanto a obtenção de imagens que permitam o seu diagnóstico só é possível através do uso da técnica de alta resolução, que produz cortes finos (< 1,5 mm) com reconstrução espacial de alta resolução (20,22,23). A especificidade da TCAR em definir padrões imagiológicos específicos permite que IPF possa ser diagnosticada apenas com base na clínica e nos achados radiológicos, sem necessidade de realizar uma biópsia pulmonar (8,17).

O padrão imagiológico que melhor caracteriza a IPF é o de UIP (7,8,11,12,17,18,22,23). Este é caracterizado por alterações de predomínio periférico, basal e bilateral, subpleurais, com distribuição heterogénea, opacidades reticulares, padrão “favo de mel” de predomínio subpleural e bronquiectasias de tração, que podem ou não estar presentes. Áreas de atenuação em “vidro despolido” podem estar presentes, mas não são uma característica do padrão UIP (20). A maioria destes doentes são fumadores ou ex-fumadores e como consequência disso podem ser observadas áreas de enfisema pulmonar com predomínio nos lobos superiores (17). A linfadenopatia mediastínica representa outro achado comum na TCAR e parece refletir uma reação hiperplásica secundária a um processo inflamatório crónico coexistente (17,20). Um diagnóstico definitivo de UIP através da TCAR tem um valor preditivo de diagnóstico de IPF de 90 a 100%, o que permite fazer o diagnóstico sem necessidade de realizar uma biópsia pulmonar (17,23,24). No entanto, na maioria dos casos o diagnóstico definitivo de UIP não é possível devido à dificuldade no reconhecimento do padrão “favo de mel”, uma das principais características deste padrão (17,22,23,25,26).

Conforme definido pela ATS/ERS/JRS/ALAT em 2018, o padrão “favo de mel” é caracterizado por espaços aéreos quísticos agrupados, com diâmetros compreendidos entre os 3 e os 10 mm, de paredes bem definidas e com uma distribuição de predomínio subpleural (20). O diagnóstico é dependente do observador e, por vezes, não é fácil a distinção entre o padrão em “favo de mel”, bronquiectasias de tração e enfisema combinado com fibrose, requerendo especialistas experientes (14,23,25).

As novas orientações clínicas da ATS/ERS/JRS/ALAT incorporam quatro categorias diagnósticas de acordo com padrão exibido pela TCAR (20): padrão de UIP, padrão “provável” UIP, padrão “indeterminado para UIP” e “diagnóstico alternativo”. O padrão de “provável” UIP é definido por alterações reticulares subpleurais bibasais, com distribuição heterogénea, bronquiectasias ou bronquiolectasias de tração de predomínio periférico, áreas de atenuação em “vidro despolido” e ausência de padrão em “favo de mel”. Um padrão “indeterminado para UIP” não cumpre critérios para UIP nem para UIP “provável” e a sua distribuição não sugere uma alternativa diagnóstica específica. O seu diagnóstico deve incluir evidências subtis de reticulação subpleural e bibasal e áreas de atenuação em “vidro despolido”. Por fim, o padrão de “diagnóstico alternativo” engloba todos os padrões com características radiográficas atípicas que sugerem um diagnóstico alternativo. São exemplos disso a presença de placas pleurais calcificadas no contexto de um padrão de UIP (sugestivo de asbestose), grande extensão das áreas de atenuação em

“vidro despolido” com padrão de mosaico (sugestivo de pneumonite de hipersensibilidade), retração fibrótica posterior dos hilos com nódulos múltiplos septais (sugestivo de sarcoidose), atenuação em “vidro despolido” com preservação das regiões subpleurais (sugestivo de NSIP), derrame e espessamento pleural (sugestivo de DTC) e predomínio das alterações nos lobos superior e médio e zona peribroncovascular (8,12,18).

A TCAR também pode ser usada para avaliar a natureza progressiva da IPF e na avaliação do prognóstico. As alterações reticulares tendem a aumentar e a progredir para os lobos superiores, podendo evoluir para padrão em “favo de mel” ao longo do tempo. Os espaços aéreos quísticos característicos do padrão em “favo de mel” podem aumentar de tamanho ou permanecer estáveis com o tempo (17).



Figura 2- Radiografia do tórax mostrando opacidades reticulares, mais marcadas nas bases (*) e redução do volume pulmonar num doente com IPF (19).

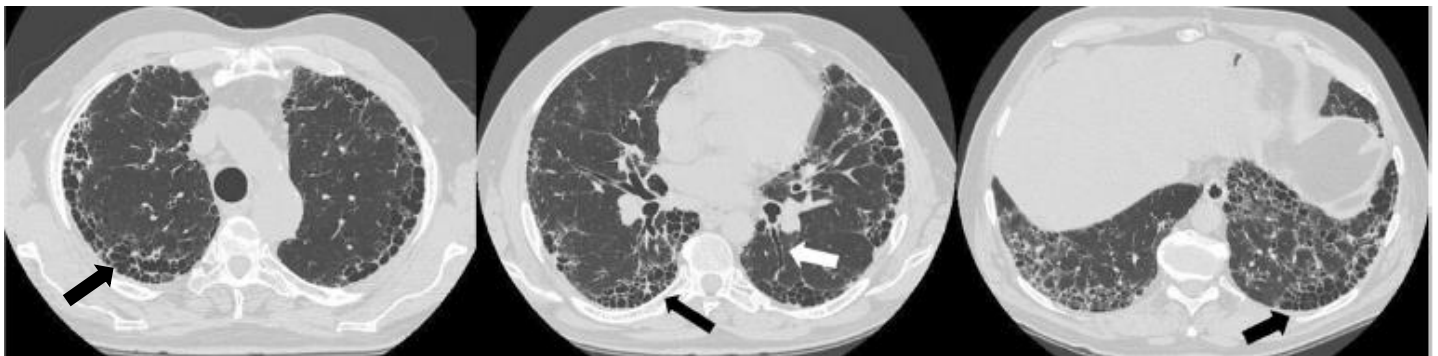


Figura 3- Padrão UIP típico na TCAR. Da esquerda para a direita estão representadas imagens de cortes axiais das regiões superior, média e inferior do pulmão. Nas imagens observa-se um padrão em "favo de mel" de predomínio basal subpleural (setas pretas) com bronquiectasias de tração (setas brancas) e opacidades reticulares (14).

Histologia

Nos casos em que a apresentação clínica e os achados imagiológicos (ausência de padrão UIP) não permitem efetuar o diagnóstico de IPF com segurança, a realização de uma biópsia pulmonar cirúrgica (BPC) é necessária para assegurar o diagnóstico definitivo (7,8,12,17,20,25). Devem ser colhidas amostras de tecido pulmonar de vários lobos (pelo menos 2), evitando as áreas com maior gravidade de doença, uma vez que essas áreas vão apresentar fibrose avançada que não vai permitir o diagnóstico (8,17,20,23,25). Uma revisão sistemática (27) revelou que a taxa de mortalidade associada à realização de uma BPC, aos 30 dias pós-procedimento, variava entre os 2,1% e os 4,3%, dependendo do método cirúrgico adotado. Posto isto, torna-se necessário contrabalançar os benefícios e os riscos antes de prosseguir para este tipo de procedimento uma vez que, tal como a maioria dos procedimentos cirúrgicos, este apresenta risco associado de complicações graves, como é o caso das exacerbações agudas (7,12). A biópsia pulmonar está contraindicada em doentes de alto risco, incluindo aqueles com hipoxemia grave em repouso, hipertensão pulmonar grave, FVC ou DLco gravemente reduzidos (inferior a 50% e inferior a 30%, respetivamente) ou com comorbilidades graves (8,20). As orientações mais recentes indicam que a biópsia pulmonar por cirurgia toracoscópica vídeo-assistida (CTVA) é uma abordagem preferível à toracotomia (20,24), demonstrando tempos cirúrgicos, de hospitalização e complicações pós-operatórias mais reduzidos, quando comparada com a BPC clássica (28). A criobiópsia pulmonar transbrônquica tem vindo a mostrar-se um método promissor e menos invasivo que o CTVA ou BPC clássica, no entanto, apesar da experiência com este método estar a crescer, os dados atuais não corroboram o seu uso e é necessária mais evidência para que seja recomendada no futuro (8,12,17,24). A biópsia pulmonar transbrônquica é um método cada vez menos utilizado como procedimento diagnóstico na IPF. Apesar de ser um método seguro, as amostras obtidas são pequenas e têm baixa precisão para o padrão UIP (29), traduzindo-se numa reduzida eficácia no diagnóstico de IPF (17) (diagnostica apenas 36% dos doentes (20)).

O padrão histológico de UIP é caracterizado por fibrose intersticial com heterogeneidade espacial e envolvimento irregular do parênquima pulmonar, áreas de fibrose acentuada, distorção da arquitetura do pulmão e padrão microscópico em “favo de mel” (espaços aéreos quísticos revestidos por epitélio bronquiolar e preenchidos por muco) (7,12,17,20). Estas alterações histológicas afetam frequentemente as regiões

subpleurais e paraseptais mais intensamente (20). Na interface entre o tecido pulmonar fibrótico e o tecido pulmonar normal são visualizados agregados de fibroblastos e miofibroblastos em proliferação (focos fibroblásticos) em volta de uma matriz densa (7).

As orientações clínicas mais recentes da ATS/ERS/JRS/ALAT (20), baseadas em cinco critérios histopatológicos principais (fibrose acentuada com distorção de arquitetura pulmonar, predomínio nas regiões subpleurais e paraseptais, envolvimento heterogêneo do parênquima pulmonar, focos fibroblásticos e ausência de características inconsistentes com o padrão de UIP), definem quatro categorias/níveis de confiança de diagnóstico histológico de UIP: UIP padrão; UIP provável; UIP indeterminado e diagnóstico alternativo (Tabela 1). Estes níveis de confiança são baseados no parecer do médico anatomopatologista e têm um valor limitado na prática clínica, sendo que devem ser usados com cautela fora do contexto dos ensaios clínicos e sempre em conjunto com a restante informação do doente.

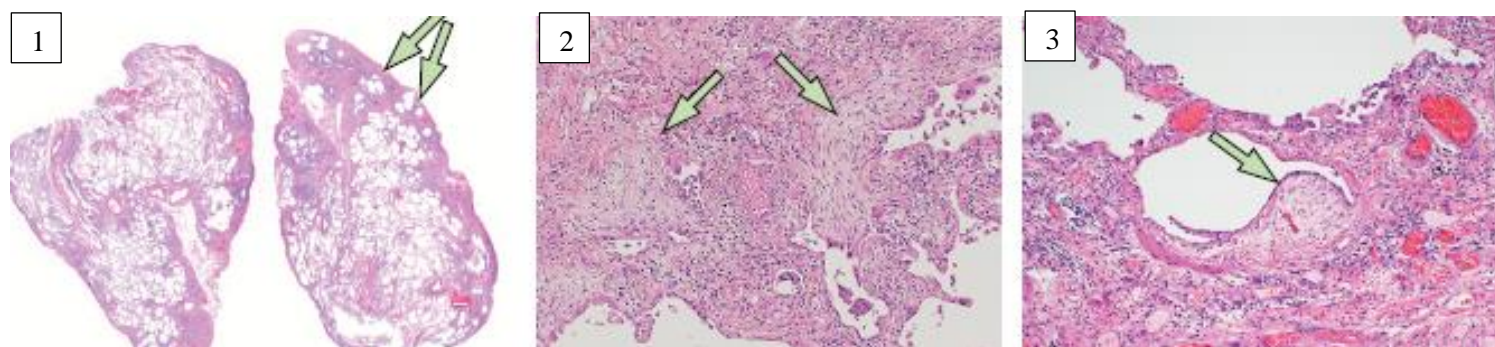


Figura 4- Padrão UIP numa amostra de biópsia pulmonar. Na imagem 1 observa-se fibrose acentuada, de predomínio subpleural e paraseptal, e padrão histológico em "favo de mel" (setas). Nas imagens 2 e 3 observam-se focos fibroblásticos, com forma convexa e composição edematosa (setas) (23).

Lavado broncoalveolar

De acordo com as orientações clínicas mais recentes, a principal função do lavado broncoalveolar (LBA) na avaliação dos doentes com suspeita de IPF assenta na exclusão de hipóteses diagnósticas alternativas (11,24), particularmente nos casos de pneumonia eosinofílica, sarcoidose e processos infecciosos (17,20). Nos doentes com IPF, os resultados da LBA são inespecíficos, havendo predominância de macrófagos e neutrófilos no lavado, com ou sem aumento dos eosinófilos (17,20).

Biomarcadores

Os biomarcadores são substâncias, estruturas ou processos que podem ser objetivamente medidos e avaliados como indicadores de processos biológicos, processos patológicos ou de resposta a uma intervenção terapêutica (30). O uso dos biomarcadores na IPF, com especial destaque para metaloproteínas e proteínas circulantes específicas, encontra-se em estudo e parece constituir uma ferramenta com potencial futuro na abordagem clínica da IPF e no aumento da precisão do diagnóstico (8,12).

Padrão UIP	UIP provável	UIP indeterminado	Diagnóstico alternativo
Evidência de marcada fibrose com distorção arquitetural (padrão em “favo de mel” e/ou fibrose destrutiva)	Presença de algumas características do padrão UIP mas numa extensão que impossibilita o diagnóstico definitivo de UIP/IPF E	Evidência de fibrose com ou sem distorção arquitetural com alterações que favorecem outro padrão que não o UIP ou um padrão UIP secundário a outras causas (presença de granulomas, membranas hialinas, alterações predominantes das vias aéreas centrais, pneumonia em organização, inflamação intersticial marcada sem associação a fibrose, pleurite fibrótica crónica)	Presença de características de outros padrões histológicos de IIP (Ausência de focos fibroblásticos ou fibrose escassa) em todas as biópsias
Fibrose com distribuição subpleural e/ou paraseptal	Ausência de características que sugiram outro diagnóstico OU	Presença de algumas características do padrão UIP concomitantemente com outras características que sugerem um diagnóstico alternativo	Características histológicas sugestivas de diagnósticos alternativos (pneumonite de hipersensibilidade, histiocitose pulmonar de células de <i>Langerhans</i> , linfangioleiomiomatose ou sarcoidose)
Presença de fibrose com envolvimento heterogêneo do pulmão	Apenas padrão em “favo de mel”		
Presença de focos fibroblásticos			
Ausência de características que sugiram outro diagnóstico			

Tabela 1 – Tradução livre dos critérios histopatológicos de UIP da ATS/ERS/JRS/ALAT (2018)

Critérios e algoritmo de diagnóstico

Segundo as orientações da ATS/ERS/JRS/ALAT de 2018 (20), o diagnóstico da IPF requer a presença dos seguintes critérios:

1. Exclusão de outras causas conhecidas de DDIP juntamente com a presença do ponto 2 ou 3;
2. A presença do padrão de UIP na TCAR;
3. Combinações específicas dos padrões imagiológicos encontrados na TCAR com os padrões histopatológicos em doentes submetidos a biópsia pulmonar

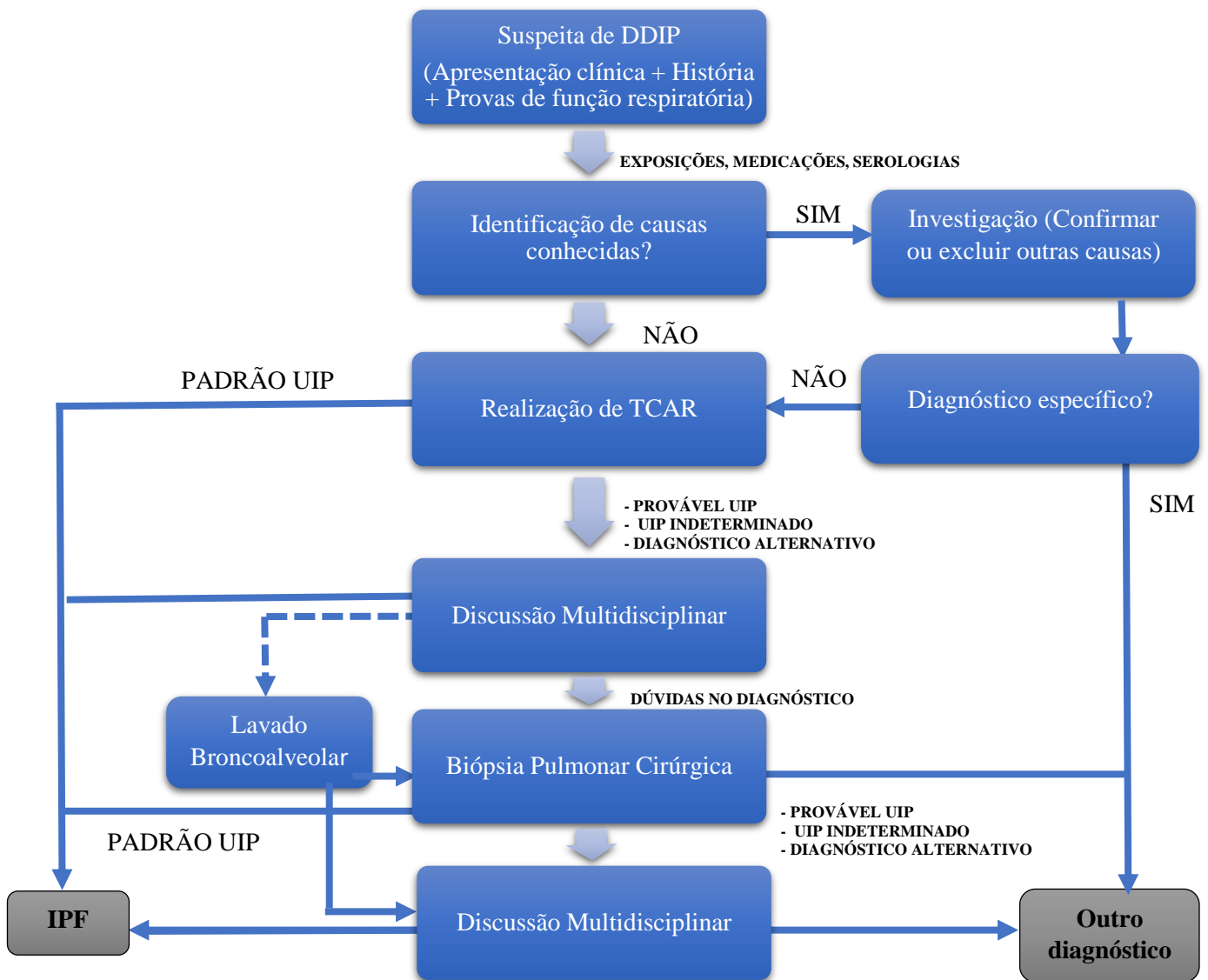


Figura 5 – Algoritmo de diagnóstico adaptado e traduzido de orientações clínicas da ATS/ERS/JRS/ALAT (2018)

Quando o quadro clínico de um doente coloca a suspeita de um diagnóstico de IPF (padrão de fibrose bilateral na radiografia de tórax ou TC; crepitações inspiratórias bibasais; idade > 60 anos; dispneia de esforço progressiva e tosse não produtiva (23)), o primeiro passo é tentar avaliar e procurar causas possíveis para esse quadro. Deve ser realizada uma história clínica aprofundada de forma a identificar causas conhecidas de DDIP, como a pneumonite por hipersensibilidade crónica ou DTC, patologias mais comuns em jovens adultos. Deve-se questionar os doentes sobre exposições ambientais e profissionais prévias a ambientes potencialmente alérgicos, a radiação ou a novas medicações, procurar sinais e sintomas associados a doenças autoimunes (artralgias, febre, alterações na pele ou visão, fenómeno de *Raynaud*) e pedir as serologias específicas destas (23). A opinião do médico reumatologista deve ser solicitada quando a história, o exame objetivo ou os testes serológicos sugeriram o diagnóstico de uma DTC (8).

Na presença de causas identificáveis, o doente deve prosseguir para uma investigação mais aprofundada de forma a excluir ou confirmar outras causas.

Na ausência de causas identificáveis após esta fase inicial, a IPF deve ser incluída no diagnóstico diferencial, especialmente quando estamos perante doentes com idade superior a 60 anos. Nesta fase, a TCAR do tórax deve ser realizada com o objetivo de identificar padrões imagiológicos específicos que podem auxiliar no diagnóstico, como é o caso do UIP. A presença de um padrão típico de UIP na TCAR é diagnóstico de IPF. Quando a combinação entre os achados clínicos e os exames de imagem não permite o diagnóstico, deve ser discutida em reunião multidisciplinar a possibilidade de realizar uma BPC, atendendo sempre à idade e às comorbilidades do doente em questão. A presença de um padrão UIP histológico permite, na maioria das vezes, o diagnóstico definitivo de IPF. Quando este padrão não está presente, a discussão em equipa multidisciplinar experiente (pneumologistas, imagiologistas, anatomopatologistas e outros especialistas da área) permanece o *Gold Standard* do diagnóstico e permite decidir a abordagem terapêutica a adotar caso a caso (8,14,20,22,23).

Suspeita de IPF		Padrões Histológicos obtidos através da BPC			
		UIP	UIP provável	UIP indeterminado	Diagnóstico alternativo
Padrões da TCAR	UIP	IPF	IPF	IPF	Outro diagnóstico
	UIP provável	IPF	IPF	Provável IPF	Outro diagnóstico
	UIP indeterminado	IPF	Provável IPF	Diagnóstico indeterminado	Outro diagnóstico
	Diagnóstico alternativo	Provável IPF	Outro diagnóstico	Outro diagnóstico	Outro diagnóstico

Tabela 2 – Combinação entre os resultados da TCAR e BPC adaptado da tradução livre da ATS/ERS/JRS/ALAT (2018)

Tratamento

Tratamento farmacológico

A abordagem farmacológica da IPF sofreu grandes mudanças desde o início dos primeiros ensaios clínicos, há 30 anos atrás. Este curso variável refletiu sobretudo os avanços na compreensão dos mecanismos patogénicos envolvidos no desenvolvimento da doença, a padronização dos critérios diagnósticos usados e as melhorias na metodologia dos ensaios clínicos randomizados. A Pirfenidona e o Nintedanib são, até ao momento, os únicos fármacos aprovados e recomendados que demonstraram eficácia confirmada na redução do declínio funcional e na progressão da doença.

A maioria dos estudos utilizou o cálculo do declínio na FVC a longo prazo como objetivo primário, uma vez que se comprovou que era um bom preditor da mortalidade (31).

Pirfenidona

A Pirfenidona (5-metil-1-fenil-2(1H)-piridona) é um fármaco com propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e antifibróticas (32,33) que atua na regulação da expressão do TGF- β , FGF e PDGF e na inibição da síntese de fibroblastos e colagénio, ação demonstrada em vários estudos *in vitro* e *in vivo* (33). Porém, o seu mecanismo de ação preciso não é claro e pensa-se que atue em múltiplos alvos. Os primeiros ensaios clínicos de fase II e III reconheceram este fármaco como potencial arma terapêutica no tratamento da IPF foram realizados no Japão e, apesar de não comprovarem o objetivo principal, detetaram uma melhoria significativa no declínio da FVC e na sobrevida livre de progressão (tempo que decorre até à diminuição de 10% da FVC basal, diminuição de 15% da Dlco basal ou morte) associada ao tratamento com doses altas de Pirfenidona (34,35). Mais tarde, surgiram os ensaios clínicos CAPACITY (004 e 006) (36), dois ensaios multinacionais, de fase III, randomizados, duplamente cegos, simultâneos e controlados por placebo, destinados a avaliar a segurança e eficácia de Pirfenidona em doentes com IPF ligeira a moderada (níveis basais de FVC superiores ou iguais a 50% e Dlco superiores ou iguais a 35%). Os ensaios 004 (2403mg/dia vs 1197 mg/dia vs placebo) e 006 (2403 mg/dia vs placebo) pretendiam determinar a alteração na FVC ao fim de 72 semanas. No ensaio 004, os doentes que tratados com Pirfenidona em doses

elevadas (2403 mg/dia) apresentaram uma diminuição significativa do declínio da FVC (-8% vs -12,5%) e da prevalência dos doentes que diminuíram a $FVC \geq 10\%$, em comparação com o grupo placebo. O grupo de doentes tratado com baixas doses de Pirfenidona (1197mg/dia) apresentaram resultados intermédios entre o grupo que recebeu doses elevadas e o que recebeu placebo, demonstrando que o efeito na diminuição do declínio da função pulmonar seria dose-dependente. No ensaio 006 não foram encontradas diferenças significativas no declínio da FVC entre o grupo tratado com Pirfenidona e o grupo tratado com placebo. Em 2010 é publicada uma revisão da *Cochrane Database* (37), envolvendo os estudos já mencionados, que confirmou que o tratamento com a Pirfenidona reduzia significativamente a taxa de declínio funcional e progressão da doença em doentes com IPF. Em 2011, o uso da Pirfenidona no tratamento da IPF, que já tinha sido aprovado no Japão em 2008, é aprovado na Europa. Ao mesmo tempo, a *US Food and Drug Administration* chumba a sua aprovação devido às discrepâncias encontradas nos resultados dos ensaios CAPACITY e solicita um estudo adicional de fase III de forma a comprovar a eficácia e segurança deste fármaco. Surge assim o ensaio ASCEND (38), de fase III, randomizado, duplamente cego, com uma amostra de 555 doentes com doença leve a moderada divididos aleatoriamente em dois grupos: grupo tratado com Pirfenidona 2403 mg/dia vs grupo tratado com placebo. O objetivo do ensaio era determinar a alteração na FVC ao fim de 52 semanas e comparar o resultado nos dois grupos. Os resultados mostraram que o tratamento com Pirfenidona levou a um aumento da sobrevida livre de progressão (reduziu em 47% o número de doentes com declínio $\geq 10\%$ na FVC) e a uma diminuição no declínio da FVC (-164mL vs -280mL) ao fim de 52 semanas de tratamento. O uso da Pirfenidona no tratamento da IPF foi aprovado nos EUA após a publicação dos resultados do ensaio ASCEND.

A análise secundária agrupada dos estudos CAPACITY e ASCEND (39) revelou ainda que o tratamento com Pirfenidona 2403 mg/dia, comparado com placebo, ao fim de 1 ano reduzia a mortalidade associada à doença e a outras causas (40). Uma análise mais recente destes estudos indica que a eficácia da Pirfenidona é independente da gravidade da doença de base, demonstrando efeitos positivos em doentes com falência ligeira, moderada ou severa da função pulmonar e, desta forma, a sua toma deve ser iniciada no momento do diagnóstico (39,41).

Deve ser iniciado o tratamento com fórmula oral em doses mais baixas e posteriormente titular durante 4 semanas até chegar à dose recomenda de 2403 mg/dia (3

comprimidos de 267mg, 3 vezes ao dia), de forma a reduzir a incidência de efeitos adversos (42).

Os efeitos adversos mais associados ao tratamento com Pirfenidona são as náuseas (36%), o *rash* (30%), a fadiga (26%), a dispepsia (19%) e a fotossensibilidade (9%). A elevação das transaminases constitui outro efeito adverso comum e os seus níveis devem ser monitorizados regularmente (42,43). A maioria dos efeitos adversos ocorre nos 6 primeiros meses de tratamento e geralmente são bem tolerados, sendo que raramente levam à descontinuação do fármaco por parte do doente. A sua ingestão após as refeições pode ajudar a reduzir a incidência dos efeitos gastrointestinais (42).

Nintedanib

O Nintedanib é um fármaco inibidor intracelular da tirosina cinase, desenvolvido inicialmente como agente antitumoral (44), cuja atividade consiste na inibição do recetor do VEGF e outros mediadores profibróticos, como o PDGF, FGF e TGF- β , tendo um efeito anti-inflamatório e antifibrótico demonstrado em ensaios experimentais *in vitro* e *in vivo* (45,46). A eficácia e segurança do Nintedanib foi investigada inicialmente no ensaio clínico TOMORROW (47), um ensaio de fase II, multinacional, duplamente cego, randomizado e controlado por placebo. Este ensaio sugeriu que o tratamento com Nintedanib, 150 mg duas vezes por dia durante 52 semanas, estaria associado a uma redução no declínio da FVC (60 mL/ano vs 190mL/ano), embora sem significado estatístico, a menos episódios de exacerbações agudas e a maior preservação da qualidade de vida (segundo o *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ)), em comparação com o placebo. Os resultados deste estudo levaram à realização dos ensaios INPULSIS (INPULSIS-1 e 2) (48), multinacionais, de fase III, randomizados, duplamente cegos, simultâneos e controlados por placebo, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do tratamento com Nintedanib (150 mg, 2 vezes por dia). Os resultados demonstraram uma redução significativa na taxa de declínio da FVC ao longo de um período de 52 semanas, nos doentes tratados com Nintedanib em comparação com o placebo. Na análise combinada dos ensaios clínicos, a diferença média no declínio da FVC foi de 109,9 mL/ano, em comparação com o grupo placebo, e houve aumento da sobrevida livre de progressão. Não foi observado nenhum benefício na mortalidade a longo prazo associado ao tratamento com Nintedanib nos ensaios INPULSIS ou na análise combinada com o ensaio TOMORROW (49). Os resultados dos ensaios TOMORROW e INPULSIS-2

sugeriram que o tratamento com Nintedanib reduzia a frequência e aumentava o tempo decorrido até ao primeiro episódio de exacerbação aguda de IPF, com aumento da preservação da qualidade de vida (segundo o SGRQ), embora isso não tenha sido observado no ensaio INPULSIS-1 (47,48). À semelhança da Pirfenidona, análises posteriores destes estudos sugeriram que o tratamento com Nintedanib é igualmente eficaz em doentes com doença leve, moderada ou grave, independentemente das características da doença e da presença de um padrão definitivo ou provável de UIP radiologicamente no momento do diagnóstico (50).

O tratamento deve ser iniciado no momento do diagnóstico sendo que a dose recomendada são 150 mg duas vezes ao dia, em fórmula oral (8,51).

Os efeitos adversos mais associados ao tratamento com o Nintedanib são a diarreia (62%), as náuseas (24%) e vômitos (12%). A elevação das transaminases constitui outro efeito adverso comum e os seus níveis devem ser monitorizados regularmente (51,52). Estes efeitos adversos são geralmente bem tolerados, no entanto, em alguns casos, pode ser necessário reduzir a dose do fármaco (11% do doentes) ou descontinuá-lo (5%). Os antidiarreicos e a fluidoterapia podem ser eficazes no tratamento dos episódios de diarreia mais severos (51).

O uso do Nintedanib no tratamento da IPF foi aprovado nos EUA e na Europa em 2014.

Qual é o fármaco de primeira linha no tratamento da IPF?

Meta-análises realizadas (53,54) indicam que a eficácia da Pirfenidona e do Nintedanib no tratamento da IPF é semelhante, sendo que ambos os fármacos estão recomendados segundo as orientações mais recentes do comité de ATS/ERS/JRS/ALAT (2015) (55). A decisão sobre que fármaco usar como tratamento de primeira linha deve, portanto, basear-se não apenas na eficácia do medicamento, mas também no perfil de segurança, bem como na preferência do doente, historial médico, interações com medicação concomitante, estilo de vida e tolerância dos efeitos adversos. Estudos recentes avaliaram a eficácia e segurança do tratamento combinado com ambos os antifibróticos e descreveram uma tolerabilidade adequada com dados de eficácia secundária promissores (56,57).

Outros fármacos

Após a publicação do ensaio clínico IFIGENIA (58), a terapêutica tripla -N-acetilcisteína (NAC), prednisolona e azatioprina- foi considerada o tratamento de primeira linha da IPF durante vários anos (59). Anos mais tarde, o ensaio clínico PANTHER (60) veio comprovar que o uso deste esquema terapêutico estava associado a maior mortalidade e internamento hospitalar, quando comparada com a terapêutica com placebo ou com NAC isolada. A partir desse momento e segundo as orientações clínicas mais recentes da ATS/ERS/JRS/ALAT (55), existe uma recomendação forte contra o uso deste esquema no tratamento da IPF. Além disso, o tratamento com NAC em monoterapia não mostrou eficácia superior quando comparado com o placebo, pelo que o seu uso também não está recomendado (61). Vários fármacos, incluindo anticoagulantes, antagonistas dos recetores da endotelina (bosentan, ambrisentan), inibidores das citocinas e cinases (interferão- γ 1b, imatinib, etanercept), antiácidos, anti-inflamatórios e agentes vasodilatadores, foram testados nos doentes com IPF embora não tenham demonstrado eficácia ou benefício estatisticamente significativo no seu tratamento. Existem atualmente vários ensaios clínicos promissores a decorrer cujos resultados poderão mudar o paradigma do tratamento da IPF (62).

Tratamento não farmacológico

As abordagens terapêuticas não-farmacológicas, apesar de não constituírem métodos modificadores de doença, ajudam os doentes com IPF a viverem com melhor qualidade de vida e levam a uma maior sobrevivência. A cessação tabágica e a vacinação contra os vírus *Influenza*, *Streptococcus pneumoniae* e outras vacinas apropriadas para a idade, devem constituir medidas prioritárias no momento do diagnóstico (8).

Reabilitação Respiratória

A reabilitação respiratória é uma intervenção que promove a capacidade física, o estado nutricional, o apoio psicossocial e a educação para a autogestão da doença. Desta forma, possui um papel cada vez mais importante no tratamento de várias doenças crónicas, como é o caso da IPF. Os resultados de estudos realizados em doentes com IPF sugerem que a reabilitação respiratória oferece benefícios semelhantes aos observados na DPOC (63). De acordo com os resultados de uma meta-análise que reuniu vários ensaios

clínicos randomizados sobre o uso da reabilitação respiratória na IPF, existe um benefício claro a médio prazo associado à reabilitação respiratória com um aumento da tolerância ao esforço, uma melhoria da qualidade de vida e redução dos sintomas de ansiedade e depressão (64,65). No entanto, embora a maioria dos doentes tenha observado melhorias ao fim das 12 semanas de estudo, não se sabe se este benefício permanece por períodos mais longos (64). O comité ATS/ERS/JRS/ALAT recomenda o uso da reabilitação respiratória em doentes com IPF, afirmando que, embora a maioria dos indivíduos com IPF deva ser tratada com reabilitação respiratória, esta pode não ser praticável em todos (ex: casos de hipoxemia grave) (59).

Cuidados paliativos

O objetivo dos cuidados paliativos é promover o controlo dos sintomas, prevenir e aliviar o sofrimento e providenciar os melhores cuidados e qualidade de vida ao doente, independentemente do estadió da doença (66). No caso de doentes com IPF que necessitam de transplante pulmonar mas não são candidatos, estes devem ser orientados para a rede de cuidados paliativos o mais precocemente possível após o diagnóstico, considerando a inexistência de intervenções médicas eficazes nesta fase. A maioria dos doentes com IPF morre em meio hospitalar e apenas alguns acabam por ter encaminhamento devido e atempado para a rede de cuidados paliativos (66). A discussão sobre os planos de fim de vida e o prognóstico deve ser tida precocemente, especialmente em doentes com doença avançada, envolvendo as necessidades e desejos do doente. A tosse e a dispneia são sintomas comuns nos doentes com IPF, com impacto na qualidade de vida e muitas vezes de difícil controlo. Alguns estudos sugerem que o uso de corticosteroides e de talidomida pode ser benéfico no controlo da tosse crónica (67,68). Da mesma forma, o uso de opióides proporciona um melhor controlo da dispneia, sem associação a efeitos adversos graves (69).

Oxigenoterapia

A recomendação do comité ATS/ERS/JRS/ALAT para o uso de oxigénio suplementar de longa duração nos doentes com IPF e hipoxemia clinicamente significativa é forte (59). O uso de oxigenoterapia reduz a dispneia de esforço e melhora a tolerância ao exercício, traduzindo-se numa melhoria da qualidade de vida (70). Uma

saturação de oxigénio no sangue (SatO₂) com valores iguais ou inferiores a 88% em repouso, durante o esforço, ou durante o sono, pode constituir critério para se iniciar oxigenoterapia no domicílio, no entanto os estudos não são consensuais (11). A prescrição de oxigénio vai depender da SatO₂ durante a PM6, bem como das SatO₂ obtidas no período noturno ou dos resultados da polissonografia, quando indicado (8).

Ventilação mecânica

O prognóstico dos doentes com IPF e insuficiência respiratória aguda é reservado e não se altera com o uso de ventilação mecânica invasiva (VMI) ou não invasiva (VMNI). O comité ATS/ERS/JRS/ALAT recomenda que a VMI (via aérea artificial com tubo endotraqueal ou tubo de traqueostomia) não deve ser realizada na maioria dos doentes, no entanto, uma minoria pode beneficiar do seu uso (59). A orientação clínica declarou que o uso de ventilação mecânica invasiva requer “uma decisão tomada em conjunto pelo doente, médico e família, antes da deterioração do quadro clínico” (59). A mortalidade associada ao uso VMI em doentes com insuficiência respiratória é alta, atingindo 87% dos doentes (71). O seu uso deve ser ponderado com precaução e caso-a-caso, particularmente nos doentes que aguardam transplante pulmonar. O uso de VMNI não está recomendado, no entanto pode ser útil em alguns casos, como por exemplo no alívio da dispneia ou nos episódios de exacerbação aguda (59).

Transplante pulmonar

Nos EUA, em cada ano, são realizados cerca de 2000 transplantes pulmonares, sendo que metade desses procedimentos deve-se ao grupo das DDIP, em especial à IPF (8). Dada a natureza progressiva e incurável da IPF, o transplante pulmonar deve ser considerado como opção terapêutica e o encaminhamento para um centro de transplante deve ser feito no momento do diagnóstico, uma vez que o processo de avaliação e o tempo de espera podem durar meses a anos (72). As orientações clínicas da ATS/ERS/JRS/ALAT (59) recomendam que os doentes com IPF progressiva devem ser submetidos a transplante de pulmão, se não tiverem contraindicações (ex: neoplasia recente e falência de órgão para além do pulmão (72)). O transplante pulmonar constitui a única medida capaz de restaurar a função pulmonar e com isso melhorar a qualidade de vida dos doentes. No entanto, a sobrevida ao 1º, 3º e 5º ano, após o procedimento, é de

apenas 80%, 64% e 32%, respetivamente. Deve-se por isso contrabalançar os benefícios e os riscos, principalmente de infeção e rejeição, antes de propor um doente para transplante pulmonar (73).

Tratamento das complicações e comorbilidades

Um número crescente de comorbilidades e sintomas acompanha frequentemente os doentes com IPF, contribuindo de forma negativa para o prognóstico, progressão da doença e para a qualidade de vida. A sua identificação e tratamento precoce pode ter um impacto clinicamente significativo no curso da doença.

Exacerbação aguda

Um grupo de consenso internacional propôs em 2016 uma revisão dos critérios de diagnóstico da exacerbação aguda da IPF e definiu-a como um “declínio rápido da função pulmonar, clinicamente significativo, caracterizado pela evidência de alterações alveolares difusas recentes na TCAR” (74). Foram propostos os seguintes critérios diagnósticos (74):

- Diagnóstico prévio ou concomitante de IPF;
- Deterioração do quadro ou agravamento da dispneia num período tipicamente inferior a um mês;
- Achados radiológicos recentes de opacidades em vidro despolido e consolidação bilaterais sobrepostos a um padrão de UIP;
- O agravamento do quadro não pode dever-se a insuficiência cardíaca ou a sobrecarga de líquidos.

Pensa-se que estes episódios possam ser desencadeados por eventos clínicos específicos, como infeções, microaspiração ou toxicidade medicamentosa, no entanto, alguns casos permanecem idiopáticos (8,12,17,75).

O tratamento mais usado na prática clínica consiste em doses elevadas de corticosteróides, associados ou não a imunossuppressores (ex: ciclofosfamida), e antibióticos de largo espectro. Não existem, no entanto, evidências conclusivas que comprovem a eficácia deste esquema terapêutico ou recomendações quanto à dose e duração que este deve ter (76). O tratamento de suporte também está preconizado e consiste na oxigenoterapia para correção da hipoxemia e na paliação dos sintomas (74).

Enfisema Pulmonar

A possibilidade de num doente coexistirem alterações enfisematosas (comuns nos lobos superiores) e fibrose pulmonar (comum nos lobos inferiores e região subpleural) está bem estabelecida e o termo criado para descrever esta associação denomina-se “síndrome combinada de fibrose pulmonar com enfisema”. A prevalência real desta síndrome não é conhecida, mas pensa-se que atinja em média um terço dos doentes (77). O tratamento baseia-se em medidas gerais como cessação tabágica, oxigenoterapia e reabilitação respiratória (77). O uso de broncodilatadores e de corticoides inalados pode auxiliar na componente obstrutiva da doença, no entanto a sua eficácia nestes casos não está comprovada (14).

Hipertensão pulmonar

A hipertensão pulmonar (HP) é definida como uma pressão arterial pulmonar média (PAPm) ≥ 25 mmHg (59) e constitui uma das comorbilidades mais associadas à IPF, com uma prevalência entre os 30 a 50% (78). O mecanismo fisiopatológico subjacente à HP nos doentes com IPF está relacionado com a vasoconstrição decorrente da hipoxemia e destruição do leito vascular pela fibrose progressiva, mecanismos que levam ao aumento de resistência e pressão na artéria pulmonar (79). A presença de HP nos doentes com IPF está associada a um pior prognóstico e maior mortalidade. Infelizmente, a eficácia da terapêutica direcionada à HP é limitada nos doentes com IPF (79). Alguns estudos mostraram que o uso do sildenafil poderia constituir uma opção terapêutica nos doentes com IPF e hipertensão pulmonar com disfunção sistólica ventricular direita (80), embora as orientações clínicas não o recomendem por baixa qualidade de evidência científica (55). Medidas gerais como oxigenoterapia, reabilitação respiratória e referenciação para transplante pulmonar, devem ser adotadas se a condição clínica do doente o exigir.

Doença do refluxo gastroesofágico

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) representa uma comorbilidade comum em doentes com IPF e ao mesmo tempo um fator de risco para o desenvolvimento da doença. A sua prevalência nestes doentes varia entre os 0-94%, apresentando um impacto negativo na evolução e progressão da IPF (78). Estudos realizados em doentes

com IPF mostraram uma associação positiva entre a toma de fármacos de supressão ácida e a existência de maiores sobrevidas, melhorias no declínio na FVC e diminuição dos episódios de exacerbação aguda, quando comparados com o placebo (78,81). Na prática clínica e segundo as orientações da ATS/ERS/JRS/ALAT, todos os doentes com IPF e DRGE sintomática devem ser tratados empiricamente com terapêutica de supressão ácida (inibidor da bomba de prótons ou antagonistas dos recetores H2). Independentemente dos sintomas, os doentes devem ser aconselhados a realizarem modificações no seu estilo de vida, tais como a elevação da cabeceira da cama, perda de peso em caso de obesidade e alterações dietéticas. O tratamento dos doentes com DRGE assintomáticos é realizado caso a caso, ponderando os riscos e benefícios da terapêutica (55). O papel da cirurgia geral (antirefluxo) no tratamento destes doentes ainda é incerto e mais estudos serão necessários no futuro.

Síndrome da apneia obstrutiva do sono

A síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) é uma patologia que afeta entre 3 a 48% dos doentes com IPF (78). Está demonstrado que estes doentes apresentam pior prognóstico e evolução do que os doentes apenas com IPF, sendo que essa associação poderá estar relacionada com a hipoxemia noturna e com os sintomas decorrentes da SAOS (fadiga, sonolência diurna...) (78). Estudos demonstraram que o uso de suporte ventilatório com pressão positiva contínua das vias aéreas (CPAP) durante o período noturno prolongava a sobrevida e melhorava a qualidade de vida dos doentes com IPF e SAOS (doença moderada a severa) (82,83).

Evolução e prognóstico

A evolução clínica imprevisível e altamente variável da IPF torna difícil prever um prognóstico preciso no momento do diagnóstico (7,17,75). Têm sido descritos vários fenótipos clínicos de IPF (7). Mais frequentemente, a doença evolui lentamente e de forma progressiva, com os doentes a apresentarem uma história de dispneia de esforço progressiva e/ou tosse não produtiva com duração de meses a anos. Alguns doentes, especialmente os com história de tabagismo, vão apresentar uma evolução rapidamente progressiva da doença definida por um período de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico inferior a 6 meses, com associação a uma sobrevida menor (84). Este fenótipo “acelerado” difere nitidamente do fenótipo de “evolução lenta e progressiva” em termos de prognóstico e perfil de expressão genética, no entanto, ambos os fenótipos apresentam funções pulmonares e achados imagiológicos e histológicos semelhantes no momento do diagnóstico, dificultando a previsão da evolução da doença nesse momento (17). Por fim, a IPF pode apresentar um curso natural onde predominem episódios de exacerbação aguda após períodos de estabilidade (7,8,12,20). Na IPF, a incidência de episódios de exacerbação aguda é de 10 a 15% (84) e a sua presença representa um fator de mau prognóstico, com uma mortalidade acima de 60% durante o internamento hospitalar e 90% nos 6 meses após a alta (17).

Outros fatores associados à redução da sobrevivência incluem a idade avançada, comorbidades graves (HP, enfisema ou cancro do pulmão), baixo índice de massa corporal, elevado grau de fibrose na TCAR, declínio progressivo da FVC e da Dlco e agravamento da hipoxemia com o esforço (7,22,75). Para além disso, a IPF está frequentemente associada a comorbidades e sintomas que afetam não só a qualidade de vida como estão associados a pior prognóstico, são exemplos disso a SAOS, DRGE e a perturbação depressiva (22,75).

Na tentativa de determinar o prognóstico individual de cada doente foram criados *scores* que calculam o risco de mortalidade a curto e a longo prazo através da conjugação de variáveis demográficas, clínicas, radiológicas e fisiológicas (12,22,85). Um exemplo é o *Gender, Age, Physiology Index* (GAP), um modelo que integra as variáveis género, idade e alterações da função pulmonar (FVC e Dlco) de forma a identificar três estadios da doença (I, II e III), com um risco de mortalidade a 1 ano de 6%, 16% e 39%, respetivamente (7,85). O uso destes *scores* no momento do diagnóstico pode ajudar o médico a prever com maior rigor o prognóstico e a precisar a progressão da doença,

auxiliando nas decisões terapêuticas (ex: momento da referência do doente para transplante pulmonar) (7,12).

A monitorização contínua destes doentes é importante e permite atuar precocemente na identificação dos doentes com doença progressiva, na avaliação da evolução dos sintomas e da SatO₂, e na deteção de comorbilidades e complicações durante o tratamento. A monitorização deve ser realizada rotineiramente, com intervalos de 3 a 4 meses, e deve incluir testes de função pulmonar, PM6 e medição das SatO₂, em repouso e durante o exercício. O agravamento dos sintomas respiratórios, da função pulmonar ou a progressão das alterações na TCAR podem representar sinais de progressão da doença (59).

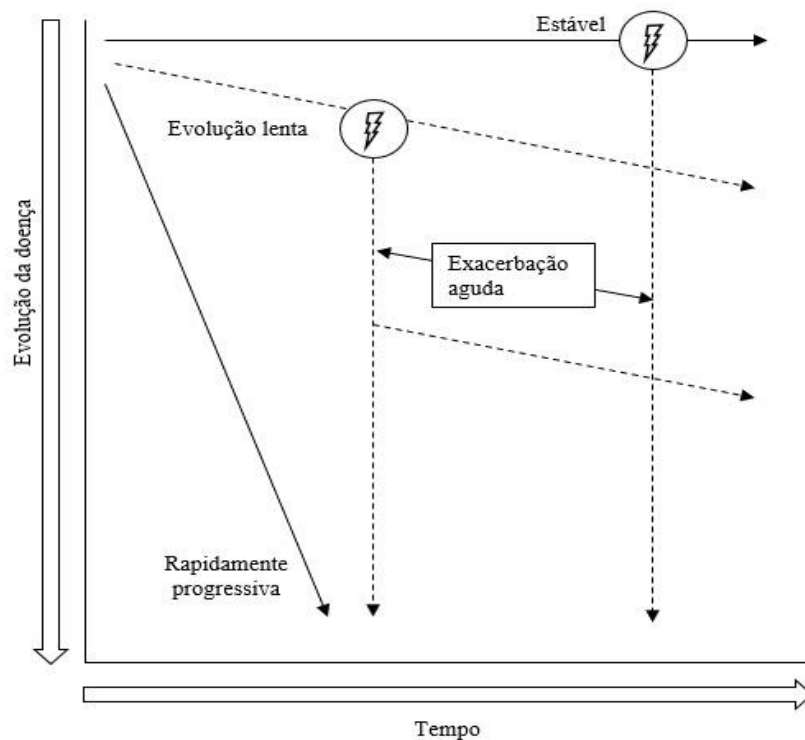


Figura 6- História natural da doença (59)

Conclusão

A IPF, pelo seu carácter crónico, progressivo e pela elevada mortalidade, torna-se uma doença desafiante e o seu estudo tem apresentado um interesse crescente. Os progressos verificados nos últimos anos no conhecimento da IPF, através de resultados de ensaios clínicos, mudaram o paradigma da doença e permitiram a abertura de perspectivas aliciantes, tanto no domínio da patogénese, diagnóstico ou na abordagem terapêutica.

O diagnóstico preciso e precoce da IPF continua a ser um desafio. A evolução no estudo dos padrões específicos da TCAR tornou esta técnica uma peça fundamental e indiscutível no diagnóstico, dispensando muitas vezes a realização de outros exames complementares mais invasivos, como é o caso da BPC, que outrora seriam imprescindíveis. Para além disso, a reunião multidisciplinar, envolvendo clínicos de especialidades diferentes, veio adquirindo um papel cada vez mais importante ao longo do tempo, no que concerne ao diagnóstico e terapêutica apropriada caso a caso.

Atualmente sabe-se que a IPF representa uma doença de causa multifatorial, cuja terapêutica alvo deverá ser dirigida ao bloqueio simultâneo das múltiplas vias patogénicas, principalmente as vias de fibrose. Contudo, apenas com um conhecimento amplo da patogénese da doença será possível disponibilizar no futuro um tratamento eficaz, capaz de alterar o curso da doença.

Pensa-se que o futuro da IPF poderá passar por estratégias de prevenção da doença, porém, mais estudos serão necessários e a obtenção de um conhecimento mais aprofundado da sua patogénese torna-se essencial.

Agradecimentos

Agradeço a todas as pessoas que, de alguma forma, tornaram a realização desta Tese de Mestrado possível, desde o momento em que era apenas uma ideia até hoje, nomeadamente:

À minha orientadora, Prof. Fátima Rodrigues, por ter aceite este desafio desde o início, por toda a disponibilidade, acompanhamento, rigor científico, supervisão ao longo de toda a elaboração deste trabalho e, sem esquecer, pelo carinho e simpatia que sempre demonstrou comigo.

À minha família e amigos, os meus pilares na vida.

Referências Bibliográficas

1. Oliveira DS, Araújo Filho J de A, Paiva AFL, Ikari ES, Chate RC, Nomura CH. Idiopathic interstitial pneumonias: review of the latest American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. *Radiol Bras.* 2018;51(5):321–7.
2. Society AT. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(2):277–304.
3. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(6):733–48.
4. Sauleda J, Núñez B, Sala E, Soriano J. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Epidemiology, Natural History, Phenotypes. *Med Sci.* 2018;6(4):110.
5. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review. *Eur Respir J.* 2015;46(3):795–806.
6. Barratt S, Creamer A, Hayton C, Chaudhuri N. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF): An Overview. *J Clin Med.* 2018;7(8):201.
7. Richeldi L, Collard HR, Jones MJ. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir.* 2018;29(5):283–91.
8. Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.*

- 2018;29(5):283–91.
9. Raghu G, Chen SY, Yeh WS, Maroni B, Li Q, Lee YC, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: Incidence, prevalence, and survival, 2001-11. *Lancet Respir Med.* 2014;2(7):566–72.
 10. Olson AL, Gifford AH, Inase N, Fernández Pérez ER, Suda T. The epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis and interstitial lung diseases at risk of a progressive-fibrosing phenotype. *Eur Respir Rev.* 2018;27(150):180077.
 11. Kekejian A, Gershwin ME, Chang C. Diagnosis and classification of idiopathic pulmonary fibrosis. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4–5):508–12.
 12. Martinez FJ, Collard HR, Pardo A, Raghu G, Richeldi L, Selman M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat Rev Dis Prim.* 2018;29(5):283–91.
 13. Spagnolo P, Rossi G, Cavazza A. Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis and therapeutic perspectives. *Rass di Patol dell'Apparato Respir.* 2014;29(5):246–52.
 14. Sgalla G, Iovene B, Calvello M, Ori M, Varone F, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: Pathogenesis and management. *Respir Res.* 2018;19(1):1–18.
 15. Mora AL, Rojas M, Pardo A, Selman M. Emerging therapies for idiopathic pulmonary fibrosis, a progressive age-related disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2017;16(11):755–72.
 16. Renzoni E, Srihari V, Sestini P. Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis: review of recent findings. *F1000Prime Rep.* 2014;6:1–10.
 17. Spagnolo P, Sverzellati N, Rossi G, Cavazza A, Tzouveleki A, Crestani B, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: An update. *Ann Med.* 2015;47(1):15–27.
 18. Kishaba T. Evaluation and management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respir Investig.* 2019.
 19. Wallis A, Spinks K. The diagnosis and management of interstitial lung. 2015;207:1–12.
 20. Raghu G, Remy-jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. American Thoracic Society: Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(5).
 21. Plantier L, Cazes A, Bancal C, Marchand-adam S, Crestani B. Physiology of the lung in idiopathic pulmonary fibrosis. 2018;1–14.
 22. Tolle LB. Idiopathic pulmonary fibrosis : What primary care physicians need to know. *Cleve Clin J Med.* 2018;85:377–86.

23. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby T V, Galvin JR, et al. Review Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis : a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir*. 2018;6(2):138–53.
24. Wakwaya Y, Brown KK. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Epidemiology, Diagnosis and Outcomes. *Am J Med Sci*. 2019;357(5):359–69.
25. Robalo Cordeiro C, Campos P, Carvalho L, Campainha S, Clemente S, Figueiredo L, et al. Consensus document for the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Rev Port Pneumol*. 2016;22(2):112–22.
26. Devaraj A. Imaging: how to recognise idiopathic pulmonary fibrosis. 2014;(132):215–9.
27. Hutchinson JP, McKeever TM, Fogarty AW, Navaratnam V, Hubbard RB. Surgical lung biopsy for the diagnosis of interstitial lung disease in England: 1997-2008. *Eur Respir J*. 2016;48(5):1453–61.
28. Oparka J, Yan TD, Ryan E, Dunning J. Does video-assisted thoracic surgery provide a safe alternative to conventional techniques in patients with limited pulmonary function who are otherwise suitable for lung resection? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013;17(1):159–62.
29. Shim HS, Park MS, Park IK. Histopathologic findings of transbronchial biopsy in usual interstitial pneumonia. *Pathol Int*. 2010;60(5):373–7.
30. Strimbu K, Tavel JA. Biomarkers In Risk Assessment: Validity And Validation. *Environ Heal*. 2010;5(6):144.
31. du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Forced Vital Capacity in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(12):1382–9.
32. Oku H, Shimizu T, Kawabata T, Nagira M, Hikita I, Ueyama A, et al. Antifibrotic action of pirfenidone and prednisolone: Different effects on pulmonary cytokines and growth factors in bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis. *Eur J Pharmacol*. 2008;590(1–3):400–8.
33. Kolb M, Bonella F, Wollin L. Therapeutic targets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2017;131:49–57.
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(9):1040–7.
35. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, et al. Pirfenidone

- in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2010;35(4):821–9.
36. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet*. 2011;377(9779):1760–9.
 37. Spagnolo P, Del Giovane C, Luppi F, Cerri S, Balduzzi S, Walters EH, et al. Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(9).
 38. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2083–92.
 39. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, du Bois RM, Fagan EA, et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Respir J*. 2016;47(1):243–53.
 40. Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glaspole I, Glassberg MK, et al. Effect of pirfenidone on mortality: pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2017;5(1):33–41.
 41. Albera C, Costabel U, Fagan EA, Glassberg MK, Gorina E, Lancaster L, et al. Efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with more preserved lung function. *Eur Respir J*. 2016;48(3):843–51.
 42. Lancaster LH, de Andrade JA, Zibrak JD, Padilla ML, Albera C, Nathan SD, et al. Pirfenidone safety and adverse event management in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2017;26(146):170057.
 43. Pirfenidone. US Food and Drug Administration (FDA) approved product information. US National Library of Medicine. Acedido em maio de 2019: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=0ab861c2-d5ca-4f92-854c-6477971a1b38>
 44. Hilberg F, Roth GJ, Krssak M, Kautschitsch S, Sommergruber W, Tontsch-Grunt U, et al. BIBF 1120: Triple Angiokinasase Inhibitor with Sustained Receptor Blockade and Good Antitumor Efficacy. *Cancer Res*. 2008;68(12):4774–82.
 45. Wollin L, Wex E, Pautsch A, Schnapp G, Hostettler KE, Stowasser S, et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2015;45(5):1434–45.
 46. Wollin L, Maillet I, Quesniaux V, Holweg A, Ryffel B. Antifibrotic and anti-inflammatory activity of the tyrosine kinase inhibitor nintedanib in experimental

- models of lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014;349(2):209–20.
47. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Efficacy of a Tyrosine Kinase Inhibitor in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2011;365(12):1079–87.
 48. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2014;370(22):2071–82.
 49. Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, Selman M, Kimura T, Bailes Z, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS® trials. *Respir Med*. 2016;113:74–9.
 50. Costabel U, Inoue Y, Richeldi L, Collard HR, Tschöepe I, Stowasser S, et al. Efficacy of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis across Prespecified Subgroups in INPULSIS. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(2):178–85.
 51. DailyMed - OFEV- nintedanib capsule. US.National library of medicine. Acedido a 6 de maio de 2019: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=da1c9f37-779e-4682-816f-93d0faa4cfc9>
 52. Kreuter M, Bonella F, Wijsenbeek M, Maher TM, Spagnolo P. Pharmacological Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Current Approaches, Unsolved Issues, and Future Perspectives. *Biomed Res Int*. 2015;2015:1–10.
 53. Canestaro WJ, Forrester SH, Raghu G, Ho L, Devine BE. Drug Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Chest*. 2016;149(3):756–66.
 54. Loveman E, Copley VR, Scott DA, Colquitt JL, Clegg AJ, O'Reilly KM. Comparing new treatments for idiopathic pulmonary fibrosis – a network meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2015;15(1):37.
 55. Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, Garcia CAC, Azuma A, Behr J, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: An update of the 2011 clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(2):e3–19.
 56. Ogura T, Taniguchi H, Azuma A, Inoue Y, Kondoh Y, Hasegawa Y, et al. Safety and pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2015;45(5):1382–92.
 57. Vancheri C, Kreuter M, Richeldi L, Ryerson CJ, Valeyre D, Grutters JC, et al.

- Nintedanib with add-on pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: Results of the INJOURNEY trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(3).
58. Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Dekhuijzen R, Jansen HM, et al. High-Dose Acetylcysteine in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med.* 2005;353(21):2229–42.
 59. 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. 2011;183:788–824.
 60. Network TIPFCR. Prednisone, Azathioprine, and *N*-Acetylcysteine for Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med.* 2012;366(21):1968–77.
 61. Network TIPFCR. Randomized Trial of Acetylcysteine in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2093–101.
 62. Bashar S Staitieh, Elisabetta A Renzoni SV. Pharmacologic Therapies for Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Past and Future. 2012;17(10):1310–4.
 63. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Key Concepts and Advances in Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(8):e13–64.
 64. Dowman L, Hill CJ, Holland AE. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(10).
 65. Swigris JJ, Fairclough DL, Morrison M, Make B, Kozora E, Brown KK, et al. Benefits of Pulmonary Rehabilitation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respir Care.* 2011;56(6):783–9.
 66. Lindell KO, Liang Z, Hoffman LA, Rosenzweig MQ, Saul MI, Pilewski JM, et al. Palliative care and location of death in decedents with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2015;147(2):423–9.
 67. Van Manen MJG, Birring SS, Vancheri C, Cottin V, Renzoni EA, Russell A-M, et al. Cough in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev.* 2016;25(141):278–86.
 68. Horton MR, Santopietro V, Mathew L, Horton KM, Polito AJ, Liu MC, et al. Thalidomide for the Treatment of Cough in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Ann Intern Med.* 2012;157(6):398.
 69. Kohberg C, Andersen CU, Bendstrup E. Opioids: an unexplored option for treatment of dyspnea in IPF. *Eur Clin Respir J.* 2016;3:30629.
 70. Dowman LM, McDonald CF, Bozinovski S, Vlahos R, Gillies R, Pouniotis D, et

- al. Greater endurance capacity and improved dyspnoea with acute oxygen supplementation in idiopathic pulmonary fibrosis patients without resting hypoxaemia. *Respirology*. 2017;22(5):957–64.
71. Mallick S. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) ventilated in intensive care unit. *Respir Med*. 2008;102(10):1355-9
 72. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014 - An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Hear Lung Transplant*. 2015;34(1):1–15.
 73. Hernandez RL, Perez MA, Carrasco MTL, Gil PU. Lung Transplantation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Med Sci*. 2018;6(3).
 74. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis an international working group report. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(3):265–75.
 75. Kim HJ, Perlman D, Tomic R. Natural history of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2015;109(6):661–70.
 76. Luppi F, Cerri S, Taddei S, Ferrara G, Cottin V. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a clinical review. *Intern Emerg Med*. 2015;10(4):401–11.
 77. King CS, Nathan SD. Idiopathic pulmonary fibrosis: effects and optimal management of comorbidities. *Lancet Respir Med*. 2017;5(1):72–84.
 78. Raghu G, Amatto VC, Behr J, Stowasser S. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *Eur Respir J*. 2015;46(4):1113–30.
 79. de Boer K, Lee JS. Under-recognised co-morbidities in idiopathic pulmonary fibrosis: A review. *Respirology*. 2016;21(6):995–1004.
 80. Han MK, Bach DS, Hagan PG, Yow E, Flaherty KR, Toews GB, et al. Sildenafil Preserves Exercise Capacity in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Right-sided Ventricular Dysfunction. *Chest*. 2013;143(6):1699–708.
 81. Lee JS, Collard HR, Anstrom KJ, Martinez FJ, Noth I, Roberts RS, et al. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2013;1(5):369–76.
 82. Mermigkis C, Bouloukaki I, Antoniou K, Papadogiannis G, Giannarakis I, Varouchakis G, et al. Obstructive sleep apnea should be treated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sleep Breath*. 2015;19(1):385–91.

83. Mermigkis C, Bouloukaki I, Antoniou KM, Mermigkis D, Psathakis K, Giannarakis I, et al. CPAP therapy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and obstructive sleep apnea: does it offer a better quality of life and sleep? *Sleep Breath* [Internet]. 2013;17(4):1137–43.
84. Pires FS, Mota PC, Melo N, Costa D, Jesus JM, Cunha R, et al. Fibrose Pulmonar Idiopática – Apresentação clínica, evolução e factores prognósticos basais numa coorte portuguesa. *Rev Port Pneumol. English Ed.* 2013;19(1):19–27.
85. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ryu JH, Tomassetti S, Lee JS. A Multidimensional Index and Staging System for Idiopathic. *Ann Intern Med.* 2012;156:684–91.