

BMJ Best Practice

Fibrose pulmonar idiopática

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Última atualização: Feb 27, 2017

Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	6
Diagnóstico	7
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	11
Anamnese e exame físico	12
Exames diagnóstico	13
Diagnóstico diferencial	14
Critérios de diagnóstico	16
Tratamento	18
Abordagem passo a passo do tratamento	18
Visão geral do tratamento	21
Opções de tratamento	23
Novidades	28
Acompanhamento	29
Recomendações	29
Complicações	29
Prognóstico	30
Diretrizes	32
Diretrizes de diagnóstico	32
Diretrizes de tratamento	32
Recursos online	33
Referências	34
Imagens	44
Aviso legal	46

Resumo

- ◇ Fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma forma rara de doença pulmonar fibrótica sem etiologia conhecida que evolui ao longo de vários anos e é caracterizada por formação de tecido cicatricial nos pulmões, dispneia e uma estimativa de vida significativamente reduzida após o diagnóstico.
- ◇ Embora a etiologia seja desconhecida, o tabagismo e algumas exposições ambientais estão envolvidos no desenvolvimento da doença.
- ◇ O diagnóstico pode ser feito com base em dados clínicos quando uma história apropriada de sintomas progressivos (geralmente dispneia e tosse) for acompanhada por dados característicos de radiografia e fisiologia pulmonar restritiva, e na ausência de achados que sugerem um diagnóstico alternativo.
- ◇ A terapia inicial é feita com um agente antifibrótico. Medidas de suporte importantes incluem abandono do hábito de fumar, reabilitação pulmonar e oxigênio suplementar quando apropriado. Alguns pacientes podem estar qualificados para transplante de pulmão.

Definição

Uma doença rara, crônica, idiopática e com risco de vida que se manifesta ao longo de vários anos e é caracterizada por tecido cicatricial nos pulmões e dispneia progressiva.[1] [2] É a forma mais comum do grupo de doenças pulmonares intersticiais, também conhecidas como pneumonias intersticiais idiopáticas, que compartilham as características clínicas de dispneia, infiltrados pulmonares difusos em exames de imagem e graus variados de inflamação e/ou fibrose na biópsia pulmonar.[2]

Epidemiologia

A incidência e a prevalência exatas de fibrose pulmonar intersticial (FPI) não são conhecidas. Nos EUA, estima-se que a prevalência esteja entre 14.0 e 42.7 casos a cada 100,000 pessoas.[2] [3] Resultados semelhantes foram registrados na Finlândia e no Reino Unido.[4] [5] A prevalência aumenta com o avanço da idade. Aproximadamente dois terços dos pacientes com FPI têm mais de 60 anos de idade no momento da apresentação, com uma idade média no diagnóstico entre 60 e 70 anos.[1] Não está claro se alguma síndrome semelhante a FPI ocorre em crianças.[1] A FPI é mais comum entre homens que entre mulheres.[3] Nenhuma predileção étnica, regional ou racial para o desenvolvimento de FPI foi identificada. Existem algumas evidências de que a incidência está aumentando com o passar do tempo, mesmo depois de considerar o envelhecimento da população e a melhora da sensibilidade diagnóstica.[4] [6] Estima-se que o tempo mediano de sobrevida de FPI é 2 a 5 anos a partir do diagnóstico.[1] [7]

Um subgrupo de pacientes com FPI tem uma forma familiar da doença chamada fibrose pulmonar familiar (FPF). Essa condição não pode ser diferenciada de sua forma esporádica, mas afeta pacientes mais jovens (idade média no diagnóstico de 55.5 anos).[8] A prevalência de FPF não é definitivamente conhecida. No entanto, 2 estudos europeus estimaram que ela é responsável por 0.5% a 3.7% dos casos de FPI.[4] [8] Por outro lado, a análise de uma coorte de pacientes nos EUA constatou que 19% dos pacientes com FPI relataram história familiar de fibrose pulmonar.[9]

Etiologia

A causa de fibrose pulmonar intersticial (FPI) é desconhecida. Uma possível teoria é que um irritante não identificado danifica o epitélio, o endotélio e a membrana basal alveolares. Tabagismo, poeira orgânica ou metálica, doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), diabetes e infecção têm sido associados à FPI; no entanto, a exposição desencadeante exata permanece desconhecida.[1] [10] [11] [12] [13] [14]

A associação de tabagismo e FPI foi investigada em 2 grandes estudos de caso-controle.[10] [11] Constatou-se que o risco era maior entre pessoas que já tinham sido fumantes e entre aquelas com história de tabagismo de 21 a 40 maços-anos. Além disso, um estudo realizado entre famílias com a forma familiar de FPI comparou 360 familiares não afetados com 309 familiares afetados e constatou que uma história de tabagismo estava fortemente associada ao desenvolvimento de FPI.[15]

Exposições ocupacionais ou ambientais têm sido estudadas extensivamente como possíveis causas de FPI. A maioria dos estudos tem sido estudos de caso-controle nos quais a exposição é definida por questionários e, portanto, está sujeita a um viés de memória significativo. No entanto, tem sido consistentemente demonstrado que a exposição a pó de metal, a pó de serragem e o trabalho em pecuária são fatores de risco para o desenvolvimento de FPI.[11] [12] [13] [16] Outras ocupações que envolvem a inalação de poeira orgânica e inorgânica, como corte/polimento de pedras e criação de pássaros, também têm sido

associadas ao desenvolvimento de FPI.[13] Acredita-se que a inalação de pequenas partículas orgânicas ou inorgânicas induz lesões, que, por sua vez, dão início à cascata de eventos que acabam causando FPI em algumas pessoas.

Existem evidências de que uma história de refluxo gastroesofágico pode predispor ao desenvolvimento de FPI, supostamente pela lesão induzida por aspiração de ácido. Um pequeno estudo de caso-controle usando o monitoramento de pH esofágico constatou que 16 dos 17 pacientes com FPI tinham exposição esofágica anormal ao ácido gástrico, em comparação com somente 50% dos pacientes de controle.[17] No entanto, somente 25% dos pacientes com FPI que tinham refluxo significativo relataram algum sintoma. Resultados semelhantes foram detectados em um estudo de caso-controle posterior que examinou o pH esofágico e constatou que 87% dos indivíduos com FPI tinham exposição esofágica anormal ao ácido gástrico, mas somente 47% eram sintomáticos.[18] Posteriormente, esses achados foram apoiados por um grande estudo tipo caso-controle que encontrou uma associação entre o uso de medicamentos destinados a suprimir o ácido gástrico e o desenvolvimento subsequente de FPI.[19] Além disso, um estudo de coorte retrospectivo de pacientes com FPI constatou que o uso de medicamentos para DRGE estava associado independentemente ao tempo de sobrevida maior.[20] Apesar das evidências, a DRGE pode ser uma consequência de fibrose pulmonar e da alteração da mecânica torácica em vez de uma causa de FPI.

Um grande estudo de caso-controle mostrou que uma história de diabetes, definida como uso de insulina, estava associada ao desenvolvimento posterior de FPI.[19] Nenhum mecanismo para essa associação foi identificado, e é possível que as duas condições sejam manifestações de um processo sistêmico subjacente comum, sem nenhuma relação causal.

Vários estudos demonstram uma possível ligação entre infecções virais e FPI. Os patógenos virais envolvidos incluem vírus da hepatite C,[21] [22] [23] adenovírus,[24] [25] citomegalovírus (CMV)[26] [27] [28] e vírus Epstein-Barr (EBV).[29] [30] [31] Geralmente, esses estudos são pequenos e só conseguem demonstrar que esses vírus estão presentes em uma proporção maior de pacientes com FPI que em pacientes de controle ou que os níveis de vírus ubíquos como EBV estão elevados. Nenhum mecanismo causal foi definido claramente, e outros estudos não encontraram associações semelhantes.[32] [33] Estudos adicionais sugeriram que o *Mycoplasma pneumoniae* ou a *Legionella pneumophila* contribuem para o desenvolvimento de fibrose pulmonar.[34] [35] No entanto, esses pequenos estudos não deixam claro se a fibrose resultante era a mesma entidade clínica de FPI.

Um subgrupo de pacientes com FPI tem uma forma familiar da doença chamada fibrose pulmonar familiar (FPF). Essa condição não pode ser diferenciada de sua forma esporádica, mas afeta pacientes mais jovens (idade média no diagnóstico de 55.5 anos).[8] Ela segue um padrão de herança autossômica dominante, mas com penetrância incompleta, sugerindo que a mutação hereditária pode conferir alguma sensibilidade a uma exposição ambiental em vez de conferir a doença propriamente dita.[36] Análises de coortes de FPF têm associado mutações em genes diferentes, incluindo um que codifica a proteína C associada a surfactante pulmonar, e em genes que codificam a transcriptase reversa telomerase e o ácido ribonucleico (RNA) da telomerase.[37] [38] Além disso, um estudo de ligação genômica ampla identificou uma associação significativa entre um polimorfismo de nucleotídeo único na região promotora do gene MUC5B tanto em fibrose pulmonar familiar quanto em fibrose idiopática. MUC5B é o gene da mucina-5B, uma glicoproteína componente de muco.[39] Uma revisão retrospectiva de 2 coortes de FPI separadas encontrou uma associação entre genótipo de MUC5B e mortalidade, o que forneceu outras evidências para uma possível contribuição.[40] Por fim, uma metanálise de estudos de caso-controle indica uma possível associação entre o desenvolvimento de FPI e polimorfismos no gene IL1RN, que codifica o antagonista do receptor de interleucina-1.[41]

Fisiopatologia

Independentemente do fator de risco desencadeante real, a lesão resultante desencadeia uma resposta pró-fibrótica e pró-inflamatória que inclui um influxo de macrófagos, fibroblastos e outras células inflamatórias. Por motivos que não estão claros, existe uma desregulação do processo normal de reparo do tecido; a atividade fibroblástica e miofibroblástica persiste, resultando em formação de focos fibroblásticos, que são uma marca patológica da doença, depósito contínuo de proteínas da matriz extracelular (MEC) e fibrose progressiva.[7] [42] Cada vez mais evidências também sugerem que a falha na regeneração celular mediada pelo encurtamento dos telômeros pode contribuir para o desenvolvimento da doença.[43] Além disso, um estudo sugeriu que a produção de mucina em excesso pode estar envolvida no desenvolvimento de fibrose, possivelmente comprometendo a defesa do hospedeiro ou causando interrupções nos mecanismos normais de reparo alveolar.[39] O padrão de lesão é heterogêneo e, no momento da biópsia, focos fibroblásticos podem ser encontrados em vários estágios de desenvolvimento próximos ao parênquima alveolado normal. Essa heterogeneidade sugere que a fibrose pulmonar intersticial (FPI) pode, por fim, ser causada por lesões repetidas com resposta anormal associada a cada lesão.[42]

A atividade aprimorada e desregulada de fibroblastos e miofibroblastos em FPI resulta em destruição alveolar, infiltração do espaço intersticial com fibrose e distorção arquitetônica do parênquima pulmonar. Essas alterações patológicas causam as marcas clínicas da doença, que incluem dispneia progressiva e hipoxemia, um padrão de restrição e difusão comprometida no teste de função pulmonar, e achados radiográficos (incluindo faveolamento e bronquiectasia de tração).

A patologia primária envolve o depósito de proteínas de MEC pelos fibroblastos, o que explica a ausência relativa de infiltrados inflamatórios ativos na biópsia pulmonar cirúrgica e opacidades em vidro fosco na tomografia computadorizada (TC) de alta resolução. Isso também pode explicar por que as terapias anti-inflamatórias, incluindo corticosteroides, têm sido ineficazes no retardo da progressão de FPI.

Embora muitos pacientes com FPI sofram um declínio constante na função pulmonar, um subgrupo significativo de pacientes tem a evolução da doença caracterizada por deteriorações agudas intermitentes seguidas por declínio abrupto e normalmente permanente na função pulmonar.[44] Uma revisão retrospectiva constatou que 35% dos pacientes com FPI tiveram pelo menos um episódio de deterioração rápida, dos quais 55% tiveram uma exacerbação aguda. Os pacientes com exacerbação aguda tiveram um sobrevida de 5 anos significativamente menor que aqueles sem deterioração rápida.[45] A causa dessas deteriorações (conhecidas como exacerbações agudas) é desconhecida. No entanto, elas são acompanhadas patologicamente pelo desenvolvimento de dano alveolar difuso que se sobrepõe a uma pneumonia intersticial usual de fundo, sugerindo que existe um processo agudo de lesão sobre a fibrose crônica subjacente de FPI. Não está claro se elas representam eventos separados independentes da FPI do paciente ou se elas são uma forma acelerada do processo subjacente.

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de 65 anos de idade apresenta dispneia gradualmente progressiva ao esforço e uma tosse não produtiva. Ele não tem história de doença pulmonar subjacente e nenhuma característica que sugira uma etiologia alternativa para sua tosse e dispneia. Ele não tem história de inflamação nas articulações, erupções cutâneas ou outras características de uma doença inflamatória sistêmica como lúpus ou artrite reumatoide. Ele não toma nenhum medicamento e não sofre exposições ambientais a alérgenos orgânicos como bolor. No exame físico, constata-se que ele tem estertores finos audíveis na base pulmonar de forma bilateral, mas não há evidências de sobrecarga de volume. Ele apresenta baqueteamento digital.

Caso clínico #2

Um homem de 72 anos de idade com história de tabagismo apresenta dispneia leve. Inicialmente, ele é tratado com broncodilatadores por via inalatória para um diagnóstico presumido de doença obstrutiva crônica do pulmão, mas não apresenta nenhuma melhora sintomática. Testes da função pulmonar são realizados e mostram restrição, não obstrução, e comprometimento da capacidade de difusão do monóxido de carbono. Uma radiografia torácica de acompanhamento mostra marcações intersticiais bibasilares proeminentes.

Outras apresentações

Os pacientes também podem apresentar sintomas leves ou inclusive ausentes, com uma radiografia torácica feita por outros motivos que mostra opacidades intersticiais bilaterais com predominância basilar. De modo similar, é possível encontrar estertores inspiratórios bibasilares sem sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca congestiva nos pacientes assintomáticos durante o exame pulmonar clínico de rotina. Esses pacientes podem ser avaliados primeiro por um cardiologista com base em um diagnóstico presumido de insuficiência cardíaca congestiva.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

Tipicamente, a condição clínica é caracterizada por dispneia progressiva, tosse, fisiologia restritiva e um padrão histopatológico de pneumonia intersticial usual (PIU) na biópsia pulmonar.[1] No entanto, quando o quadro clínico é condizente com fibrose pulmonar intersticial (FPI) e outros desencadeadores de fibrose pulmonar foram excluídos, uma tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) do tórax que demonstra elementos característicos de FPI pode ser adequada para estabelecer o diagnóstico sem uma biópsia pulmonar cirúrgica.

[Fig-1]

[Fig-2]

Desse modo, a abordagem diagnóstica deve começar com a detecção dos sintomas e a exclusão de outras doenças pulmonares intersticiais, a investigação sobre possíveis exposições (ocupacional, ambiental e

medicamentosa) e a realização de exames de sangue limitados iniciais e testes de função pulmonar. Deve-se examinar uma TCAR para verificar a presença de alterações típicas de FPI. Se o diagnóstico ainda continuar duvidoso, uma biópsia pulmonar cirúrgica deverá ser feita.

Se algum desses componentes (sintomas típicos, a ausência de um diagnóstico alternativo e uma TCAR com achados típicos ou uma biópsia pulmonar cirúrgica que mostra um padrão de PIU) não estiver presente, o diagnóstico de FPI deverá ser considerado. Uma abordagem diagnóstica multidisciplinar, que envolve pneumonologistas (de preferência aqueles com experiência em FPI), radiologistas e patologistas, é de extrema importância para definir um diagnóstico preciso.

História

Os principais fatores de risco para FPI incluem história familiar positiva, tabagismo, idade avançada e sexo masculino. FPI é um distúrbio que ocorre em adultos. A idade de início tipicamente é acima dos 50 anos, e mais homens são afetados que mulheres.[3] Deve-se estabelecer história de tabagismo e possíveis exposição a agentes infecciosos. Perda de peso, mal-estar e fadiga podem ser observados.

Os sintomas são insidiosos no início, e incluem tosse e dispneia ao esforço. Em geral, a dispneia é o sintoma mais proeminente e debilitante.[1] Ela é progressiva e pode estar presente por mais de 6 meses antes da manifestação. A dispneia tipicamente não é episódica, mas reproduzível com o mesmo nível de esforço físico.

Alguns pacientes progridem rapidamente, outros têm progressão lenta e outros apresentam progressão somente durante episódios de deterioração clínica aguda (exacerbações agudas).[44] A incidência anual de exacerbações agudas entre os pacientes com FPI não é bem descrita, mas as estimativas têm variado de 5% a 19%. Uma exacerbação aguda é caracterizada como agravamento da dispneia nos últimos 30 dias e uma TCAR que demonstra novas opacidades em vidro fosco bilaterais e/ou consolidação em cima das alterações subjacentes típicas de PIU, sem evidência de infecção pulmonar, insuficiência cardíaca esquerda, embolia pulmonar ou outra causa identificável de lesão pulmonar aguda.

Sintomas como inflamação nas articulações e erupção cutânea devem ser explorados para descartar doenças do tecido conjuntivo que geralmente estão associadas a outras formas de fibrose pulmonar. Febre é rara e, quando presente, sugere um diagnóstico alternativo. As exposições ocupacionais e ambientais devem ser investigadas para excluir doenças comuns que mimetizam FPI, como asbestose e pneumonite por hipersensibilidade. No entanto, tem sido consistentemente demonstrado que a exposição a pó de metal, a pó de serragem e o trabalho em pecuária são fatores de risco para o desenvolvimento de FPI.[11] [12] [13] [16] Outras ocupações que envolvem a inalação de poeira orgânica e inorgânica, como corte/polimento de pedras e criação de pássaros, também têm sido associadas ao desenvolvimento de FPI.[13]

A história medicamentosa prévia deve ser investigada. Há registros de que diversos medicamentos (por exemplo, amiodarona, nitrofurantoína e bleomicina) causam fibrose pulmonar, que pode mimetizar FPI. A história familiar do paciente deve ser explorada para verificar se algum parente tem doença vascular do colágeno e outras condições pulmonares. A possibilidade de FPI familiar (FPF) deve ser investigada.

Exame físico

No exame pulmonar, estertores bibasilares tipicamente são demonstrados. Em termos de qualidade, eles são geralmente "secos" e em "Velcro". O baqueteamento digital não é incomum. É possível encontrar estertores inspiratórios bibasilares sem sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca congestiva nos

pacientes assintomáticos durante o exame pulmonar clínico de rotina. Esses pacientes podem ser avaliados primeiro por um cardiologista, com base em um diagnóstico presumido de insuficiência cardíaca congestiva.

O paciente deve ser examinado quanto aos sinais de distúrbios sistêmicos associados à doença pulmonar intersticial. Esses distúrbios incluem esclerodermia, artrite reumatoide, sarcoidose, polimiosite, síndrome de Sjögren e lúpus.

Teste de função pulmonar

Demonstrará reduções na capacidade de difusão e, normalmente, restrição concomitante (por exemplo, capacidade vital forçada [CVF] reduzida, capacidade pulmonar total reduzida). Uma diminuição isolada no teste de capacidade de difusão pulmonar talvez seja observada no início da doença ou se houver doença concomitante das vias aéreas (isto é, doença pulmonar obstrutiva crônica [DPOC]).[1]

Exames por imagem

Praticamente todos os pacientes com FPI têm uma radiografia torácica anormal no momento da apresentação.[1] A radiografia torácica pode mostrar opacidades basilares, periféricas, bilaterais, assimétricas ou reticulares.[1] Alguns pacientes também podem apresentar sintomas leves, ou inclusive ausentes, com uma radiografia torácica feita por outros motivos que mostra opacidades intersticiais bilaterais com predominância basilar.

Uma TCAR deve ser solicitada em todos os pacientes com suspeita diagnóstica de FPI. As diretrizes de 2011 da American Thoracic Society (ATS), da European Respiratory Society (ERS), da Japanese Respiratory Society (JRS) e da Latin American Thoracic Association (ALAT) para diagnóstico e tratamento de FPI sugerem que a TCAR deve ser classificada de acordo com a certeza de que os achados representam uma patologia subjacente de pneumonite intersticial usual (PIU).[46] Um padrão de PIU definitivo na TCAR inclui:

[Fig-1]

- Anormalidades reticulares e subpleurais com predominância basilar e faveolamento
- A bronquiectasia de tração pode ou não estar presente
- Opacidades em vidro fosco podem estar presentes, mas são menos extensas que a reticulação.

As seguintes características são inconsistentes com PIU e devem estar ausentes:

- Predominância na área superior ou no terço médio do pulmão
- Predominância peribroncovascular
- Opacidades em vidro fosco extensas
- Micronódulos
- Cistos distintos
- Aprisionamento de ar
- Consolidação.

Se faveolamento estiver ausente, mas as outras características estiverem presentes, a TCAR representará uma possível PIU.[46] A sensibilidade, a especificidade e o valor preditivo positivo da TCAR no diagnóstico de FPI dependem do nível de certeza relatado pelo radiologista responsável pela interpretação do exame. No entanto, as estimativas globais variam de 71% a 90% para a sensibilidade, de 64% a 95% para a especificidade e de 79% a 96% para o valor preditivo positivo.[47] [48] [49] [50] Em pacientes que têm história apropriada e exame clínico sem um diagnóstico alternativo identificável,

uma TCAR que demonstra um padrão de PIU definitivo é suficiente para fazer o diagnóstico de FPI sem outros estudos mais invasivos.[46] Se a TCAR demonstrar uma possível PIU, uma biópsia pulmonar cirúrgica será necessária para fazer um diagnóstico definitivo de FPI. [46]

Exames laboratoriais

Não existem anormalidades laboratoriais específicas em FPI. No entanto, a avaliação laboratorial de rotina é útil para descartar outros possíveis distúrbios sistêmicos. As diretrizes de 2011 da ATS/ERS/JRS/ALAT recomendam teste sorológico para a maioria dos pacientes, incluindo título e padrão do anticorpo antinuclear (FAN), fator reumatoide e antipeptídeo citrulinado cíclico. Outros testes sorológicos para doença do tecido conjuntivo podem ser solicitados de acordo com cada caso. Elevações leves de FAN e fator reumatoide são comuns em FPI e não excluem um diagnóstico de FPI, contanto que não haja outros sinais clínicos ou sorológicos de doença do tecido conjuntivo.[46]

Lavagem broncoalveolar (LBA)

O valor diagnóstico de LBA em FPI é limitado e as diretrizes de 2011 da ATS/ERS/JRS/ALAT não recomendam a broncoscopia na maioria dos pacientes. Se não for possível identificar um padrão de PIU confiável nas imagens de TCAR, LBA para celularidade diferencial pode ser um adjuvante útil, pois padrões específicos, como uma elevação isolada de linfócitos (>40%), são incomuns em FPI e sugerem diagnósticos alternativos como pneumonite por hipersensibilidade crônica.[46] [51]

Biópsia transbrônquica

Essa investigação é mais adequada para descartar outras doenças que para fazer um diagnóstico de FPI porque as biópsias transbrônquicas tipicamente não fornecem tecido adequado para identificar as principais características histológicas de PIU e não devem ser realizadas como exame de rotina na maioria dos pacientes.[46] A biópsia transbrônquica pode ser útil em alguns pacientes, especialmente quando a avaliação clínica é sugestiva de um diagnóstico alternativo como sarcoidose.[52]

Biópsia pulmonar cirúrgica

A biópsia pulmonar cirúrgica, geralmente acompanhada por toracoscopia assistida por vídeo, é um componente fundamental na avaliação de pacientes em quem a história, a avaliação clínica e os achados da TCAR não permitem fazer um diagnóstico claro de FPI. As principais características histológicas de PIU na biópsia pulmonar cirúrgica incluem fibrose de idades variadas (isto é, heterogeneidade temporal), com áreas de pulmão normal próximo a áreas de faveolamento e áreas de formação de cicatriz mais ativa, incluindo focos fibroblásticos. A quantidade de inflamação intersticial geralmente é leve a moderada, encontrada em uma distribuição irregular.[53] [54] [55] A classificação atual de critérios histopatológicos para o padrão de PIU identifica 4 padrões, dependendo dos critérios que estiverem presentes: [46]

[Fig-2]

- Padrão de PIU
- Padrão de PIU provável
- Padrão de PIU possível
- Não é padrão de PIU.

A biópsia pulmonar cirúrgica tem sido considerada o padrão de ouro para fazer o diagnóstico de FPI. No entanto, ela não deve ser interpretada isoladamente de outros achados clínicos porque, embora todos os pacientes com FPI devam ter alterações típicas de PIU na biópsia, nem todos os pacientes com PIU na

biópsia têm FPI. Outras causas de PIU, como doença vascular do colágeno e toxicidade medicamentosa, devem ser examinadas e excluídas antes da biópsia. Amostras, de preferência de 2 locais anatômicos diferentes, são necessárias para haver tecido adequado para diagnosticar PIU com confiança.

Fatores de risco

Fortes

idade avançada

- Aproximadamente dois terços dos pacientes com fibrose pulmonar intersticial (FPI) têm mais de 60 anos de idade no momento da manifestação.[1] A idade média por ocasião do diagnóstico é entre 60 e 70 anos de idade.

sexo masculino

- A FPI é mais comum entre homens que mulheres.[3]

história familiar

- Um subgrupo de pacientes com FPI tem uma forma familiar da doença chamada fibrose pulmonar familiar (FPF). Dois estudos europeus estimaram que a FPF é responsável por 0.5% a 3.7% dos casos de FPI.[4] [8] Por outro lado, a análise de uma coorte de pacientes nos EUA constatou que 19% dos pacientes com FPI relataram história familiar de fibrose pulmonar.[9]
- A FPF não pode ser diferenciada de sua forma esporádica, mas afeta pacientes mais jovens.[8] A média de idade no momento do diagnóstico é de 55.5 anos. Ela segue um padrão de herança autossômica dominante, mas com penetrância incompleta, sugerindo que a mutação hereditária pode conferir alguma sensibilidade a uma exposição ambiental em vez de conferir a doença propriamente dita.[36]

tabagismo

- Entre as pessoas suscetíveis, o tabagismo provavelmente causa lesão oxidativa que, por sua vez, desencadeia o processo de reparo anormal que é a marca patológica de FPI.
- O risco é maior entre pessoas que já foram fumantes e entre aquelas com história de tabagismo de 21 a 40 maços-anos.

Fracos

exposição a poeira orgânica e inorgânica

- Acredita-se que a inalação de pequenas partículas orgânicas ou inorgânicas, incluindo exposição a pó de metal e pó de serragem, trabalho em pecuária, corte/polimento de pedras e criação de pássaros, induz a lesão que, por sua vez, dá início à cascata de eventos que acabam causando FPI em algumas pessoas.[11] [12] [13] [16]

refluxo gastroesofágico

- Existem evidências de que uma história de refluxo gastroesofágico pode predispor ao desenvolvimento de FPI, supostamente pela lesão induzida por aspiração de ácido.[17] [18] [19] [20] No entanto, em vez de uma causa, o refluxo esofágico pode ser uma consequência de fibrose pulmonar e da alteração da mecânica torácica.

infecção

- Vários estudos demonstram uma possível ligação entre infecções virais e FPI. Os patógenos virais envolvidos incluem vírus da hepatite C,[21] [22] [23] adenovírus,[24] [25] citomegalovírus (CMV)[26] [27] [28] e vírus Epstein-Barr (EBV).[29] [30] [31]
- Estudos adicionais sugeriram que o *Mycoplasma pneumoniae* ou a *Legionella pneumophila* contribuem para o desenvolvimento de fibrose pulmonar.[34] [35] No entanto, esses pequenos estudos não deixam claro se a fibrose resultante era a mesma entidade clínica de FPI.

diabetes

- Um grande estudo de caso-controle mostrou que uma história de diabetes, definida como uso de insulina, estava associada ao desenvolvimento posterior de FPI.[19] Nenhum mecanismo para essa associação foi identificado, e é possível que as 2 condições sejam manifestações de um processo sistêmico subjacente comum, sem nenhuma relação causal.

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os principais fatores de risco para fibrose pulmonar intersticial (FPI) incluem história familiar, tabagismo, idade avançada e sexo masculino.

dispneia (comum)

- A dispneia ao esforço geralmente é o sintoma mais proeminente e debilitante.[1] O sintoma é progressivo e pode estar presente por mais de 6 meses antes da manifestação.
- A dispneia tipicamente não é episódica, mas reproduzível com o mesmo nível de esforço físico.

tosse (comum)

- A tosse geralmente não é produtiva, e pode ser grave e sem resposta clínica aos antitussígenos.[1]

estertores (comum)

- No final da expiração, estertores basais estão quase universalmente presentes no exame pulmonar.[1] Em termos de qualidade, eles são geralmente "secos" e em "Velcro".
- É possível encontrar estertores inspiratórios bibasais sem sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca congestiva nos pacientes assintomáticos durante o exame pulmonar clínico de rotina. Esses pacientes podem ser avaliados primeiro por um cardiologista, com base em um diagnóstico presumido de insuficiência cardíaca congestiva.

Outros fatores de diagnóstico

perda de peso, fadiga e mal-estar (comum)

- Podem estar presentes.

baqueteamento digital (incomum)

- A deformidade dos dedos ocorre em 25% a 50% dos pacientes.[1]

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
radiografia torácica <ul style="list-style-type: none"> A maioria dos pacientes com fibrose pulmonar intersticial (FPI) tem uma radiografia torácica anormal no momento da apresentação.[1] 	opacidades basilares, periféricas, bilaterais, assimétricas ou reticulares
tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) <ul style="list-style-type: none"> Deve ser solicitada em todos os pacientes com suspeita diagnóstica de FPI. [Fig-1] Pode aumentar o nível de certeza diagnóstica para FPI e, em algumas situações, deixar clara a necessidade de biópsia pulmonar cirúrgica. [46] As estimativas globais variam de 71% a 90% para a sensibilidade, 64% a 95% para a especificidade e 79% a 96% para o valor preditivo positivo.[47] [48] [49] [50] 	áreas com predominância basilar e subpleural de reticulação elevada, faveolamento e possível bronquiectasia de tração

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
testes de função pulmonar <ul style="list-style-type: none"> Apoiarão o diagnóstico. Restritivo: capacidade vital forçada (CVF) reduzida, capacidade pulmonar total reduzida. Uma diminuição isolada no teste de capacidade de difusão pulmonar talvez seja observada no início da doença ou se houver doença concomitante das vias aéreas (isto é, doença pulmonar obstrutiva crônica [DPOC]).[1] 	alterações restritivas
fatores antinucleares (FANs) <ul style="list-style-type: none"> Títulos com discreta elevação podem ocorrer em 10% a 20% de pacientes com FPI. Títulos >1:160 sugerem a possibilidade de que uma doença vascular do colágeno pode ser responsável pela doença pulmonar intersticial.[1] 	normal ou com discreta elevação
fator reumatoide <ul style="list-style-type: none"> Títulos com discreta elevação podem ocorrer em 10% a 20% de pacientes com FPI. Títulos >1:160 sugerem a possibilidade de que uma doença vascular do colágeno pode ser responsável pela doença pulmonar intersticial.[1] 	normal ou com discreta elevação

Exame	Resultado
biópsia pulmonar cirúrgica <ul style="list-style-type: none"> Um componente fundamental na avaliação de pacientes em quem a história, a avaliação clínica e os achados da TCAR não permitem fazer um diagnóstico claro de FPI. [Fig-2] Geralmente acompanhada por toracoscopia assistida por vídeo. Embora todos os pacientes com FPI devam ter alterações típicas de pneumonia intersticial usual (PIU) na biópsia, nem todos os pacientes com PIU na biópsia têm FPI. Amostras, de preferência de 2 locais anatômicos diferentes, são necessárias para haver tecido adequado para diagnosticar PIU com confiança. 	fibrose de idades variadas; áreas de pulmão normal próximo a áreas de faveolamento; áreas de formação de cicatriz mais ativa, incluindo focos fibroblásticos; inflamação intersticial geralmente leve a moderada e irregular
lavagem broncoalveolar (LBA) <ul style="list-style-type: none"> O valor diagnóstico de LBA em FPI é limitado, e a LBA não pode ser usada isoladamente para fazer um diagnóstico de FPI. As diretrizes de 2011 da American Thoracic Society (ATS), da European Respiratory Society (ERS), da Japanese Respiratory Society (JRS) e da Latin American Thoracic Association (ALAT) não recomendam o uso de broncoscopia e LBA de forma rotineira. [46] <p>Se não for possível identificar um padrão de PIU confiável nas imagens de TCAR, LBA para celularidade diferencial pode ser um adjuvante útil, pois padrões específicos, como uma elevação isolada de linfócitos (>40%), são incomuns em FPI e sugerem diagnósticos alternativos como pneumonite por hipersensibilidade crônica. [46] [51]</p>	normal
biópsia transbrônquica <ul style="list-style-type: none"> Mais adequada para descartar outras doenças que para fazer um diagnóstico de PIU. [52] As diretrizes de 2011 da ATS/ERS/JRS/ALAT não recomendam broncoscopia de rotina com biópsias transbrônquicas. [46] As biópsias transbrônquicas podem ser úteis quando um diagnóstico alternativo, como sarcoidose, está sendo considerado. 	fibrose de idades variadas; áreas de pulmão normal próximo a áreas de faveolamento; áreas de formação de cicatriz mais ativa, incluindo focos fibroblásticos; inflamação intersticial geralmente leve a moderada e irregular

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Pneumonia intersticial não específica	<ul style="list-style-type: none"> Normalmente associada à doença vascular do colágeno. Desse modo, os pacientes podem ter manifestações na pele, nas articulações ou outras manifestações sistêmicas. 	<ul style="list-style-type: none"> Mais opacidades em vidro fosco na tomografia computadorizada (TC) do tórax, ausência de faveolamento. Presença de autoanticorpos se for secundária a uma doença do tecido conjuntivo subjacente. [54] [55]

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Pneumonia em organização criptogénica	<ul style="list-style-type: none"> • Anteriormente chamada de bronquiolite obliterante com pneumonia em organização ou BOPO; costuma ser associada a infecção prévia ou doença vascular do colágeno. • Manifestações sistémicas de perda de peso, febre, sintomas articulares e erupção cutânea são mais comuns.[56] 	<ul style="list-style-type: none"> • Consolidação irregular, nódulos isolados ou reticulação infiltrante na TC do tórax.[56]
Pneumonia intersticial aguda (PIA)	<ul style="list-style-type: none"> • Ocorre ao longo de semanas em um indivíduo antes saudável, normalmente com pródromo "tipo gripe (influenza)". • A PIA é rara e costuma evoluir para hipoxemia e insuficiência respiratória.[53] 	<ul style="list-style-type: none"> • As imagens do tórax demonstram opacidade em vidro fosco bilateral ou padrão de enchimento alveolar evidente.[54] [55]
Doença pulmonar intersticial associada a bronquiolite respiratória	<ul style="list-style-type: none"> • Sintomas respiratórios semelhantes. • Afeta as pessoas que fumam.[53] 	<ul style="list-style-type: none"> • Alterações nodulares ou reticulares finas e difusas na TC do tórax.[54] [55] • Obstrução e restrição combinadas nos testes de função pulmonar.[1]
Pneumonia intersticial descamativa	<ul style="list-style-type: none"> • Rara, afeta pessoas que fumam, doença subaguda, fibrose sem cicatrização.[1] 	<ul style="list-style-type: none"> • Opacidades em vidro fosco difusas na TC. • Padrão restritivo nos testes de função pulmonar.[54] [55]
Pneumonia intersticial linfóide	<ul style="list-style-type: none"> • Normalmente devida a síndrome de Sjögren, vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou disproteinemia, de modo que os pacientes podem ter sinais/sintomas dessas doenças. 	<ul style="list-style-type: none"> • Nódulos, opacidades em vidro fosco, reticulação e cistos com parede fina podem estar presentes na TC.[54] [55]
Fibrose pulmonar intersticial (FPI) associada a doença do tecido conjuntivo	<ul style="list-style-type: none"> • Anormalidades cutâneas, articulares ou outras anormalidades sorológicas estarão presentes.[57] • Erupção cutânea pode estar presente. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pode ter TC do tórax menos "típica" com menos predominância periférica. • Presença de autoanticorpos relacionados ao tecido conjuntivo.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Fibrose pulmonar relacionada a medicamentos	<ul style="list-style-type: none"> Sintomas respiratórios semelhantes aos de FPI terão relação com exposição a medicamentos como amiodarona, nitrofurantoína e bleomicina, que podem causar fibrose pulmonar. 	<ul style="list-style-type: none"> TC do tórax e testes de função pulmonar são inespecíficos.
Asbestose	<ul style="list-style-type: none"> História de exposição a asbesto. Os achados físicos serão normais na doença pleural, a menos que o espessamento pleural seja difuso ou haja um derrame pleural benigno. Nesses casos, os murmúrios vesiculares serão diminuídos na ausculta e macicez à percussão pode estar presente. 	<ul style="list-style-type: none"> Placas pleurais podem estar presentes nas imagens do tórax, ao passo que corpos ferruginosos podem ser encontrados na biópsia.[57]
Pneumonite por hipersensibilidade	<ul style="list-style-type: none"> Os sintomas respiratórios geralmente estão associados a exposição aguda a antígenos causais como bactérias ou bolor em silagem ou feno. 	<ul style="list-style-type: none"> Presença de anticorpos imunoglobulina G (IgG) no sangue contra o antígeno causal, um aspecto em vidro fosco na TC de alta resolução e granulomas na biópsia pulmonar.
Sarcoidose	<ul style="list-style-type: none"> Comprometimento extrapulmonar. Em comparação com FPI, pacientes mais jovens são afetados. 	<ul style="list-style-type: none"> Linfadenopatia é mais evidente nas imagens do tórax.[57]
Histiocitose das células de Langerhans	<ul style="list-style-type: none"> Doença rara. História de tabagismo e pneumotórax espontâneo. 	<ul style="list-style-type: none"> Doença cística com nódulos na área superior e no terço médio do pulmão na TC do tórax.
Linfangioleiomiomatose	<ul style="list-style-type: none"> Doença rara. As mulheres na pré-menopausa são afetadas; pneumotórax espontâneo é comum. 	<ul style="list-style-type: none"> Doença cística com parede fina em todo o pulmão; obstrução e restrição combinadas nos testes de função pulmonar.

Critérios de diagnóstico

Critérios de diagnóstico da American Thoracic Society (ATS), da European Respiratory Society (ERS), da Japanese Respiratory Society (JRS) e da Latin American Thoracic Association (ALAT)[\[46\]](#)

Os critérios prévios para diagnóstico de fibrose pulmonar intersticial (FPI) na ausência de biópsia pulmonar cirúrgica, que envolvem critérios primários e secundários, foram abandonados. Os novos critérios de diagnóstico são os seguintes:

- Exclusão de outras causas conhecidas de doença pulmonar intersticial (por exemplo, exposições ambientais domésticas e ocupacionais, doença do tecido conjuntivo e toxicidade medicamentosa)
- A presença de um padrão definitivo de pneumonite intersticial usual (PIU) na tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) em pacientes não submetidos à biópsia pulmonar cirúrgica
- Combinações específicas de TCAR e padrão de biópsia pulmonar cirúrgica em pacientes submetidos à biópsia pulmonar cirúrgica.

Uma abordagem diagnóstica multidisciplinar, que envolve pneumonologistas, radiologistas e patologistas, é de extrema importância para definir um diagnóstico preciso.

Abordagem passo a passo do tratamento

Fibrose pulmonar intersticial (FPI) é um distúrbio progressivo e, por fim, fatal, mas sua evolução clínica é variável.[1] A extensão e a taxa de progressão variam de um paciente para outro. Alguns pacientes progridem rapidamente, outros têm progressão lenta e outros apresentam progressão somente durante episódios de deterioração clínica aguda (exacerbações agudas).

As diretrizes da American Thoracic Society (ATS), da European Respiratory Society (ERS), da Japanese Respiratory Society (JRS) e da Latin American Thoracic Association (ALAT) desaconselham fortemente o uso de varfarina; imatinibe; combinação de prednisolona, azatioprina e acetilcisteína; e ambrisentana. A recomendação de uso de nintedanibe e pirfenidona, e contra o uso de sildenafil, macitentan e bosentan, é condicional.[58] Além disso, diversas medidas de suporte precisam ser consideradas para melhorar a qualidade de vida e eliminar fatores que contribuem para a progressão da doença (por exemplo, abandono do hábito de fumar). Alguns pacientes podem estar qualificados para transplante de pulmão.[46]

Tratamento primário

A terapia inicial é feita com pirfenidona ou nintedanibe. Esses agentes não foram comparados diretamente, nem foram estudados em combinação. A decisão de prescrever pirfenidona ou nintedanibe deve ser baseada em considerações incluindo disponibilidade, preferência do paciente e efeitos adversos.

Pirfenidona

- A pirfenidona é um agente oral que tem propriedades anti-inflamatórias e antifibróticas. As diretrizes de tratamento da ATS/ERS/JRS/ALAT recomendam condicionalmente o uso de pirfenidona para tratar FPI.[58] Um pequeno estudo de fase II sugeriu que ela pode diminuir a velocidade do declínio fisiológico em pacientes com fibrose pulmonar intersticial (FPI).[59] Um estudo maior subsequente mostrou resultados favoráveis nos parâmetros de teste de função pulmonar (TFP) e na sobrevida livre de progressão.[60] Dois grandes estudos com a pirfenidona nos EUA (CAPACITY 1 e 2) mostraram resultados mistos.[61] [62] Um terceiro ensaio clínico multicêntrico e multinacional (ASCEND) demonstrou um declínio estatisticamente significativo na mudança de capacidade vital forçada (CVF) predita no grupo tratado com pirfenidona comparado ao placebo.[63] Também houve diferenças nos desfechos secundários, incluindo alteração na distância da caminhada de 6 minutos e sobrevida livre de progressão. Não houve diferença estatisticamente significativa na mortalidade no ensaio clínico ASCEND. No entanto, uma análise combinada pré-especificada de mortalidade de todos os 3 ensaios clínicos (ensaios ASCEND e CAPACITY) demonstrou uma redução significativa na mortalidade por todas as causas e mortalidade por fibrose pulmonar intersticial (FPI) no grupo tratado com pirfenidona. A pirfenidona é aprovada para o tratamento de FPI pela maioria das agências regulatórias, incluindo a European Medicines Agency (EMA) e a Food and Drug Administration (FDA) dos EUA.

Nintedanibe

- O nintedanibe é um derivado de indolinona, anteriormente conhecido como BIBF 1120, que bloqueia receptores de tirosina quinase, incluindo o receptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF-R), o receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (FCDP-R) e o receptor do fator de crescimento de fibroblastos (FGF-R). As diretrizes de tratamento da ATS/ERS/JRS/ALAT recomendam condicionalmente o uso de nintedanibe para tratar FPI.[58] Resultados

de um estudo de fase II demonstraram uma taxa significativamente menor de declínio da função pulmonar, taxa menor de exacerbações agudas e aumento na qualidade de vida.[64] Dois ensaios clínicos concomitantes multinacionais, randomizados, controlados por placebo e duplo-cegos (INPULSIS-1 e INPULSIS-2) demonstraram uma diferença estatisticamente significativa no desfecho primário da taxa anual de mudança da CVF entre os grupos tratados com nintedanibe e placebo.[65] O INPULSIS-2 encontrou uma diferença significativa em favor do nintedanibe quanto ao tempo até a primeira exacerbação aguda; a diferença não foi significativa no INPULSIS-1. Não houve diferença na mortalidade entre os grupos de nintedanibe e placebo. Uma análise de subgrupos pré-especificados não demonstrou qualquer diferença no endpoint primário ou nos principais endpoints secundários entre diferentes grupos.[66] O nintedanibe é aprovado para o tratamento de FPI pela EMA e, nos EUA, pela FDA.

Outras terapias farmacológicas

- Com base na hipótese de que inflamação causa lesão e fibrose, estratégias de tratamento foram desenvolvidas para eliminar ou suprimir o componente inflamatório. No entanto, resultados de ensaios clínicos, incluindo os de diversos alvos terapêuticos novos (por exemplo, gamainterferona 1b, imatinibe, etanercepte, bosentana, ambrisentana e macitentan), não demonstraram eficácia.[67] [68] [69] [70] [71] [72] As diretrizes da ATS/ERS/JRS/ALAT desaconselham fortemente o uso de antagonistas seletivos do receptor de endotelina (por exemplo, ambrisentana) e imatinibe.[58] A recomendação contra antagonistas duplos dos receptores da endotelina (por exemplo, macitentan e bosentana) é condicional.[58]
- As diretrizes de ATS/ERS/JRS/ALAT desaconselham condicionalmente a monoterapia com acetilcisteína, e desaconselham fortemente a terapia combinada com um corticosteroide (por exemplo, prednisolona), um imunomodulador (por exemplo, azatioprina) e acetilcisteína (isto é, essas terapias não devem ser usadas na maioria dos pacientes, mas podem ser apropriadas para uma pequena proporção).[58] Embora nunca tenham existido dados para dar suporte ao uso de corticosteroides como monoterapia,[46] evidências limitadas previamente sugeriam que os corticosteroides podem ser eficazes em um subgrupo de pacientes quando usados junto com azatioprina.[73] Novas evidências sugerem que a adição do agente antioxidante acetilcisteína pode retardar o declínio da função pulmonar.[74] Para abordar essa questão, o ensaio clínico PANTHER-IPF foi desenvolvido com 3 grupos de tratamento: terapia combinada (prednisolona, azatioprina e acetilcisteína), monoterapia com acetilcisteína e placebo.[75] O braço de terapia combinada do estudo foi encerrado precocemente devido ao aumento do risco de morte, hospitalização, exacerbação aguda e eventos adversos sérios em comparação com o placebo. O grupo de monoterapia com acetilcisteína permaneceu no estudo. Em última análise, os resultados não demonstraram diferença significativa na mudança na CVF, exacerbação aguda ou mortalidade no grupo tratado com acetilcisteína comparado ao placebo.[76] Depois de muitos anos de discussão sobre a eficácia desses agentes no tratamento de FPI, esse ensaio clínico bem desenhado fornece fortes evidências contra seu uso em pacientes com diagnóstico firmado de FPI.
- As diretrizes da ATS/ERS/JRS/ALAT desaconselham fortemente a terapia com varfarina.[58] Os pacientes com doenças pulmonares intersticiais, incluindo FPI, têm níveis elevados de inibidores de fibrinólise no líquido da lavagem broncoalveolar, o que sugere que anormalidades na cascata de coagulação podem contribuir para o desenvolvimento e a progressão de FPI.[77] Um pequeno ensaio clínico anterior constatou que a anticoagulação reduziu a mortalidade devida a exacerbações agudas de FPI.[78] Para determinar de forma mais definitiva a utilidade da varfarina na FPI, um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo foi

desenvolvido para avaliar o uso de varfarina para protelar a progressão da doença, reduzir as internações hospitalares e/ou melhorar a função pulmonar em pacientes com FPI progressiva. Esse estudo, o estudo ACE-IPF, foi interrompido de forma precoce após uma análise interina não programada ter descoberto um aumento na taxa de mortalidade por todas as causas no grupo tratado com varfarina.[79] Esse estudo excluiu pacientes com outras indicações específicas para anticoagulação. Consequentemente, os médicos não devem usar varfarina em pacientes com FPI que não têm outras indicações para anticoagulação.[79]

- As diretrizes da ATS/ERS/JRS/ALAT desaconselham condicionalmente o uso de sildenafila para o tratamento de FPI.[58]

Medidas de suporte

- Muitos pacientes se beneficiarão com programas de reabilitação pulmonar para melhorar seu estado funcional e a qualidade de vida.[80] [81] Uma combinação de exercícios físicos, conhecimento e suporte psicossocial pode ajudar não na função pulmonar, mas na melhora da tolerância ao exercício, e é pouco recomendada pelas diretrizes de 2011 da ATS/ERS/JRS/ALAT.[46]
- Todos os pacientes devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de hipoxemia. Hipoxemia grave (PaO_2 de 55 mmHg ou menor, ou saturação de oxigênio de 89% ou menor) em repouso ou com esforço físico deve ser tratada com oxigênio suplementar, que é fortemente recomendado pelas diretrizes da ATS/ERS/JRS/ALAT.[46] Apesar de não ter demonstrado melhora na sobrevida de longo prazo em ensaios clínicos randomizados e controlados, a oxigenoterapia pode melhorar a tolerância aos exercícios e reduzir o risco de desenvolver hipertensão pulmonar e cor pulmonale.[82]
- Os pacientes que continuam fumando cigarros devem ser aconselhados a abandonar esse hábito. Agentes inalatórios ou medicamentos tóxicos, como bleomicina ou amiodarona, que podem resultar em lesão pulmonar adicional, devem ser evitados para impedir novas deteriorações.
- O refluxo gastroesofágico (RGE) é prevalente em pacientes com FPI e, embora a direção da associação seja desconhecida, existe a hipótese de que a microaspiração nos casos de RGE pode contribuir para fibrose. Um estudo de coorte retrospectivo de pacientes com FPI constatou que o uso de medicamentos para RGE estava associado independentemente ao tempo de sobrevida maior.[20] As diretrizes da ATS/ERS/JRS/ALAT recomendam condicionalmente o tratamento clínico de RGE assintomático.[58]
- Alguns pacientes com FPI apresentam hipertensão pulmonar, mas não se sabe se a terapia anti-hipertensão pulmonar para a hipertensão pulmonar associada à FPI é indicada. As diretrizes de 2011 da ATS/ERS/JRS/ALAT desaconselham fracamente esse tratamento, e as diretrizes de 2015 adiaram a reavaliação dessa recomendação.[46] [58]
- Para pacientes com doença progressiva, especialmente aqueles que não são candidatos a transplante de pulmão, deve-se considerar medidas paliativas. Medicamentos opioides orais ou parenterais devem ser considerados para o tratamento de dispneia, com base em evidências limitadas.[83] Evidências limitadas adicionais sugerem que uma intervenção de cuidado paliativo abrangente em domicílio pode melhorar a qualidade de vida e diminuir ansiedade e depressão em pacientes com doença pulmonar intersticial.[84] Mais pesquisa é necessária para identificar os melhores métodos de maximização da qualidade de vida em pacientes com FPI.

Exacerbações agudas

- Um subgrupo de pacientes tem a evolução da doença caracterizada por exacerbações agudas intermitentes seguidas por declínio abrupto e muitas vezes permanente na função pulmonar.[44] As exacerbações são caracterizadas como agravamento da dispneia nos últimos 30 dias e uma tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) do tórax que demonstra novas opacidades em vidro fosco bilaterais e/ou consolidação, além das alterações subjacentes típicas de pneumonia intersticial usual (PIU). Além disso, não deve haver evidências de infecção pulmonar, insuficiência cardíaca esquerda, embolia pulmonar ou outra causa identificável de lesão pulmonar aguda. A insuficiência respiratória pode ser grave e exigir ventilação mecânica, além de precisar de transplante de pulmão como um procedimento para salvar vidas.
- Embora não existam evidências de suporte, corticosteroides em altas doses, com ou sem agentes citotóxicos, costumam ser usados no tratamento de exacerbações agudas. As diretrizes de 2011 da ATS/ERS/JRS/ALAT não foram muito favoráveis ao uso de corticosteroides em exacerbações agudas de FPI e não recomendaram o uso de agentes citotóxicos.[46] As diretrizes de 2015 da ATS/ERS/JRS/ALAT não abordaram essa questão.[58] As taxas de mortalidade em curto prazo, incluindo mortalidade de pacientes hospitalizados, são altas nesses pacientes.[85] [86]

Transplante de pulmão

- Para pacientes com deterioração fisiológica progressiva apesar de tratamento clínico ideal ou que têm contraindicações para tratamento farmacológico, comprometimento funcional grave, dependência de oxigênio e/ou deterioração evolutiva, o transplante de pulmão é uma opção de tratamento possível. As contraindicações para transplante de pulmão incluem distúrbios extrapulmonares significativos (por exemplo, disfunção hepática, renal ou cardíaca) ou perfil psicossocial instável ou inadequado que pode influenciar negativamente a sobrevida. Muitos centros limitam os candidatos a transplante de pulmão a pessoas com menos de 65 anos de idade, embora os centros ofereçam cada vez mais transplantes para alguns pacientes com 65 anos ou mais.[87] De acordo com as diretrizes, a prioridade para transplante é determinada por emergência médica e desfecho esperado.[88] Não se sabe ao certo se o transplante de um ou dois pulmões oferece algum benefício quanto à sobrevida, pois vários estudos têm resultados conflitantes e a questão foi adiada pelo painel da ATS/ERS/JRS/ALAT.[58] [87] Os pacientes com FPI têm a maior taxa de mortalidade entre os grupos diagnósticos na lista de espera do transplante.[89] Portanto, deve-se considerar a avaliação precoce para transplante de pulmão em pacientes qualificados, pois isso pode aumentar as chances de receber um pulmão doado.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo	(resumo)
exacerbação aguda	
1a	internação hospitalar + corticosteroide em altas doses

Agudo (resumo)	
adjunto	terapia citotóxica

Em curso (resumo)	
todos os pacientes sem exacerbação aguda no momento	
1a	terapia antifibrótica
mais	abandono do hábito de fumar + reabilitação pulmonar ± oxigênio
adjunto	inibidor da bomba de prótons
2a	transplante de pulmão

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

exacerbação aguda

1a internação hospitalar + corticosteroide em altas doses

Opções primárias

» **prednisolona:** 0.5 mg/kg por via oral uma vez ao dia por 4 semanas, depois 0.25 mg/kg por via oral uma vez ao dia por 8 semanas, seguido por 0.125 mg/kg por via oral uma vez ao dia subsequentemente, reduzir gradualmente de acordo com a resposta

» Um subgrupo de pacientes tem a evolução da doença caracterizada por exacerbações agudas intermitentes seguidas por declínio abrupto e muitas vezes permanente na função pulmonar.[44]

» As exacerbações são caracterizadas como agravamento da dispneia nos últimos 30 dias e uma tomografia computadorizada do tórax de alta resolução (TCAR) que demonstra novas opacidades em vidro fosco bilaterais e/ou consolidação, além das alterações subjacentes típicas de pneumonia intersticial usual (PIU). Além disso, não deve haver evidências de infecção pulmonar, insuficiência cardíaca esquerda, embolia pulmonar ou outra causa identificável de lesão pulmonar aguda.

» Ventilação mecânica pode ser necessária, e transplante de pulmão pode ser necessário como um procedimento para salvar vidas.

» Embora não existam evidências de suporte, corticosteroides em altas doses, com ou sem agentes citotóxicos, costumam ser usados no tratamento de exacerbações agudas. As diretrizes de 2011 da American Thoracic Society/European Respiratory Society/Japanese Respiratory Society/Latin American Thoracic Association (ATS/ERS/JRS/ALAT) recomendam fracamente o uso de corticosteroides em exacerbações agudas de fibrose pulmonar intersticial (FPI).[46] As diretrizes de 2015 da ATS/ERS/JRS/ALAT não abordam essa questão.[58] As taxas de mortalidade em curto prazo, incluindo mortalidade de pacientes

Agudo

adjunto

hospitalizados, são altas nesses pacientes.[85]
[86]

terapia citotóxica

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Embora não existam evidências de suporte, corticosteroides em altas doses, com ou sem agentes citotóxicos, costumam ser usados no tratamento de exacerbações agudas. As diretrizes de 2011 da ATS/ERS/JRS/ALAT não são muito favoráveis ao uso de corticosteroides em exacerbações agudas de FPI e não recomendam o uso de agentes citotóxicos.[46]
As diretrizes de 2015 da ATS/ERS/JRS/ALAT não abordam essa questão.[58]

» As taxas de mortalidade em curto prazo, incluindo mortalidade de pacientes hospitalizados, são altas nesses pacientes.[85]
[86]

Em curso

todos os pacientes sem exacerbação aguda no momento

1a

terapia antifibrótica

Opções primárias

» **pirfenidona**: 267 mg por via oral três vezes ao dia inicialmente nos dias 1-7, seguidos por 534 mg três vezes ao dia nos dias 8-14, depois 801 mg três vezes ao dia subsequentemente

OU

» **nintedanibe**: 150 mg por via oral duas vezes ao dia

» Tratamento com pirfenidona e nintedanibe deve ser fortemente considerado em pacientes com FPI. As diretrizes da ATS/ERS/JRS/ALAT recomendam condicionalmente o uso desses agentes.[58]

» Os ensaios clínicos incluíram pacientes com FPI leve a moderada, definidos com uma capacidade vital forçada (CVF) de, pelo menos, 50% da predita, e uma capacidade de difusão de, pelo menos, 30% da predita.[63]
[65] Tratamento em outros pacientes afetados de forma mais severa deve ser considerado individualmente.

Em curso

mais

» A pirfenidona e o nintedanibe não foram comparados diretamente, nem foram estudados em combinação. A decisão de prescrever pirfenidona ou nintedanibe deve ser baseada em considerações incluindo disponibilidade, preferência do paciente e efeitos adversos.

abandono do hábito de fumar + reabilitação pulmonar ± oxigênio

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Os pacientes que continuam fumando cigarros devem ser aconselhados a abandonar esse hábito.

» Muitos pacientes se beneficiarão com programas de reabilitação pulmonar para melhorar seu estado funcional[80] e a qualidade de vida.[81] Uma combinação de exercícios, informações e suporte psicossocial pode ajudar não a função pulmonar, mas a melhora na tolerância de exercícios, e é fracamente recomendada pelas diretrizes de 2011 da ATS, da ERS, da JRS e da ALAT.[46]

» Hipoxemia grave ($\text{PaO}_2 \leq 55$ mmHg ou saturação de oxigênio $\leq 89\%$) em repouso ou com esforço físico deve ser tratada com oxigênio suplementar, que é fortemente recomendado pelas diretrizes da ATS/ERS/JRS/ALAT.[46] A oxigenoterapia pode melhorar a tolerância aos exercícios e reduzir o risco de desenvolver hipertensão pulmonar e cor pulmonale.[82]

» A dispneia grave pode ser tratada com medicamentos opioides orais ou parenterais em pacientes com doença em estágio avançado.[83] Intervenções adicionais de cuidado paliativo mais abrangente também podem ser consideradas.[84]

adjunto

inibidor da bomba de prótons

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **lansoprazol**: 15 mg por via oral uma ou duas vezes ao dia

OU

» **omeprazol**: 20 mg por via oral uma ou duas vezes ao dia

OU

Em curso

» **pantoprazol**: 20 mg por via oral uma ou duas vezes ao dia

» As diretrizes da ATS/ERS/JRS/ALAT recomendam condicionalmente que os pacientes com refluxo esofágico recebam terapia supressora de ácido, de preferência com inibidores da bomba de prótons.[58]

» Além disso, um estudo de coorte retrospectivo de pacientes com FPI constatou que o uso de medicamentos para refluxo gastroesofágico estava associado independentemente ao tempo de sobrevida maior.[20]

» A direção da relação entre FPI e DRGE é desconhecida. Não se sabe se o refluxo contribui para o agravamento de fibrose e declínio funcional.

2a transplante de pulmão

» Para pacientes com deterioração fisiológica progressiva apesar de tratamento clínico ideal ou que têm contraindicações para tratamento farmacológico, comprometimento funcional grave, dependência de oxigênio e/ou deterioração evolutiva, o transplante de pulmão é uma opção de tratamento possível.

» As contraindicações incluem distúrbios extrapulmonares significativos (por exemplo, disfunção hepática, renal ou cardíaca) ou perfil psicossocial instável ou inadequado/estabilidade que pode influenciar negativamente a sobrevida. Muitos centros limitam os candidatos a transplante de pulmão a pessoas com menos de 65 anos de idade, embora os centros ofereçam cada vez mais transplantes para pacientes com 65 anos ou mais.[87]

» De acordo com as diretrizes, a prioridade para transplante é determinada por emergência médica e desfecho esperado.[88]

» Os pacientes com FPI têm a maior taxa de mortalidade entre os grupos diagnósticos na lista de espera do transplante.[89] Portanto, deve-se considerar a avaliação precoce para transplante de pulmão em pacientes qualificados, pois isso pode aumentar as chances de receber um pulmão doado.

» Não se sabe ao certo se o transplante de um ou dois pulmões oferece algum benefício quanto à sobrevida, pois vários estudos têm resultados conflitantes e a questão foi adiada pelo painel da ATS/ERS/JRS/ALAT até a próxima atualização das diretrizes.[58] [87]

Novidades

Tipelukast

Tipelukast (MN-001) é um novo composto de moléculas pequenas biodisponível por via oral que demonstrou atividade anti-inflamatória e antifibrótica. Ele recebeu a designação de tramitação rápida ("fast track") da Food and Drug Administration (FDA) dos EUA. Um ensaio clínico de fase II será iniciado em 2016.^[90]

Recomendações

Monitoramento

Embora as diretrizes da American Thoracic Society recomendem a realização de avaliações de dispneia, capacidade vital forçada (CVF), volumes pulmonares, teste de capacidade de difusão pulmonar, gasometrias arteriais, teste ergométrico com medição de troca gasosa e/ou tomografia computadorizada (TC) de alta resolução a cada 3 a 6 meses, isso nem sempre é praticável.[1] Testes de caminhada de 6 minutos, que são simples e baratos, podem fornecer informações sobre a progressão da doença que apresentam boa correlação com o teste ergométrico.[115] [116] A espirometria seriada também é simples de realizar e pode fornecer informações prognósticas úteis.[95] [97] [117] [118] Portanto, é razoável acompanhar os pacientes com espirometria seriada e testes de caminhada de 6 minutos a cada 6 meses. Medições mais frequentes podem ser apropriadas em pacientes que sofrem uma mudança de estado clínico ou apresentam novos sintomas.

Além disso, se o paciente receber terapia farmacológica, o monitoramento deverá incluir testes adequados para eventos adversos associados à terapia. É necessário utilizar um esquema de retirada gradual e suspender a terapia em pacientes que apresentam declínio progressivo apesar da terapia ou que apresentam toxicidade medicamentosa significativa. Respostas subjetivas ao tratamento, embora importantes, não devem ser usadas como a única justificativa para continuação da terapia devido à leve euforia que costuma ser associada à corticoterapia. Se a corticoterapia em doses moderadas a altas for necessária continuamente, os pacientes deverão ser considerados para tratamento profilático contra infecção por *Pneumocystis jirovecii* (por exemplo, sulfametoxazol/trimetoprima). Esses pacientes também devem ser avaliados quanto a osteopenia, com densitometria óssea, e receber suplementos de cálcio e vitamina D e bifosfonatos, conforme adequado.[119]

Instruções ao paciente

Os pacientes devem receber informações sobre a natureza progressiva da doença e os riscos e benefícios de qualquer terapia administrada. [British Thoracic Society: patient information for idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)] Os pacientes que continuam fumando cigarros devem ser aconselhados a abandonar esse hábito. [University of Virginia Health System: idiopathic pulmonary fibrosis] A imunização contra pneumonia pneumocócica e gripe (influenza) também é importante.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
hipertensão pulmonar	longo prazo	média
<p>Parece ser relativamente comum em fibrose pulmonar intersticial (FPI), com estimativas que variam de 30% a 50%.[106] [107] [108] [109]</p> <p>Sua presença tem um forte impacto negativo no prognóstico.[106] [108] [109]</p> <p>Como as diretrizes de 2011 da American Thoracic Society (ATS), da European Respiratory Society (ERS), da Japanese Respiratory Society (JRS) e da Latin American Thoracic Association (ALAT) não são muito favoráveis ao tratamento de hipertensão pulmonar em FPI, uma tentativa de terapia vasomoduladora pode ser razoável apenas em uma minoria de pacientes.[46] As diretrizes de 2015 adiaram a reavaliação dessa recomendação.[58]</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
câncer pulmonar	longo prazo	baixa
Os pacientes com FPI parecem ter um risco maior de carcinoma broncogênico.[110] A frequência de câncer de pulmão em pacientes com FPI em estudos varia de 4% a 48%.		
O mecanismo subjacente da associação é desconhecido.[111]		
Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE)	variável	alta
Os pacientes com FPI parecem ter uma prevalência maior de DRGE.[17] [18] [19]		
A direção da relação entre FPI e DRGE é desconhecida. Não se sabe se o refluxo contribui para o agravamento de fibrose e declínio funcional.		
infecção pulmonar	variável	média
Pode ser um fator contribuinte para óbito em aproximadamente 2% a 4% dos pacientes com FPI.[112]		
pneumotórax	variável	baixa
Em comparação com várias outras formas de doença pulmonar intersticial, pneumotórax é uma complicação incomum.		
No entanto, devido à menor adesão terapêutica e à distorção arquitetônica do pulmão, pode ser mais difícil tratar pneumotórax em pacientes com FPI que em outros pacientes.		
embolia pulmonar	variável	baixa
Pode ser uma causa de deterioração aguda em pacientes com FPI. Pode ser responsável por 3% a 7% das mortes em pacientes com FPI.[112]		
trombose venosa profunda (TVP)	variável	baixa
Sugere-se que pacientes com FPI têm risco maior de eventos cardiovasculares adversos, incluindo TVP.[113]		
síndrome coronariana aguda	variável	baixa
Os pacientes com FPI têm risco maior de doença arterial coronariana e eventos cardiovasculares adversos, incluindo síndrome coronariana aguda.[113] [114]		

Prognóstico

Os pacientes com fibrose pulmonar intersticial (FPI) sofrem de dispneia progressiva e declínio funcional ao longo do tempo. Estima-se que o tempo médio de sobrevivência seja 2 a 5 anos a partir do diagnóstico, e a maioria dos pacientes morrerá em decorrência da doença.[85] [91] No entanto, a evolução do declínio clínico não é universal. Alguns pacientes progridem rapidamente, outros têm progressão lenta e outros apresentam progressão somente durante episódios de deterioração clínica aguda (exacerbações agudas).

A incidência anual de exacerbações agudas entre os pacientes com FPI não é bem descrita, mas as estimativas têm variado de 5% a 19%. Esses pacientes têm uma alta taxa de mortalidade (de 49% a 78%).[91]

Um novo sistema de estadiamento foi proposto recentemente, embora ainda não tenha sido introduzido na prática clínica de rotina.[92] O sistema "GAP" de indexação e estadiamento classifica os pacientes em 3 estágios no momento do diagnóstico com base em sexo, idade e 2 variáveis fisiológicas: CVF e capacidade pulmonar de difusão do monóxido de carbono (CDCO). A mortalidade aumenta com o aumento do estágio. Os autores também descrevem uma "calculadora GAP" que, embora seja mais complexa, fornece uma estimativa de risco mais precisa. Além de prever o risco de FPI, o modelo GAP foi validado em outros subtipos de doença pulmonar intersticial crônica.[93] A utilidade do sistema de indexação e estadiamento e da calculadora GAP na prática clínica ficará mais aparente com o passar do tempo.

Fatores de prognóstico favorável

Padrão "atípico" da tomografia computadorizada (TC) de alta resolução para FPI, estabilidade ou melhora em CVF e/ou teste de capacidade de difusão pulmonar nos primeiros 6 meses após o diagnóstico e, paradoxalmente, tabagismo atual foram correlacionados a um prognóstico favorável.[94] [95] [96] [97] [98] O efeito do tabagismo pode estar relacionado a diferenças na gravidade da doença na manifestação entre os fumantes atuais.[99]

Fatores de prognóstico desfavorável

Idade avançada, sexo masculino, gravidade de CVF, gravidade das anormalidades do teste de capacidade de difusão pulmonar no teste de função pulmonar (TFP), número elevado de focos fibroblásticos observado na biópsia pulmonar, dessaturação de oxiemoglobina durante um teste de caminhada de 6 minutos inicial, incapacidade de recuperação normal da frequência cardíaca após exercícios, declínio em CVF nos primeiros 6 a 12 meses após o diagnóstico e exacerbações agudas foram associados a um prognóstico desfavorável.[45] [91] [95] [97] [100] [101] [102]

Vários biomarcadores também têm sido úteis na previsão do prognóstico. No entanto, a utilidade clínica desses biomarcadores ainda não está clara.[40] [103] [104] [105]

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Consensus document for the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis

Publicado por: Sociedade Portuguesa de Pneumologi; Sociedade Portuguesa de Radiologia e Medicina Nuclear; Sociedade Portuguesa de Anatomia Patológica

Última publicação em: 2016

Internacional

An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management

Publicado por: American Thoracic Society; European Respiratory Society; Japanese Respiratory Society; Latin American Thoracic Association

Última publicação em: 2011

Diretrizes de tratamento

Europa

Nintedanib for treating idiopathic pulmonary fibrosis

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em: 2016

Consensus document for the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis

Publicado por: Sociedade Portuguesa de Pneumologi; Sociedade Portuguesa de Radiologia e Medicina Nuclear; Sociedade Portuguesa de Anatomia Patológica

Última publicação em: 2016

Internacional

An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis - an update of the 2011 clinical practice guideline

Publicado por: American Thoracic Society; European Respiratory Society; Japanese Respiratory Society; Latin American Thoracic Association

Última publicação em: 2015

Recursos online

1. [British Thoracic Society: patient information for idiopathic pulmonary fibrosis \(IPF\) \(external link\)](#)
2. [University of Virginia Health System: idiopathic pulmonary fibrosis \(external link\)](#)

Artigos principais

- Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:636-643. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:788-824. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Raghu G, Margeto YN, Lockhart D, et al. The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease: a prospective study. *Chest*. 1999;116:1168-1174. [Resumo](#)
- Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:1004-1014. [Resumo](#)
- Katzenstein AL, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1301-1315. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS). American Thoracic Society/ European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:277-304. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al; ASCEND Study Group. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370:2083-2092. [Resumo](#)
- Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al; INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370:2071-2082. [Resumo](#)
- Demedts M, Behr J, Buhl R, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2005;353:2229-2242. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network; Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366:1968-1977. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Noth I, Anstrom KJ, Calvert SB, et al. A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:88-95. [Resumo](#)
- Martinez FJ, Safrin S, Weycker D, et al. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med*. 2005;142:963-967. [Resumo](#)
- Kotloff RM, Thabut G. Lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:159-171. [Resumo](#)

Referências

1. American Thoracic Society; European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161:646-664. [Texto completo](#) [Resumo](#)
2. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174:810-816. [Texto completo](#) [Resumo](#)
3. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, et al. The epidemiology of interstitial lung diseases. Am J Respir Crit Care Med. 1994;150:967-972. [Resumo](#)
4. Hodgson U, Laitinen T, Tukiainen P. Nationwide prevalence of sporadic and familial idiopathic pulmonary fibrosis: evidence of founder effect among multiplex families in Finland. Thorax. 2002;57:338-342. [Resumo](#)
5. Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, et al. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. Thorax. 2006;61:980-985. [Resumo](#)
6. Navaratnam V, Fleming KM, West J, et al. The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the U.K. Thorax. 2011;66:462-467. [Resumo](#)
7. Meltzer EB, Noble PW. Idiopathic pulmonary fibrosis. Orphanet J Rare Dis. 2008;3:8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
8. Marshall RP, Puddicombe A, Cookson WO, et al. Adult familial cryptogenic fibrosing alveolitis in the United Kingdom. Thorax. 2000;55:143-146. [Resumo](#)
9. Loyd JE. Pulmonary fibrosis in families. Am J Respir Cell Mol Biol. 2003;29(3 suppl):S47-S50. [Resumo](#)
10. Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, et al. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 1997;155:242-248. [Resumo](#)
11. Hubbard R, Lewis S, Richards K, et al. Occupational exposure to metal or wood dust and aetiology of cryptogenic fibrosing alveolitis. Lancet. 1996;347:284-289. [Resumo](#)
12. Iwai K, Mori T, Yamada N, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. Epidemiologic approaches to occupational exposure. Am J Respir Crit Care Med. 1994;150:670-675. [Resumo](#)
13. Baumgartner KB, Samet JM, Coultas DB, et al. Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis: a multicenter case-control study. Am J Epidemiol. 2000;152:307-315. [Texto completo](#) [Resumo](#)
14. Vannella KM, Moore BB. Viruses as co-factors for the initiation or exacerbation of lung fibrosis. Fibrogenesis Tissue Repair. 2008;1:2. [Texto completo](#) [Resumo](#)
15. Steele MP, Speer MC, Loyd JE, et al. Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172:1146-1152. [Texto completo](#) [Resumo](#)

16. Scott J, Johnston I, Britton J. What causes cryptogenic fibrosing alveolitis? A case-control study of environmental exposure to dust. *BMJ*. 1990;301:1015-1017. [Texto completo](#) [Resumo](#)
17. Tobin RW, Pope CE 2nd, Pellegrini CA, et al. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:1804-1808. [Texto completo](#) [Resumo](#)
18. Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2006;27:136-142. [Texto completo](#) [Resumo](#)
19. Gribbin J, Hubbard R, Smith C. Role of diabetes mellitus and gastro-oesophageal reflux in the aetiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2009;103:927-931. [Resumo](#)
20. Lee JS, Ryu JH, Elicker BM, et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival time in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:1390-1394. [Resumo](#)
21. Ueda T, Ohta K, Suzuki N, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and high prevalence of serum antibodies to hepatitis C virus. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146:266-268. [Resumo](#)
22. Irving WL, Day S, Johnston ID. Idiopathic pulmonary fibrosis and hepatitis C virus infection. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148:1683-1684. [Resumo](#)
23. Meliconi R, Andreone P, Fasano L, et al. Incidence of hepatitis C virus infection in Italian patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 1996;51:315-317. [Resumo](#)
24. Kuwano K, Nomoto Y, Kunitake R, et al. Detection of adenovirus E1A DNA in pulmonary fibrosis using nested polymerase chain reaction. *Eur Respir J*. 1997;10:1445-1449. [Texto completo](#) [Resumo](#)
25. Turner-Warwick M. In search of a cause of cryptogenic fibrosing alveolitis (CFA): one initiating factor or many? *Thorax*. 1998;53(suppl 2):S3-S9. [Resumo](#)
26. Yonemaru M, Kasuga I, Kusumoto H, et al. Elevation of antibodies to cytomegalovirus and other herpes viruses in pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 1997;10:2040-2045. [Texto completo](#) [Resumo](#)
27. Tang YW, Johnson JE, Browning PJ, et al. Herpesvirus DNA is consistently detected in lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Microbiol*. 2003;41:2633-2640. [Texto completo](#) [Resumo](#)
28. Dworniczak S, Ziora D, Kapral M, et al. Human cytomegalovirus DNA level in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Physiol Pharmacol*. 2004;55(suppl 3):67-75. [Texto completo](#) [Resumo](#)
29. Vergnon JM, Vincent M, de The G, et al. Cryptogenic fibrosing alveolitis and Epstein-Barr virus: an association? *Lancet*. 1984;2:768-771. [Resumo](#)
30. Stewart JP, Egan JJ, Ross AJ, et al. The detection of Epstein-Barr virus DNA in lung tissue from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:1336-1341. [Texto completo](#) [Resumo](#)

31. Kelly BG, Lok SS, Hasleton PS, et al. A rearranged form of Epstein-Barr virus DNA is associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:510-513. [Resumo](#)
32. Wangoo A, Shaw RJ, Diss TC, et al. Cryptogenic fibrosing alveolitis: lack of association with Epstein-Barr virus infection. *Thorax*. 1997;52:888-891. [Resumo](#)
33. Zamo A, Poletti V, Reghellin D, et al. HHV-8 and EBV are not commonly found in idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2005;22:123-128. [Resumo](#)
34. Kaufman JM, Cuvelier CA, Van der Straeten M. Mycoplasma pneumonia with fulminant evolution into diffuse interstitial fibrosis. *Thorax*. 1980;35:140-144. [Resumo](#)
35. Chastre J, Raghu G, Soler P, et al. Pulmonary fibrosis following pneumonia due to acute Legionnaires' disease. Clinical, ultrastructural, and immunofluorescent study. *Chest*. 1987;91:57-62. [Resumo](#)
36. Lawson WE, Loyd JE. The genetic approach in pulmonary fibrosis: can it provide clues to this complex disease? *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3:345-349. [Texto completo](#) [Resumo](#)
37. Thomas AQ, Lane K, Phillips J 3rd, et al. Heterozygosity for a surfactant protein C gene mutation associated with usual interstitial pneumonitis and cellular nonspecific interstitial pneumonitis in one kindred. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:1322-1328. [Texto completo](#) [Resumo](#)
38. Armanios MY, Chen JJ, Cogan JD, et al. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2007;356:1317-1326. [Texto completo](#) [Resumo](#)
39. Siebold MA, Wise AL, Speer MC, et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N Eng J Med*. 2011;364:1503-1512. [Resumo](#)
40. Peljto AL, Zhang Y, Fingerlin TE, et al. Association between the MUC5B promoter polymorphism and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *JAMA*. 2013;309:2232-2239. [Resumo](#)
41. Korthagen NM, van Moersel CH, Kazemier KM, et al. IL1RN genetic variations and risk of IPF: a meta-analysis and mRNA expression study. *Immunogenetics*. 2012;64:371-377. [Texto completo](#) [Resumo](#)
42. Streiter 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. [Resumo](#)
43. Cronkhite JT, Xing C, Raghu G, et al. Telomere shortening in familial and sporadic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:729-737. [Resumo](#)
44. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:636-643. [Texto completo](#) [Resumo](#)
45. Song JW, Hong SB, Lim CM, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors, and outcome. *Eur Respir J*. 2011;37:356-363. [Resumo](#)
46. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:788-824. [Texto completo](#) [Resumo](#)

47. Raghu G, Mageto YN, Lockhart D, et al. The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease: a prospective study. *Chest*. 1999;116:1168-1174. [Resumo](#)
48. Hunninghake GW, Lynch DA, Galvin JR, et al. Radiologic findings are strongly associated with a pathologic diagnosis of usual interstitial pneumonia. *Chest*. 2003;124:1215-1223. [Resumo](#)
49. Johkoh T, Muller NL, Cartier Y, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: diagnostic accuracy of thin-section CT in 129 patients. *Radiology*. 1999;211:555-560. [Resumo](#)
50. Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA, et al. Utility of lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:193-196. [Texto completo](#) [Resumo](#)
51. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:1004-1014. [Resumo](#)
52. Berbesu EA, Katzenstein AL, Snow JL, et al. Transbronchial biopsy in usual interstitial pneumonia. *Chest*. 2006;129:1126-1131. [Texto completo](#) [Resumo](#)
53. Katzenstein AL, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1301-1315. [Texto completo](#) [Resumo](#)
54. American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS). American Thoracic Society/ European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:277-304. [Texto completo](#) [Resumo](#)
55. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al; ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. 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;188:733-748. [Texto completo](#) [Resumo](#)
56. Cordier JF. Cryptogenic organising pneumonia. *Eur Respir J*. 2006;28:422-446. [Texto completo](#) [Resumo](#)
57. Chan-Yeung M, Muller NL. Cryptogenic fibrosing alveolitis. *Lancet*. 1997;350:651-656. [Resumo](#)
58. Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, 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:e3-e19. [Texto completo](#) [Resumo](#)
59. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:1040-1047. [Texto completo](#) [Resumo](#)
60. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2010;35:821-829. [Resumo](#)

61. Noble PWA, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet*. 2011;377:1760-1769. [Resumo](#)
62. Spagnolo P, Del Giovane C, Luppi F, et al. Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(9):CD003134. [Resumo](#)
63. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al; ASCEND Study Group. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370:2083-2092. [Resumo](#)
64. Richeldi L, Costabel U, Selman M, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1079-1087. [Texto completo](#) [Resumo](#)
65. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al; INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370:2071-2082. [Resumo](#)
66. Costabel U, Inoue Y, Richeldi L, et al. Efficacy of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis across prespecified subgroups in INPULSIS. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:178-185. [Texto completo](#) [Resumo](#)
67. Richeldi L, Davies HR, Ferrara G et al. Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;3:CD002880. [Resumo](#)
68. King TE Jr, Albera C, Bradford WZ, et al. Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;374:222-228. [Resumo](#)
69. Daniels CE, Lasky JA, Limper AH, et al. Imatinib treatment for idiopathic pulmonary fibrosis: randomized placebo-controlled trial results. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:604-610. [Resumo](#)
70. King TE, Brown KK, Raghu G. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:92-99. [Resumo](#)
71. Raghu G, Behr J, Brown KK, et al; ARTEMIS-IPF Investigators. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013;158:641-649. [Resumo](#)
72. Raghu G, Million-Rousseau R, Morganti A, et al; MUSIC Study Group. Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the randomised controlled MUSIC trial. *Eur Respir J*. 2013;42:1622-1632. [Resumo](#)
73. Raghu G, Depaso WJ, Cain K, et al. Azathioprine combined with prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144:291-296. [Resumo](#)
74. Demedts M, Behr J, Buhl R, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2005;353:2229-2242. [Texto completo](#) [Resumo](#)

75. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network; Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366:1968-1977. [Texto completo](#) [Resumo](#)
76. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network; Martinez FJ, de Andrade JA, Anstrom KJ, et al. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370:2093-2101. [Resumo](#)
77. Fujimoto H, Gabazza EC, Hataji O, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and protein C inhibitor in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:1687-1694. [Texto completo](#) [Resumo](#)
78. Kubo H, Nakayama K, Yanai M, et al. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2005;128:1475-1482. [Resumo](#)
79. Noth I, Anstrom KJ, Calvert SB, et al. A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:88-95. [Resumo](#)
80. Bott J, Blumenthal S, Buxton M, et al; British Thoracic Society Physiotherapy Guideline Development Group. Guidelines for the physiotherapy management of the adult, medical, spontaneously breathing patient. *Thorax*. 2009;64(suppl 1):i1-i51. [Texto completo](#) [Resumo](#)
81. Dowman L, Hill CJ, Holland AE. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(10):CD006322. [Texto completo](#) [Resumo](#)
82. Sharp C, Adamali H, Millar AB. Ambulatory and short-burst oxygen for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(7):CD011716. [Texto completo](#) [Resumo](#)
83. Barnes H, McDonald J, Smallwood N, et al. Opioids for the palliation of refractory breathlessness in adults with advanced disease and terminal illness. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(3):CD011008. [Texto completo](#) [Resumo](#)
84. Bajwah S, Ross JR, Wells AU, et al. Palliative care for patients with advanced fibrotic lung disease: a randomised controlled phase II and feasibility trial of a community case conference intervention. *Thorax*. 2015;70:830-839. [Resumo](#)
85. Martinez FJ, Safrin S, Weycker D, et al. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med*. 2005;142:963-967. [Resumo](#)
86. Agarwal R, Jindal SK. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur J Intern Med*. 2008;19:227-235. [Resumo](#)
87. Kotloff RM, Thabut G. Lung transplantation. *Am J Resp Crit Care Med*. 2011;184:159-171. [Resumo](#)
88. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update - a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25:745-755. [Resumo](#)

89. Thabut G, Mal H, Castier Y, et al. Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126:469-475. [Resumo](#)
90. ClinicalTrials.gov. Safety and tolerability study in subjects with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). July 2015. <https://clinicaltrials.gov> (last accessed 9 January 2017). [Texto completo](#)
91. Kim DS, Collard HR, King TE Jr. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3:285-292. [Texto completo](#) [Resumo](#)
92. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med.* 2012;156:684-691. [Resumo](#)
93. Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ley B, et al. Predicting survival across chronic interstitial lung disease: the ILD-GAP model. *Chest.* 2014;145:723-728. [Resumo](#)
94. Flaherty KR, Thwaite EL, Kazerooni EA, et al. Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications. *Thorax.* 2003;58:143-148. [Texto completo](#) [Resumo](#)
95. Collard HR, King TE Jr, Bartelson BB, et al. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:538-542. [Texto completo](#) [Resumo](#)
96. Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. The prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:531-537. [Texto completo](#) [Resumo](#)
97. Flaherty KR, Mumford JA, Murray S, et al. Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:543-548. [Texto completo](#) [Resumo](#)
98. King TE Jr, Tooze JA, Schwarz MI, et al. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1171-1181. [Texto completo](#) [Resumo](#)
99. Antoniou KM, Hansell DM, Rubens MB, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: outcome in relation to smoking status. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:190-194. [Resumo](#)
100. Zappala CJ, Latsi PI, Nicholson AG, et al. Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2010;35:830-836. [Resumo](#)
101. Swigris JJ, Swick J, Wamboldt FS, et al. Heart rate recovery after 6-min walk test predicts survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2009;136:841-848. [Texto completo](#) [Resumo](#)
102. Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, et al. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:1084-1090. [Texto completo](#) [Resumo](#)
103. Song JW, Do KH, Jang SJ, et al. Blood biomarkers MMP-7 and SP-A: predictors of outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2013;143:1422-1429. [Resumo](#)

104. Nathan SD, Reffett T, Brown AW, et al. The red cell distribution width as a prognostic indicator in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2013;143:1692-1698. [Resumo](#)
105. Kahloon RA, Xue J, Bhargava A, et al. Patients with idiopathic pulmonary fibrosis with antibodies to heat shock protein 70 have poor prognoses. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:768-775. [Resumo](#)
106. Nadrous HR, Pellikka PA, Krowka MJ, et al. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2005;128:2393-2399. [Resumo](#)
107. Gagermeier J, Dauber J, Yousem S, et al. Abnormal vascular phenotypes in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and secondary pulmonary hypertension. *Chest*. 2005;128(6 suppl):601S. [Resumo](#)
108. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, et al. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2006;129:746-752. [Resumo](#)
109. Ryu JH, Krowka MJ, Swanson KL, et al. Pulmonary hypertension in patients with interstitial lung diseases. *Mayo Clin Proc*. 2007;82:342-350. [Resumo](#)
110. Harris JM, Johnston ID, Rudd R, et al. Cryptogenic fibrosing alveolitis and lung cancer: the BTS study. *Thorax*. 2010;65:70-76. [Resumo](#)
111. Daniels CE, Jett JR. Does interstitial lung disease predispose to lung cancer? *Curr Opin Pulm Med*. 2005;11:431-437. [Resumo](#)
112. Panos RJ, Mortenson R, Niccoli SA, et al. Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Causes and assessment. *Am J Med*. 1990;88:396-404. [Resumo](#)
113. Hubbard RB, Smith C, Le Jeune I, et al. The association between idiopathic pulmonary fibrosis and vascular disease: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:1257-1261. [Resumo](#)
114. Nathan SD, Basavaraj A, Reichner C, et al. Prevalence and impact of coronary artery disease in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2010;104:1035-1041. [Resumo](#)
115. Flaherty KR, Andrei AC, Murray S, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:803-809. [Texto completo](#) [Resumo](#)
116. Eaton T, Young P, Milne D, et al. Six-minute walk, maximal exercise tests: reproducibility in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:1150-1157. [Texto completo](#) [Resumo](#)
117. Hanson D, Winterbauer RH, Kirtland SH, et al. Changes in pulmonary function test results after 1 year of therapy as predictors of survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 1995;108:305-310. [Resumo](#)
118. du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:1382-1389. [Texto completo](#) [Resumo](#)

119. Fardet L, Kassir A, Cabane J, et al. Corticosteroid-induced adverse events in adults: frequency, screening and prevention. *Drug Saf.* 2007;30:861-881. [Resumo](#)

Imagens



Figura 1: Imagem da tomografia computadorizada (TC) do tórax de fibrose pulmonar idiopática

Do acervo de Jeffrey C. Munson, MD, MS; usada com permissão

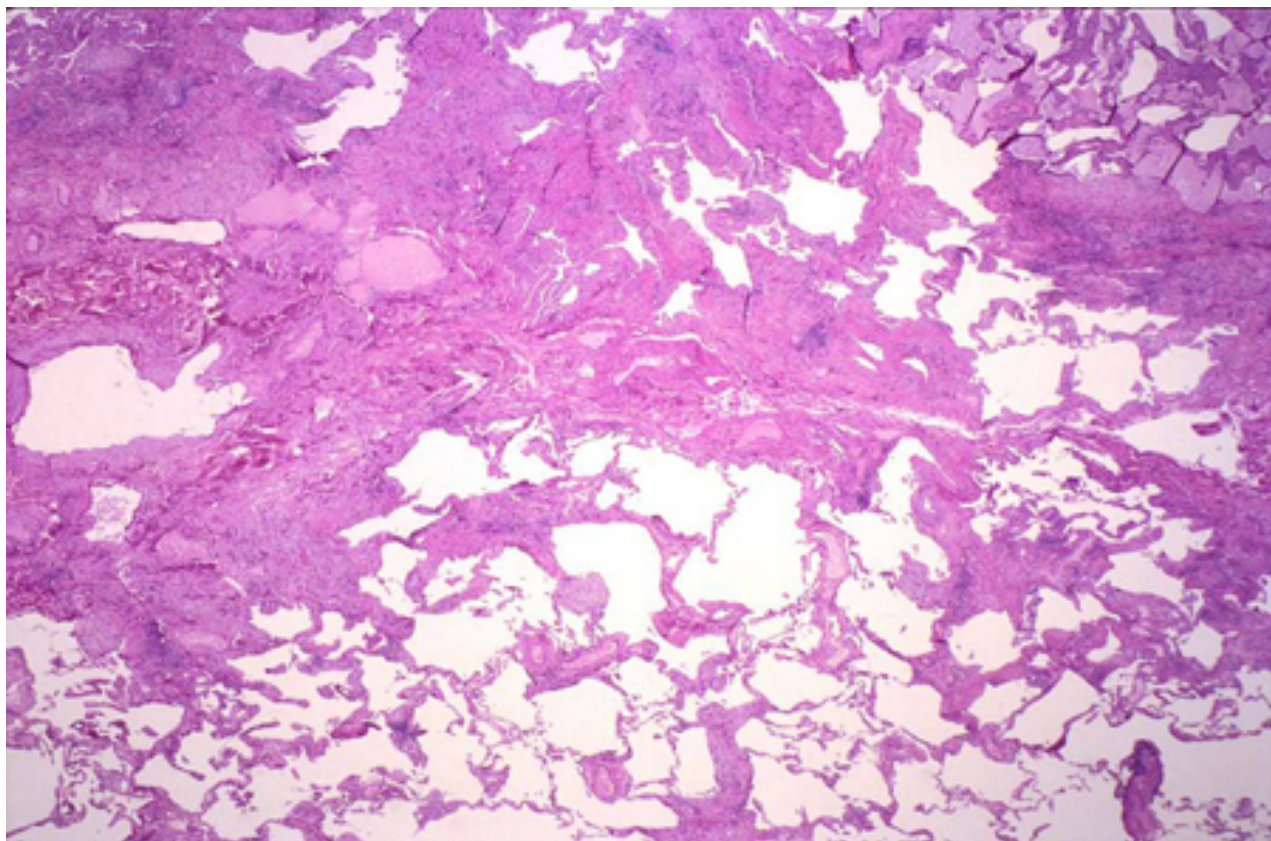


Figura 2: Lâmina patológica de pneumonia intersticial usual, a aparência da biópsia característica de um paciente com fibrose pulmonar idiopática

Do acervo de Gregory Tino, MD; usada com permissão

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Judd David Flesch, MD

Assistant Professor of Clinical Medicine

Pulmonary, Allergy, and Critical Care Division, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA

DIVULGAÇÕES: JDF declares that he has no competing interests.

Mary Elizabeth Kreider, MD, MS

Associate Professor of Clinical Medicine

Pulmonary, Allergy, and Critical Care Division, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA

DIVULGAÇÕES: MEK has received research support for serving as a clinical trial site principal investigator from Gilead, MedImmune, Genentech, and Sanofi.

// Reconhecimentos:

Dr Judd David Flesch and Dr Mary Elizabeth Kreider would like to gratefully acknowledge Dr Gregory Tino and Dr Jeffrey C. Munson, previous contributors to this topic. GT has served as a consultant for InterMune. GT has served as a principal investigator for clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. JCM declares that he has no competing interests.

// Colegas revisores:

Stephen Nathan, MD

Medical Director

Lung Transplant & Advanced Lung Disease Program, Inova Fairfax Hospital, Falls Church, VA

DIVULGAÇÕES: SN is an author of a reference cited in this monograph.

Athol Wells, MD, FRCP

Professor of Respiratory Medicine

Interstitial Lung Disease Unit, Royal Brompton Hospital, London, UK

DIVULGAÇÕES: AW declares that he has no competing interests.