

DPIs

100 perguntas em DPI-FP

Avançar

Capítulo 1
Definição
de DPI-FP

LER

Capítulo 3
Anatomopatologia na DPI-FP

EM BREVE

Capítulo 6
Pneumonite de
Hipersensibilidade

EM BREVE

Capítulo 9
Exposição Ocupacional

EM BREVE

Capítulo 10
Sarcoidose

EM BREVE

DPIs

Capítulo 2
Imagem na DPI-FP

EM BREVE

Capítulo 4
Fibrose Pulmonar Idiopática

EM BREVE

Capítulo 5
Autoimunes

EM BREVE

Capítulo 7
Pneumonia Intersticial
Não Específica idiopática

EM BREVE

Capítulo 8
Pneumonia Intersticial
Idiopática Inclassificável

EM BREVE



Prefácio



Discussão



Capítulo 1

Definição de DPI-FP

Tiago M. Alfaro

• **Pneumologista**
Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar
e Universitário de Coimbra



1. O que significa DPI-FP?



2. Qual é a proporção de indivíduos com doença pulmonar intersticial que evolui para DPI-FP?



3. Qual é a fisiopatologia da DPI-FP?



4. Quais são os fatores de risco para progressão nas doenças intersticiais fibrosantes?



5. Qual é o curso natural da DPI-FP?



6. Como é feita a avaliação da progressão nas DPI-FP?



7. Existem biomarcadores de DPI-FP?



8. Qual a melhor abordagem farmacológica para o tratamento da DPI-FP?



9. As DPI-FP associam-se a exacerbações?



10. Quais as comorbidades mais frequentes na DPI-FP?

Capítulo 1

Definição de DPI-FP

Tiago M. Alfaro

• **Pneumologista**
Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar
e Universitário de Coimbra

P.1

P.2

P.3

P.4

P.5

P.6

P.7

P.8

P.9

P.10



BIBLIOGRAFIA

1. O que significa DPI-FP?

PF-ILD significa Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease, ou em Português, DPI-FP, doença pulmonar intersticial fibrosante e progressiva.

O grupo das doenças pulmonares intersticiais (DPI) é extenso e heterogéneo, não existindo ainda uma classificação globalmente consensual das mesmas. Uma possibilidade é classificá-las em doenças de causa desconhecida, doenças de causa conhecida (autoimune sistémica ou exposição), granulomatoses e entidades raras. Cada uma das doenças específicas pode ser enquadrada num destes grupos.¹ Na **figura 1** pode encontrar-se uma proposta de classificação para as doenças mais comuns.

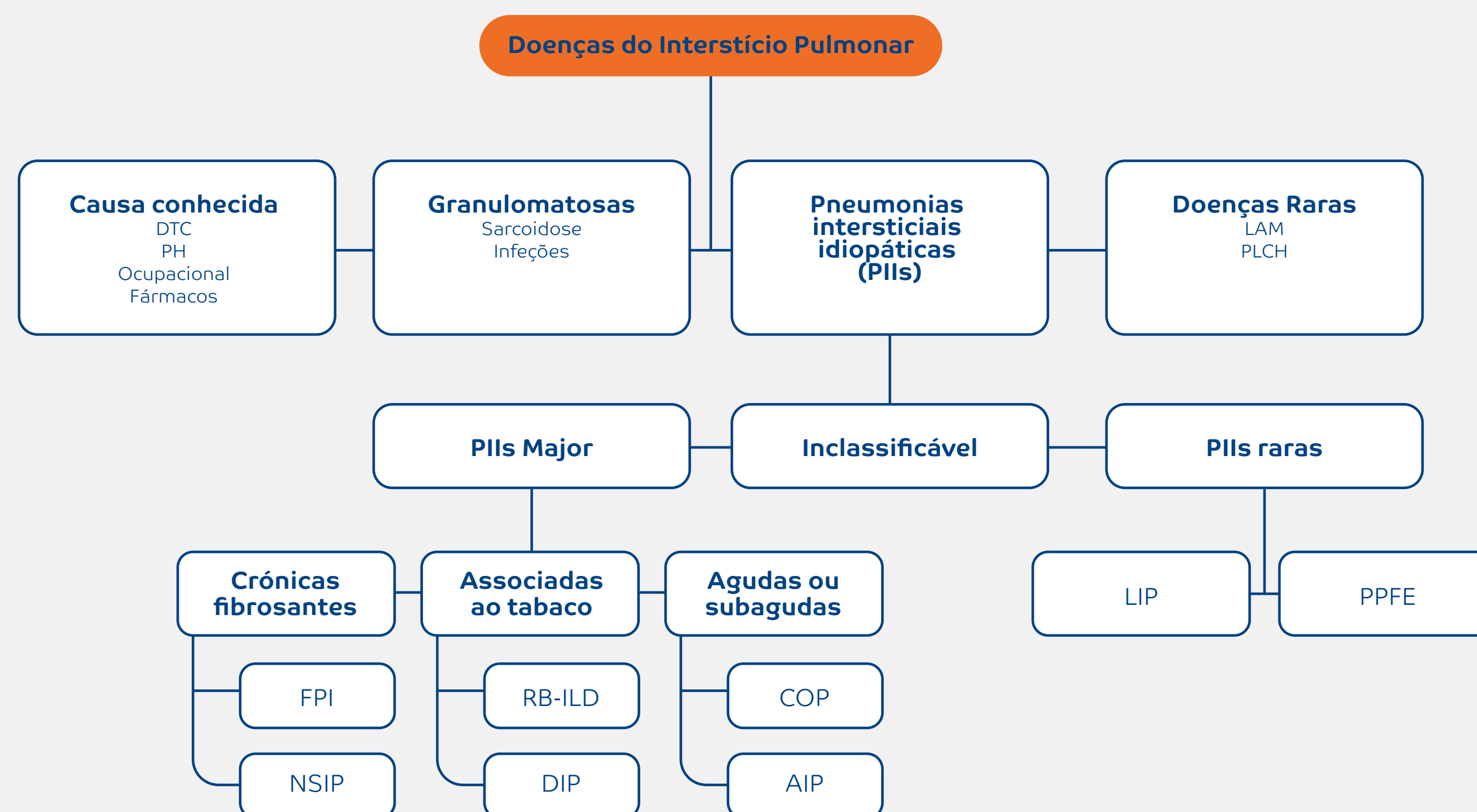


Figura 1: Proposta de classificação das doenças intersticiais mais comuns. São usadas as siglas habituais. DTC: doenças do tecido conjuntivo; PH: pneumonite de hipersensibilidade; PII: pneumonias intersticiais idiopáticas; LAM: linfangioleiomiomatose; PLCH: histiocitose pulmonar de células de Langerhans; FPI: fibrose pulmonar idiopática; NSIP: pneumonia intersticial não específica; RB-ILD: bronquiolite respiratória com doença pulmonar intersticial; DIP: pneumonia intersticial descamativa; COP: pneumonia em organização criptogénica; AIP: pneumonia intersticial aguda; LIP: pneumonia intersticial linfocítica; PPFE: fibroelastose pleuroparenquimatosa.

Capítulo 1

Definição de DPI-FP

Tiago M. Alfaro

• Pneumologista
Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar
e Universitário de Coimbra

P.1

P.2

P.3

P.4

P.5

P.6

P.7

P.8

P.9

P.10



BIBLIOGRAFIA

1. O que significa DPI-FP?

Um dos aspetos mais característicos das DPI é a importante variabilidade do seu comportamento evolutivo, com ou sem tratamento. Algumas destas doenças são exclusivamente inflamatórias, mas a maioria pode cursar com fibrose pulmonar, definida como uma desorganização arquitetural irreversível do parênquima pulmonar. Quando o processo de fibrose ocorre e progride apesar do tratamento adequado, podemos classificá-la como doença fibrosante progressiva. O conceito deriva de uma classificação alternativa das doenças de acordo com o seu comportamento clínico, inicialmente proposta por Athol Wells em 2003 e integrada na classificação das pneumonias intersticiais idiopáticas em 2013.² Esta classificação do comportamento é utilizada para eleger a melhor estratégia de monitorização e tratamento de uma forma quase independente do diagnóstico específico. Na **tabela 1**, podemos encontrar a classificação de comportamento de doença publicada na classificação internacional das pneumonias intersticiais idiopáticas de 2013.

Tabela 1. Classificação de comportamento de doença, adaptado de Travis WD, et al.²

Comportamento clínico da doença	Objetivo terapêutico	Estratégia de monitorização
Reversível e autolimitada	Remover as causas potenciais	Curto prazo para confirmar regressão
Reversível com risco de progressão	Obter resposta inicial e fundamentar a terapêutica a longo prazo	Curto prazo para confirmar a resposta ao tratamento. Longo prazo para garantir que os ganhos são preservados
Estável com doença residual	Manter o estado	Longo prazo para avaliar o curso da doença
Progressiva e irreversível com potencial de estabilização	Estabilizar	Longo prazo para avaliar o curso da doença
Progressiva e irreversível apesar de terapêutica	Abrandar a progressão	Longo prazo para avaliar o curso da doença e a necessidade de transplante ou palição



Capítulo 1

Definição de DPI-FP

Tiago M. Alfaro

• **Pneumologista**
Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar
e Universitário de Coimbra

[P.1](#)[P.2](#)[P.3](#)[P.4](#)[P.5](#)[P.6](#)[P.7](#)[P.8](#)[P.9](#)[P.10](#)[BIBLIOGRAFIA](#)

1. O que significa DPI-FP?

A DPI-FP corresponde à forma 5, progressão inexorável independentemente da terapêutica. Esta classificação corresponde ainda a uma versão juntar (lumping) da clássica discussão entre juntar ou separar (lumping vs. splitting) as doenças intersticiais.³

Refere-se que a junção das doenças neste fenótipo não reduz a importância de um diagnóstico preciso para cada doente, uma vez que a abordagem da doença progressiva não exclui o tratamento dirigido a uma entidade. Para uma discussão detalhada, consultar o último capítulo desta obra. Importa ainda mencionar que a definição de progressão tem sido alvo de discussão com criação de critérios que permitam classificar doentes quer para efeitos de tratamento quer para inclusão em ensaios clínicos. As várias propostas são descritas na pergunta 6: como é feita a avaliação da progressão nas DPI-FP?



Capítulo 1

Definição de DPI-FP

Tiago M. Alfaro

• **Pneumologista**
Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar
e Universitário de Coimbra

[P.1](#)[P.2](#)[P.3](#)[P.4](#)[P.5](#)[P.6](#)[P.7](#)[P.8](#)[P.9](#)[P.10](#)[BIBLIOGRAFIA](#)

2. Qual é a proporção de indivíduos com doença pulmonar intersticial que evolui para DPI-FP?

A doença com maior associação ao fenótipo DPI-FP é a fibrose pulmonar idiopática, uma vez que é invariavelmente fibrótica e progressiva apesar dos tratamentos disponíveis. Já nas outras entidades, a proporção de doentes com este fenótipo é variável e não totalmente conhecida. As doenças intersticiais são na sua maioria raras quando consideradas individualmente, o que dificulta a realização de estudos de grande dimensão. Um inquérito realizado a 486 Pneumologistas, Reumatologistas e Internistas que trabalhavam na Europa, Japão ou EUA apontou para uma taxa de 18 a 32% de fenótipo DPI-FP na globalidade das doenças intersticiais não FPI.⁴ Além da FPI, os grupos com maior probabilidade desta evolução parecem ser as doenças autoimunes como a esclerose sistémica e a artrite reumatoide, a pneumonite de hipersensibilidade e a sarcoidose. A doença inclassificável, um subgrupo de pneumonias intersticial idiopática em que o estudo não permitiu estabelecer um diagnóstico de confiança também pode apresentar esta evolução.⁵

Em 2020 foi ainda sugerido que os doentes com síndrome da dificuldade respiratória do adulto (ARDS) secundária a infeção por SARS-CoV-2 podem evoluir para doença fibrótica, eventualmente progressiva. Esta possibilidade é ancorada em observações prévias de fibrose progressiva no seguimento de outras causas de ARDS. A mesma ganha especial relevância atendendo ao número muito elevado de doentes com ARDS por COVID-19 já registados a nível global, o que significa que mesmo que apenas uma pequena proporção de doentes evolua desta forma, os números absolutos podem tornar-se significativos. Em novembro de 2020, já existem vários estudos observacionais em curso, assim como ensaios clínicos com uso de nintedanib e pirfenidona em doentes com fibrose pulmonar após ARDS a COVID-19.⁶

Capítulo 1

Definição de DPI-FP

Tiago M. Alfaro

• **Pneumologista**
Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar
e Universitário de Coimbra

P.1

P.2

P.3

P.4

P.5

P.6

P.7

P.8

P.9

P.10



BIBLIOGRAFIA

3. Qual é a fisiopatologia da DPI-FP?

As doenças intersticiais caracterizam-se por uma elevada heterogeneidade clínica, o que também é observado na sua fisiopatologia. Notavelmente, algumas têm um substrato fibrosante, sem inflamação desde a sua inepção, enquanto outras parecem iniciar-se como um processo inflamatório que pode depois evoluir para fibrose. No entanto, as doenças que evoluem para fibrose partilham algumas vias de progressão, passando por um insulto crónico epitelial e vascular que leva à destruição celular, seguidos de reparação anormal e desregulada. Os fibroblastos são uma célula central nestes mecanismos de reparação ineficaz. São recrutados de outros locais ou proliferam localmente nos locais da lesão, onde são ativados e evoluem para miofibroblastos que produzem matriz extracelular. Associa-se ainda redução da degradação desta matriz levando a um excesso de colagénio e fibrose.

O mecanismo de lesão passa pelo recrutamento e ativação de linfócitos e macrófagos com produção de citocinas fibrogénicas. As mais relevantes são o TGF- β , o PDGF e as vias WNT e hedgehog. Uma característica muito importante da fibrogénese é que a mesma se torna autossustentada, culminando num círculo vicioso em que a própria fibrose promove mais fibrose numa progressão inexorável.⁷ Funcionalmente, ocorre tipicamente uma síndrome restritiva com redução da capacidade de difusão. A restrição resulta de uma perda de compliance pulmonar causada pelo excesso de colagénio tecidual. A redução da capacidade de difusão tem várias causas, sendo as principais o espessamento da barreira alveolocapilar e a redução da área de trocas secundária à obliteração de capilares.⁸ Uma das complicações mais graves da doença é o desenvolvimento de hipertensão pulmonar. A fisiopatologia da hipertensão pulmonar em doentes com fibrose pulmonar é complexa e não totalmente conhecida. Em alguns casos, a hipoxemia crónica e a vasoconstrição hipóxica parecem ter um papel fundamental, enquanto em outros, os mecanismos se assemelham mais aos da hipertensão pulmonar idiopática. Em ambas as situações, o tratamento tem uma eficácia limitada e prognóstico é sombrio.⁹

Capítulo 1

Definição de DPI-FP

Tiago M. Alfaro

• **Pneumologista**
Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar
e Universitário de Coimbra

P.1

P.2

P.3

P.4

P.5

P.6

P.7

P.8

P.9

P.10



BIBLIOGRAFIA

4. Quais são os fatores de risco para progressão nas doenças intersticiais fibrosantes?

A abordagem ao doente com patologia pulmonar intersticial compreende também a avaliação do seu prognóstico, o qual é significativamente pior na presença de fibrose progressiva. Os estudos observacionais têm descrito vários fatores que são mais frequentes nas populações com fenótipo fibrosante progressivo, sendo alguns comuns à generalidade das entidades e outros dependentes da doença subjacente. Os fatores de risco independentes do diagnóstico incluem o padrão radiológico UIP, sinais extensos de fibrose na TC com bronquiectasias extensas, idade avançada, demonstração de progressão rápida, má resposta à terapêutica inicial e algumas alterações genéticas, como as telomeropatias e os polimorfismos do gene MUC5B, A que codifica uma mucina.

Nos doentes com esclerose sistémica, a fibrose pulmonar progressiva ocorre mais frequentemente em homens de idade mais avançada à data do diagnóstico, em doentes com diagnóstico mais recente (há menos de 7 anos), forma difusa da doença, anticorpos anti-Scl-70, refluxo gastrointestinal e doença mais extensa na TCAR. A artrite reumatoide evolui com fibrose pulmonar progressiva em doentes do sexo masculino, idade mais avançada, história de tabagismo, padrão UIP ou doença mais extensa na TCAR e no estudo funcional respiratório. Nos doentes com pneumonite de hipersensibilidade, os fatores de risco incluem idade avançada, histórico de tabagismo e padrão UIP, mas o fator mais importante é a não identificação do antigénio causal. A sarcoidose tende a progredir com fibrose em mulheres, pessoas de raça negra e em doentes com envolvimento superior a 20% na TC.¹⁰

Capítulo 1

Definição de DPI-FP

Tiago M. Alfaro

• **Pneumologista**
Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar
e Universitário de Coimbra

P.1

P.2

P.3

P.4

P.5

P.6

P.7

P.8

P.9

P.10



BIBLIOGRAFIA

5. Qual é o curso natural da DPI-FP?

A fibrose pulmonar idiopática é a doença fibrosante progressiva mais frequente e cuja história natural é mais bem conhecida. Caracteriza-se por mau prognóstico quando não tratada, com uma sobrevivência mediana de 3 anos após o diagnóstico. A evolução típica inclui a perda progressiva da função, resultando em dispneia, incapacidade e mortalidade precoce. Apesar de esta ser a progressão mais típica, há uma variabilidade assinalável, sendo a mesma imprevisível para um doente específico. A progressão ocorre com maior rapidez em alguns doentes (*rapid progressors*) enquanto em outros se observa relativa estabilidade ao longo dos anos (*slow progressors*). Qualquer um destes percursos pode ser interrompido por exacerbações, que são períodos de agravamento súbito que levam à morte em até 50% dos casos e aceleram a progressão da doença nos sobreviventes. Os estudos das novas terapêuticas em doentes com FPI têm utilizado a perda da capacidade vital forçada (FVC) como marcador do risco de progressão e morte. De uma forma geral, os antifibróticos reduzem a taxa de perda de função para metade. O estudo PANTHER em 2011 revelou ainda que a imunossupressão com corticoide e azatioprina agrava esta progressão e aumenta a taxa de internamentos e a mortalidade.¹¹

Os estudos nas outras doenças intersticiais têm demonstrado a existência de um fenótipo comum que ocorre numa proporção variável dos afetados. Nesta população, a progressão parece ser inexorável, com perda progressiva de função, degradação da qualidade de vida e rápida evolução para incapacidade e morte apesar da terapêutica julgada mais adequada. Uma análise do braço placebo dos estudos INBUILD (doentes com DPI-FP não-FPI) e INPULSIS (doentes com FPI) revelou que os doentes com DPI-FP apresentam a mesma evolução média em termos de perda de FVC que os doentes com FPI. Esta progressão foi independente do diagnóstico específico e corresponde a cerca de 200 mL/ano.



Capítulo 1

Definição de DPI-FP

Tiago M. Alfaro

• **Pneumologista**
Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar
e Universitário de Coimbra

[P.1](#)[P.2](#)[P.3](#)[P.4](#)[P.5](#)[P.6](#)[P.7](#)[P.8](#)[P.9](#)[P.10](#)[BIBLIOGRAFIA](#)

5. Qual é o curso natural da DPI-FP?

Na análise por subgrupos, observou-se que os doentes DPI-FP com padrão UIP também apresentaram uma progressão similar aos doentes com FPI, mas aqueles com outros padrões radiológicos pareceram ter uma evolução mais lenta, com perda de cerca de 160 mL/ano de FVC. A análise da mortalidade revelou as mesmas semelhanças entre a população geral dos estudos INBUILD e INPULSIS, com menor mortalidade nos doentes com um padrão radiológico não UIP. Existem dados mais detalhados relativos à mortalidade, mas são provenientes de estudos menores. Apontam para sobrevivências diferentes de acordo com o diagnóstico.



Na doença inclassificável, a sobrevivência média aos 5 anos varia entre os 45% e os 70%. Nas doenças autoimunes, foi encontrada uma sobrevivência mediana de 3 anos em doentes com artrite reumatóide e padrão UIP. Nos doentes com esclerose sistémica e doença intersticial, a sobrevivência mediana foi de 40% aos 10 anos. A sarcoidose com fenótipo DPI-FP é menos frequente sendo a sobrevivência descrita de 90% aos 10 anos.¹²



Capítulo 1

Definição de DPI-FP

Tiago M. Alfaro

• **Pneumologista**
Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar
e Universitário de Coimbra

P.1

P.2

P.3

P.4

P.5

P.6

P.7

P.8

P.9

P.10



BIBLIOGRAFIA

6. Como é feita a avaliação da progressão nas DPI-FP?

Tal como é referido no nome, o diagnóstico de DPI-FP é realizado quando há demonstração de existência de fibrose pulmonar e da sua natureza progressiva, apesar do tratamento adequado. A existência de fibrose pulmonar é geralmente fácil de avaliar através da TCAR, incluindo uma avaliação subjetiva da sua extensão, mas a avaliação da progressão é mais complexa e pode ser indesejavelmente demorada.

Não há ainda uma forma consensual de demonstrar progressão na doença fibrótica. Os clínicos recorrem habitualmente a uma conjugação de vários fatores num doente específico. Os parâmetros considerados incluem as queixas, imagiologia, função respiratória em repouso e a capacidade de exercício. Já os ensaios clínicos sobre terapêutica têm utilizado diferentes critérios para a seleção dos indivíduos incluídos, o que dificulta a comparação dos resultados e a criação de recomendações para diagnóstico e terapêutica. O estudo com mais impacto até ao momento é o INBUILD, que testou nintedanib em doentes com DPI-FP não-FPI que apresentavam um de três critérios de inclusão ao longo de dois anos: perda relativa de 10% ou mais de capacidade vital forçada ou a associação de dois dos seguintes parâmetros: perda relativa de 5% FVC ou mais, agravamento imagiológico, agravamento clínico.

Outros estudos como o RELIEF que testou pirfenidona em DPI-FP não-FPI incluiu doentes com perda absoluta de 5% ou mais de FVC ao longo de um ano.¹³ O estudo INBUILD, que testou pirfenidona em doença inclassificável fibrótica e progressiva, incluiu aqueles que apresentavam uma perda absoluta de 5% ou mais na FVC ao longo de 6 meses ou agravamento dos sintomas.¹⁴ Em termos de identificação de fibrose, os estudos foram mais homogêneos e passaram pela necessidade de presença em fibrose em mais do que 10% do campo pulmonar. Um estudo recente comparou 3 conjuntos de critérios numa população de 587 doentes com doença fibrótica e encontrou diferenças significativas entre os vários critérios, demonstrando que os mesmos não são equivalentes e reforçando a importância da criação de consensos nesta área.¹⁵

Capítulo 1

Definição de DPI-FP

Tiago M. Alfaro

• **Pneumologista**
Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar
e Universitário de Coimbra

P.1

P.2

P.3

P.4

P.5

P.6

P.7

P.8

P.9

P.10



BIBLIOGRAFIA

7. Existem biomarcadores de DPI-FP?

Os biomarcadores são a base da medicina de precisão, permitindo identificar subgrupos de doentes com características comuns, como o prognóstico ou a resposta ao tratamento. Um biomarcador para ser considerado como tal deve ainda ter um impacto na orientação clínica, como no diagnóstico, avaliação do prognóstico ou tratamento.¹⁶

No caso específico da DPI-FP, é reconhecido que o diagnóstico se associa quase sempre a um atraso, pois é necessário que se observe progressão para confirmar o mesmo. Assim, torna-se especialmente importante identificar biomarcadores que possam prever a progressão antes desta ocorrer. O biomarcador mais promissor nesta identificação é a proteína Krebs von den Lungen-6 (KL-6). A medicação do KL-6 está disponível comercialmente e é amplamente utilizada no Japão. Alguns estudos em curso centram-se na associação deste marcador com scores clínicos já validados, como o score GAP (gender age physiology). O estudo Its Not JUST Idiopathic pulmonary fibrosis Study (INJUSTIS), também em curso, pretende estudar quatro biomarcadores epiteliais, metaloproteinase 7 da matriz (MMP-7), antigénio do cancro-125 (CA-125), antigénio carbohidrato 19-9 (CA19-9) e proteína do surfactante D (SP-D) em paralelo a três marcadores de renovação da matriz, proteína C reativa degradada pelo MMP-1/8 (CRPM), colagénio 3 degradado pela MMP-9 (C3M) e colagénio degradado pela MMP-2/9 (C6M). Vão ainda ser estudados os genótipos da mucina 5B (MUC5B), da desmoplaquina (DSP) e da proteína de ancoragem da aquinase 13 (AKAP13).

Estas classes de biomarcadores são as mais promissoras para a identificação dos doentes com este fenótipo antes de ocorrer progressão significativa.¹⁷ Além do diagnóstico, será particularmente útil o desenvolvimento de biomarcadores de resposta ao tratamento, uma vez que esta avaliação pode ser difícil e demorada. Apesar da eficácia do nintedanib na redução da progressão da DPI-FP ter sido demonstrada por um ensaio clínico de qualidade, a resposta de cada doente é variável. O desenvolvimento de um biomarcador de resposta poderia não só permitir selecionar os doentes para cada tratamento como uma avaliação mais precoce da sua eficácia.

Capítulo 1

Definição de DPI-FP

Tiago M. Alfaro

• **Pneumologista**
Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar
e Universitário de Coimbra

P.1

P.2

P.3

P.4

P.5

P.6

P.7

P.8

P.9

P.10



BIBLIOGRAFIA

8. Qual a melhor abordagem farmacológica para o tratamento da DPI-FP?

O tratamento da DPI-FP é dependente do diagnóstico subjacente e deve incluir tanto medidas farmacológicas como não farmacológicas. A abordagem deve incluir sempre que possível a identificação e eliminação da exposição à causa da doença, especialmente na pneumonite de hipersensibilidade. Da mesma forma, o tabagismo deve ser abordado e a cessação tabágica implementada, tal como a vacinação antigripal e pneumocócica.

Em termos de medicação, o nintedanib foi aprovado pela FDA e pela EMA na FPI, na doença intersticial associada à esclerose sistémica e na DPI-FP, uma vez que reduz a progressão da doença.¹⁸⁻²⁰ A pirfenidona foi aprovada na FPI pela EMA e FDA.²¹ A pirfenidona reduziu a progressão num ensaio clínico em doentes com doença inclassificável progressiva e mais de 10% de área de fibrose na TCAR. Apesar do *endpoint* primário deste ensaio não ter sido avaliável, os objetivos secundários permitem suportar a eficácia nesta população.¹⁴ Os corticoides ou outros imunossupressores são habitualmente prescritos quando há suspeita de substrato inflamatório, mas a evidência é escassa, exceto na sarcoidose e na esclerose sistémica. A escolha dos imunossupressores nas outras entidades é baseada em estudos de coorte e em recomendações de especialistas. As escolhas mais habituais para cada uns dos grupos de doentes podem ser encontradas na **tabela 2**.²²

Nos doentes com limitação funcional, a reabilitação pulmonar tem bons resultados. Quando há hipoxemia de esforço ou em repouso pode ser prescrita oxigenoterapia. As comorbidades são frequentes e devem ser identificadas e tratadas. Nos casos mais graves e quando não há contraindicações, o doente deve ser precocemente referenciado para avaliação pré-transplante pulmonar. A terapêutica paliativa é um adjunto muito importante nos doentes com formas avançadas e pode ser instituída em paralelo com todas as estratégias já referidas.²²



Capítulo 1

Definição de DPI-FP

Tiago M. Alfaro

• Pneumologista
Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar
e Universitário de Coimbra

P.1

P.2

P.3

P.4

P.5

P.6

P.7

P.8

P.9

P.10



BIBLIOGRAFIA

8. Qual a melhor abordagem farmacológica para o tratamento da DPI-FP?

Tabela 2. Terapia imunossupressora e antifibrótica para as doenças intersticiais que podem decorrer com fenótipo DPI-FP. Adaptado de Wijssenbeek M, et al.²². MMF: micofenolato de mofetil.

Doença	Imunossupressão	Antifibrótico
Fibrose pulmonar idiopática	Imunossupressão não indicada	Nintedanib ou pirfenidona
Doença intersticial inclassificável		
NSIP idiopática	Corticóide ± MMF ou azatioprina	Nintedanib
Pneumonite de hipersensibilidade crónica		
Sarcoidose	Corticóide ± metotrexato	
Artrite reumatóide	Corticóide ± rituximab, abatacept ou MMF	
Esclerose sistémica progressiva	MMF, ciclofosfamida, tocilizumab	

Capítulo 1

Definição de DPI-FP

Tiago M. Alfaro

• **Pneumologista**
Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar
e Universitário de Coimbra

P.1

P.2

P.3

P.4

P.5

P.6

P.7

P.8

P.9

P.10



BIBLIOGRAFIA

9. As DPI-FP associam-se a exacerbações?

Os doentes com FPI apresentam frequentemente exacerbações agudas, às quais se associam a insuficiência respiratória grave, internamento e mortalidade significativa. As doenças fibrosantes não FPI também se associam a esse risco, embora a incidência, fatores de risco e características destes episódios sejam menos conhecidas. Uma revisão em 2018 definiu exacerbação aguda de DPI-FP como um evento agudo de deterioração clínica significativa, tipicamente com menos de um mês de evolução e que associa infiltrados de novo em vidro despolido num fundo de fibrose pulmonar. Tal como nas exacerbações de FPI, devem ser excluídas causas extraparenquimatosas do agravamento clínico, como pneumotórax, derrame pleural, insuficiência cardíaca e tromboembolia pulmonar.²³ Os fatores fisiopatológicos envolvidos incluem lesão epitelial, alterações da coagulação e autoimunidade. A frequência poderá ser diferente de acordo com a doença subjacente, mas num estudo DELPHI recentemente publicado, estimou-se que a proporção de doentes com DPI-FP e, pelo menos, uma exacerbação no ano anterior, era o triplo daquela nos doentes com doença intersticial não DPI-FP.²⁴

O tratamento das exacerbações é um desafio e existe pouca evidência disponível sobre a sua indicação. É fundamental identificar possíveis exposições como causa do agravamento, particularmente na pneumonite de hipersensibilidade. É normalmente iniciada antibioterapia de largo espectro, a qual pode ser associada a antivírico, quando em período epidémico de influenza. Os corticoides parecem trazer benefícios em algumas doenças, especialmente na sarcoidose, doenças idiopáticas, pneumonite de hipersensibilidade e doenças autoimunes. Salienta-se a necessidade de cautela no uso de corticoterapia nos doentes com esclerose sistémica progressiva atendendo ao risco de crise renal. Podem ainda ser utilizados imunossuppressores em associação aos corticoides, embora a evidência seja limitada. Apesar da terapêutica, continua a observar-se uma mortalidade muito significativa no período durante e após a exacerbação.²³ Neste sentido, a prevenção destes episódios torna-se fundamental. A utilização de antifibróticos reduz o risco de exacerbações em doentes com FPI. No estudo INBUILD, o nintedanib associou-se a uma redução percentual dos doentes com exacerbação ou morte ao longo do estudo, embora sem atingir o limiar de significância estatística (HR 0,68; IC a 95%: 0,46 a 1,01).¹⁸

Capítulo 1

Definição de DPI-FP

Tiago M. Alfaro

• **Pneumologista**
Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar
e Universitário de Coimbra

P.1

P.2

P.3

P.4

P.5

P.6

P.7

P.8

P.9

P.10



BIBLIOGRAFIA

10. Quais as comorbidades mais frequentes na DPI-FP?

As doenças pulmonares intersticiais associam-se a comorbidades que contribuem para a gravidade global e para a mortalidade. As associações mais frequentes à FPI são o enfisema pulmonar, doença coronária, gastrointestinal e a ansiedade e depressão. Por outro lado, a fibrose progressiva pode ainda ocorrer de forma secundária a agentes inalados ou a doença sistémica autoimune. Assim, é possível que esta população apresente uma taxa de comorbidades e complicações até superior à da população com FPI. Existem poucos estudos dirigidos à DPI-FP, mas um deles utilizou a metodologia DELPHI e reportou associação com as infeções pulmonares (29,3% dos casos), refluxo gastroesofágico (29,2%), depressão (27,2%), osteoporose (20,3%), e hipertensão pulmonar (19,8%).²⁴ A associação entre o refluxo gastroesofágico (RGE) e a FPI já foi alvo de vários estudos.

O RGE é mais frequentemente identificado nos doentes mais graves, sendo possível que a inalação do refluído possa agravar a fibrose pulmonar. Por outro lado, a existência de fibrose com perda da compliance pulmonar também pode contribuir para agravar os episódios de refluxo. Embora não existam ensaios clínicos, uma análise dos doentes no braço placebo dos ensaios clínicos de pirfenidona em doentes FPI não mostrou um efeito benéfico da toma de inibidores da bomba de portões (IBP). O mesmo estudo sugeriu que a toma de IBP nos doentes mais graves pode aumentar o risco de infeções.²⁵ Os autores concluem que é necessário a realização de um ensaio, o que provavelmente também se aplica aos doentes com DPI-FP não-FPI. Em conclusão, os doentes com DPI-FP parecem ter uma prevalência importante de comorbidades de vários órgãos e sistemas, sendo consensual que a sua identificação e tratamento adequado são importantes para obter os melhores resultados nesta população.

Capítulo 1

Definição de DPI-FP

Tiago M. Alfaro

• **Pneumologista**
Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar
e Universitário de Coimbra



P.1

P.2

P.3

P.4

P.5

P.6

P.7

P.8

P.9

P.10



BIBLIOGRAFIA

1. Cottin V, Valenzuela C. Diagnostic approach of fibrosing interstitial lung diseases of unknown origin. *Presse Med* 2020; 49: 2, 104021.
2. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 6, 733-48.
3. Wells AU, Brown KK, Flaherty KR, et al. What's in a name? That which we call IPF, by any other name would act the same. *Eur Respir J* 2018; 51: 5.
4. Wijsenbeek M, Kreuter M, Olson A, et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management. *Curr Med Res Opin* 2019; 35: 11, 2015-24.
5. Cottin V, Wells A. Unclassified or unclassifiable interstitial lung disease: confusing or helpful disease category? *Eur Respir J* 2013; 42: 3, 576-9.
6. George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 8, 807-15.
7. Wollin L, Distler JHW, Redente EF, et al. Potential of nintedanib in treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir J* 2019; 54: 3.
8. Berend N. Respiratory disease and respiratory physiology: putting lung function into perspective interstitial lung disease. *Respirology* 2014; 19: 7, 952-9.
9. Pitsiou G, Papakosta D, Bouros D. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis: a review. *Respiration* 2011; 82: 3, 294-304.
10. Kolb M, Vasakova M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir Res* 2019; 20: 1, 57.
11. 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: 2, e3-19.
12. Brown KK, Martinez FJ, Walsh SLF, et al. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir J* 2020; 55: 6.
13. Behr J, Neuser P, Prasse A, et al. Exploring efficacy and safety of oral Pirfenidone for progressive, non-IPF lung fibrosis (RELIEF) - a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multi-center, phase II trial. *BMC Pulm Med* 2017; 17: 1, 122.
14. Maher TM, Corte TJ, Fischer A, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 2, 147-57.
15. Wong AW, Ryerson CJ, Guler SA. Progression of fibrosing interstitial lung disease. *Respir Res* 2020; 21: 1, 32.
16. Alfaro TM, Robalo Cordeiro C. Comorbidity in idiopathic pulmonary fibrosis - what can biomarkers tell us? *Ther Adv Respir Dis* 2020; 14, 1753466620910092.
17. Khan F, Stewart I, Howard L, et al. The Its Not JUST Idiopathic pulmonary fibrosis Study (INJUSTIS): description of the protocol for a multicentre prospective observational cohort study identifying biomarkers of progressive fibrotic lung disease. *BMJ Open Respir Res* 2019; 6: 1, e000439.
18. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med* 2019; 381: 18, 1718-27.
19. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med* 2019; 380: 26, 2518-28.
20. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 22, 2071-82.
21. King TE, Jr., Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 22, 2083-92.
22. Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. *N Engl J Med* 2020; 383: 10, 958-68.
23. Kolb M, Bondue B, Pesci A, et al. Acute exacerbations of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev* 2018; 27: 150.
24. Wuyts WA, Papiris S, Manali E, et al. The Burden of Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease: A DELPHI Approach. *Adv Ther* 2020; 37: 7, 3246-64.
25. Kreuter M, Wuyts W, Renzoni E, et al. Antacid therapy and disease outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: a pooled analysis. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 5, 381-9.