

100 perguntas em DPI-FP

Avançar



100 perguntas em DPI-FP

Capítulo 3 Anatomopatologia na DPI-FP

LER

Capítulo 1 Definição de DPI-FP

LER



DPIs

Capítulo 4 Fibrose Pulmonar Idiopática

LER

Capítulo 2 Imagen na DPI-FP

LER

Capítulo 6 Pneumonite de Hipersensibilidade

EM BREVE



Capítulo 5 Autoimunes

EM BREVE

Capítulo 7 Pneumonia Intersticial Não Específica idiopática

EM BREVE

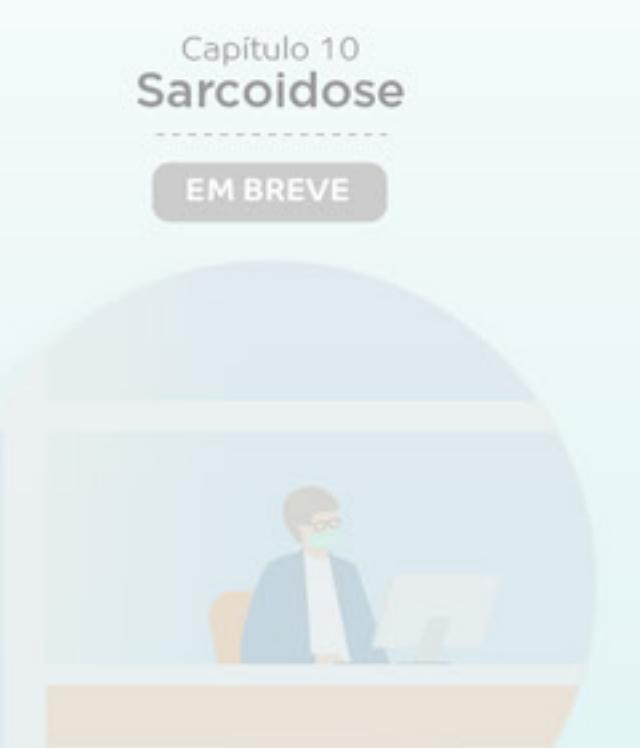
Capítulo 9 Exposição Ocupacional

EM BREVE



Capítulo 10 Sarcoidose

EM BREVE



Capítulo 8 Pneumonia Intersticial Idiopática Inclassificável

EM BREVE



Prefácio

Discussão

Capítulo 4

Fibrose pulmonar idiopática

Helder Novais-Bastos

· Pneumologista
Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto

Patrícia Caetano Mota

· Pneumologista
Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto



1. Qual a frequência da fibrose pulmonar idiopática?



2. Quais os fatores de risco e mecanismos envolvidos na patogénese da fibrose pulmonar idiopática?



3. Como se diagnostica a fibrose pulmonar idiopática?



4. Qual a importância da avaliação multidisciplinar no processo diagnóstico?



5. Que tratamento farmacológico está disponível para doentes com fibrose pulmonar idiopática?



6. Que tratamento não-farmacológico está indicado na fibrose pulmonar idiopática?



7. Em que momento o doente deve ser referenciado para transplante pulmonar?



8. Qual é o impacto que as exacerbações agudas têm no curso da fibrose pulmonar idiopática?



9. Qual o valor prognóstico ao diagnosticar fibrose pulmonar idiopática?



10. Qual a importância de avaliar e tratar as comorbilidades?

Capítulo 4

Fibrose pulmonar idiopática

Helder Novais-Bastos

· Pneumologista
Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto

Patrícia Caetano Mota

· Pneumologista
Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto



1. Qual a frequência da fibrose pulmonar idiopática?

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) integra o grupo das pneumonias intersticiais idiopáticas (PII) e é o protótipo da doença pulmonar intersticial (DPI) fibrosante, representando entre 17 e 86% de todos os casos.¹ A verdadeira incidência e a prevalência de FPI são desconhecidas, devido à evolução dos critérios diagnósticos e à heterogeneidade metodológica dos estudos epidemiológicos realizados. Estima-se que a incidência varie entre 3-9/100.000 pessoas/ano.²



Capítulo 4

Fibrose pulmonar idiopática

Helder Novais-Bastos

• Pneumologista
Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto

Patrícia Caetano Mota

• Pneumologista
Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto



2. Quais os fatores de risco e mecanismos envolvidos na patogénese da fibrose pulmonar idiopática?

Durante décadas, as bases da fisiopatologia da FPI permaneceram largamente desconhecidas. A FPI resulta de um processo de cicatrização aberrante, que abrange o interstício pulmonar e os espaços alveolares, envolvendo uma interação complexa entre fatores externos (ambientais/ocupacionais; tabagismo; infecções; refluxo gastroesofágico; mecanismos de tração física na periferia do pulmão) e do próprio hospedeiro (predisposição genética).

A componente genética da FPI tem sido espelhada em várias linhas de investigação, estando descritas associações de variantes genéticas, raras e comuns, nas formas esporádicas (FPI) e familiares de fibrose pulmonar (FPF). As variantes genéticas raras (frequência de alelo *minor* < 1%) incluem mutações em genes relacionados com a estabilidade alveolar (*SFTPC*, *SFT-PA1*, *SFTPA2*, *ABCA3* e *NAF1*), bem como em cinco genes ligados à biologia dos telómeros (*TERT*, *TERC*, *DKC1*, *TINF2*, *RTEL1* e *PARN*). Dentro das variantes comuns (frequência de alelo *minor* > 5%), salienta-se o polimorfismo (rs35705950) na região promotora do gene da mucina 5B (*MUC5B*), o qual está fortemente associado ao risco de desenvolver FPI (30%) e FPF.³

Perante um estímulo lesivo persistente e crónico para o epitélio alveolar, em indivíduos suscetíveis, é desencadeado um processo de ativação fibroblástica epitélio-dependente, que se traduz na formação de focos de fibroblastos/miofibroblastos e na acumulação exagerada de matriz extracelular no parênquima pulmonar, conducente à gradual e irreversível distorção da arquitetura pulmonar.⁴

Apesar da preponderância do processo fibrogénico na patogénese da FPI, são descritos alguns componentes inflamatórios relevantes, nomeadamente a nível da resposta imune inata (por exemplo, CCL18 produzida por macrófagos M2; *toll-like receptors* – TLRS: TLR4; TLRA9; TLR3) e adquirida (linfócitos T e B).⁵ Por outro lado, existe uma evidência crescente sobre o papel do *stress oxidativo* no desenvolvimento e progressão de FPI. Sob estímulos contínuos, espécies reativas de oxigénio (*reactive oxygen species* [ROS]), como H₂O₂, radical superóxido e o radical hidroxilo, derivados das NADPH oxidases (NOX) e de mitocôndrias disfuncionais, são excessivamente produzidos, o que ativa as vias de transdução e causa a morte celular e a proliferação de fibroblastos.

Capítulo 4

Fibrose pulmonar idiopática

Helder Novais-Bastos

· Pneumologista
Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto

Patrícia Caetano Mota

· Pneumologista
Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto



3. Como se diagnostica a fibrose pulmonar idiopática?

Clinicamente, a FPI carateriza-se pelo desenvolvimento insidioso e progressivo de dispneia de esforço e/ou tosse, presença de crepitações inspiratórias bibasais na auscultação pulmonar e frequentemente hipocratismo digital. De salientar, a ausência de sintomas e sinais sugestivos de doença sistémica, nomeadamente de patologia autoimune, bem como exposição ambiental significativa ou toxicidade farmacológica. A exacerbação aguda da FPI, raramente, constitui a manifestação inicial da doença. Os doentes são maioritariamente do género masculino, com idade superior a 60 anos, e apresentam geralmente fatores de risco, como tabagismo, história familiar, ou refluxo gastroesofágico.

A tomografia computorizada com cortes de alta resolução (TCAR) é o método de diagnóstico central, cujo resultado define quatro categorias: padrão pneumonia intersticial usual (UIP); padrão UIP provável; indeterminado para UIP; e diagnóstico alternativo (**Figura 1**).⁶ Num contexto clínico adequado, o padrão imanológico de UIP “definitiva”, é patognomónico de FPI, com uma especificidade de 94-100%.⁷ Este padrão cursa com reticulação, bronquiectasias de tração e favo-de-mel de predomínio bibasal e subpleural, frequentemente num gradiente apicocaudal, na ausência de outros achados que possam sugerir um diagnóstico não-FPI, como áreas em mosaico, vidro despolido ou micronodulação.⁶ De salientar alguns achados radiológicos particulares: localização assimétrica (25%); ossificações nodulares (29%); associação com enfisema ou fibroelastose pleuropulmonar. Um padrão de UIP provável apresenta as mesmas alterações, exceto que não há evidência de favo-de-mel. Contudo, também num contexto clínico apropriado, este padrão assume relevância diagnóstica, correspondendo a cerca de 80% casos de UIP histológica. Por outro lado, só 30% dos casos de padrão indeterminado para UIP apresentam confirmação histológica de UIP.

Capítulo 4

Fibrose pulmonar idiopática

Helder Novais-Bastos

· Pneumologista
Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto

Patrícia Caetano Mota

· Pneumologista
Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto



3. Como se diagnostica a fibrose pulmonar idiopática?

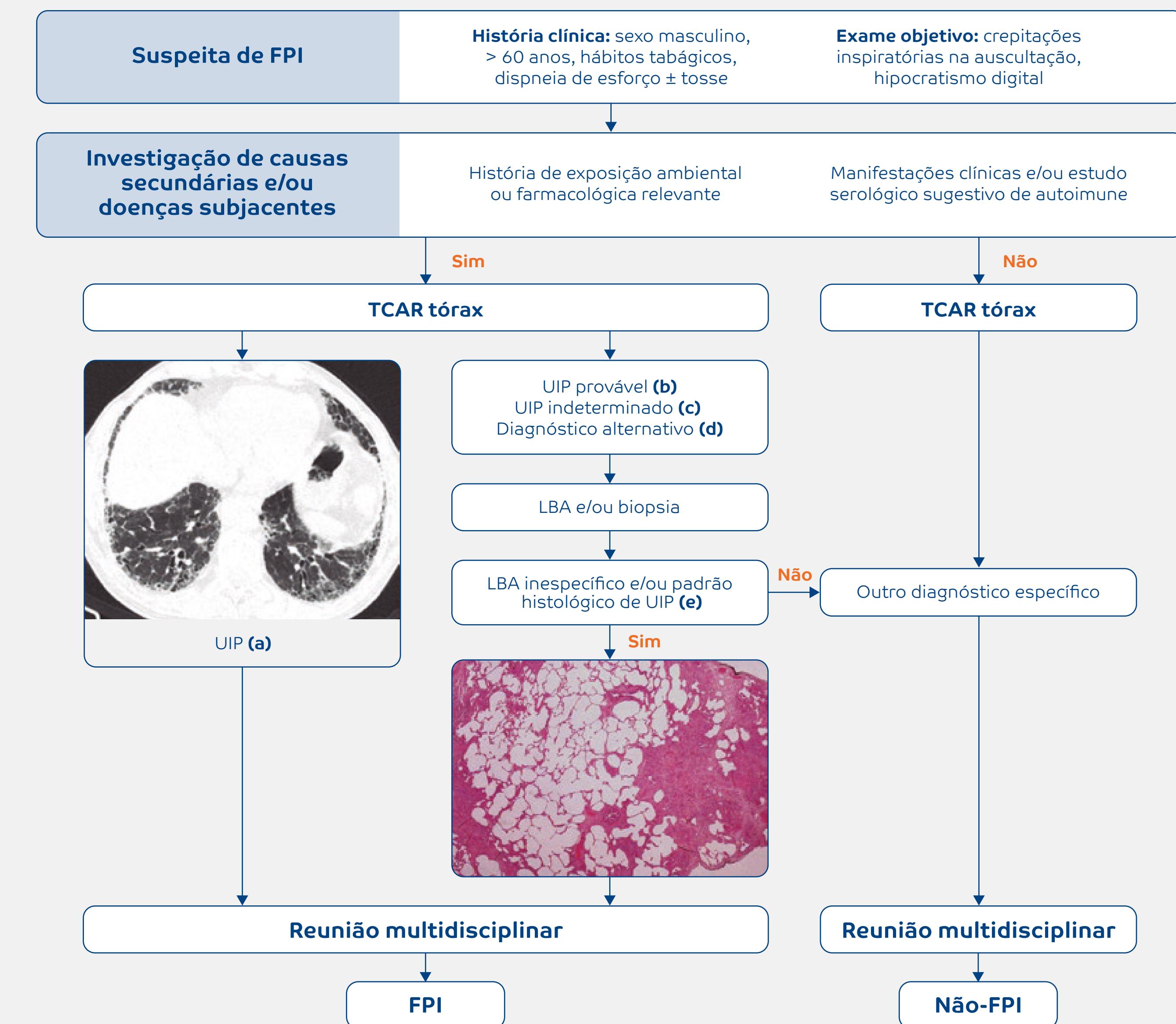


Figura 1: Algoritmo diagnóstico para FPI. (a) Reticulação com predomínio subpleural e basal, de distribuição habitualmente heterogénea; alterações em favo de mel ± bonquietasias de tração periféricas (b) Reticulação com predomínio subpleural e basal, de distribuição habitualmente heterogénea e com bonquietasias de tração periféricas (sem favo de mel); pode ter discretas áreas de densidade de vidro despolido. (c) Reticulação subtil, sem óbvias características de fibrose, ou áreas limitadas subpleurais/basais de opacificação em vidro despolido, que não sugere nenhuma etiologia específica, e que levanta a suspeita de UIP inicial. (d) Alterações sugestivas de outra etiologia: presença de cistos, marcada atenuação em mosaico, opacificação em vidro despolido dominante, consolidação, micronódulos dispersos, ou centrilobulares; distribuição predominante peribroncovascular, perilinfática, do andar superior ou médio do pulmão; presença de alterações pleurais (placas, espessamento, derrame), esôfago dilatado, erosões clavículares distais, adenopatias relevantes. (e) Fibrose densa subpleural e paraseptal, com distorção da arquitetura pulmonar, alternando com áreas de pulmão não-aftado; presença de focos fibroblásticos e favo-de-mel.



Capítulo 4

Fibrose pulmonar idiopática

Helder Novais-Bastos

· Pneumologista
Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto

Patrícia Caetano Mota

· Pneumologista
Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto



3. Como se diagnostica a fibrose pulmonar idiopática?

Perante a necessidade de confirmação histológica do diagnóstico de FPI, e após a avaliação da relação risco/benefício, a biopsia pulmonar cirúrgica continua a ser o método mais consensual.⁶ Este procedimento deverá ser efetuado, preferencialmente, por videotoracoscopia e com obtenção de múltiplas amostras referentes a dois ou mais lobos pulmonares, dada a possibilidade de coexistência de padrões histológicos distintos com implicações terapêuticas e prognósticas diferentes (por exemplo, UIP e pneumonia intersticial não-específica [NSIP] fibrótica). A criobiopsia pulmonar transbrônquica é uma técnica endoscópica recente que permite a obtenção de amostras de tecido pulmonar de maior dimensão e qualidade do que a biopsia transbrônquica convencional.⁸ A sua acuidade diagnóstica é muito satisfatória, nomeadamente para os padrões de UIP e NSIP.

O padrão histológico de UIP, patognomónico de FPI, caracteriza-se pela distorção da arquitetura do parênquima pulmonar, com fibrose colagenosa de predomínio subpleural e/ou parasseptal, favo-de-mel e focos fibroblásticos, com envolvimento heterogéneo, alternando com áreas de parênquima preservado (**Figura 1**). À semelhança do que foi descrito no âmbito da radiologia, também são reconhecidas quatro categorias histológicas: padrão UIP; UIP provável; indeterminado para UIP e diagnóstico alternativo.⁶

Capítulo 4

Fibrose pulmonar idiopática

Helder Novais-Bastos

· Pneumologista
Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto

Patrícia Caetano Mota

· Pneumologista
Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto



4. Qual a importância da avaliação multidisciplinar no processo diagnóstico?

A integração dos dados clínicos, radiológicos e histológicos deverá ocorrer numa base multidisciplinar, com participação ativa de várias especialidades, incluindo a pneumologia, radiologia e anatomia patológica. O algoritmo proposto para o diagnóstico de FPI inicia-se pela avaliação do enquadramento clínico, seguida da realização de TCAR, cujos padrões de UIP e UIP provável, podem ser definitivamente diagnósticos em contexto clínico adequado, como já mencionado. Nas outras situações preconiza-se a confirmação histológica de FPI (**Figura 1**).

Em termos laboratoriais, a exclusão de outras etiologias faz-se pela realização de estudo sérico autoimune, particularmente com doseamento de anticorpos antinucleares, antipeptídeos citrulinados cíclicos e fator reumatoide, bem como pela realização de estudo celular de lavado bronco-alveolar (LBA). Caracteristicamente, o LBA na FPI revela uma neutrofilia, associada frequentemente com eosinofilia, podendo ocorrer uma linfocitose ligeira a moderada (7,2 e 26,7%).⁶ O consenso sobre diagnóstico FPI sugere a realização de estudo celular de LBA em situações de padrão imanológico de UIP provável, UIP indeterminado ou diagnóstico alternativo.⁶ Por outro lado, continua a não estar recomendado o doseamento de biomarcadores séricos para distinguir FPI de outras doenças.

Invariavelmente, poderão ocorrer situações, em que apesar de uma extensa investigação e discussão multidisciplinar, não será possível obter um diagnóstico final. Nestes casos, recomenda-se assumir um diagnóstico provisório, e seguir atentamente o comportamento da doença ou resposta ao tratamento administrado, podendo rever-se o diagnóstico no caso de aparecimento de novos dados.

Capítulo 4

Fibrose pulmonar idiopática

Helder Novais-Bastos

· Pneumologista
Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto

Patrícia Caetano Mota

· Pneumologista
Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto



5. Que tratamento farmacológico está disponível para doentes com fibrose pulmonar idiopática?

Foi apenas em 2014 que dois importantes ensaios, ASCEND para a pirfenidona⁹, e INPULSIS-1/-2 para o nintedanib¹⁰, conduziram à aprovação dos primeiros fármacos antifibróticos. A pirfenidona diminui a proliferação fibroblástica e a deposição de colagénio, contudo os seus alvos específicos não estão completamente esclarecidos. O nintedanib é uma pequena molécula inibidora da tirosina-cinase, incluindo os PDGFR α e β, FGFR 1-3 e o VEGFR 1-3, exercendo assim uma abrangente atividade antifibrótica e anti-inflamatória. Ambos antifibróticos reduzem em cerca de metade a taxa de declínio anual da capacidade vital forçada (FVC), face a placebo. Os estudos subsequentes RECAP e PASSPORT reforçaram a segurança e eficácia do tratamento com pirfenidona¹¹, e o INPULSIS-ON com o uso prolongado do nintedanib.¹² Atendendo ao caráter progressivo, e risco da ocorrência de exacerbação aguda, recomenda-se o início precoce do tratamento antifibrótico.¹³⁻¹⁵ Idêntico benefício do tratamento foi demonstrado em análise *post hoc* de subgrupos de doentes com FVC preservada nos ensaios ASCEND e CAPACITY (pirfenidona)¹⁶ e INPULSIS.¹⁷ Para doentes com doença mais avançada (FVC < 50% previsto e/ou DL_{CO} < 35% prev.), existem apenas estudos observacionais que sugerem uma desaceleração da FPI numa magnitude semelhante aos casos de doença menos avançada.¹⁸⁻²¹





Capítulo 4

Fibrose pulmonar idiopática

Helder Novais-Bastos

· Pneumologista
Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto

Patrícia Caetano Mota

· Pneumologista
Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto



5. Que tratamento farmacológico está disponível para doentes com fibrose pulmonar idiopática?

O papel da N-acetilcisteína (NAC) no tratamento da FPI continua a ser alvo de debate. A NAC tem propriedades antioxidantes e antifibróticas, porém a sua utilização em ensaios clínicos aleatorizados controlados, quer por via oral^{22,23} quer inalada²⁴, não demonstrou um benefício clínico adicional. Contudo, numa análise *post hoc* do ensaio PANTHER-IPF verificou-se que os doentes portadores do genótipo *TT* de um polimorfismo do gene *TOLLIP* (rs3750920) respondem ao tratamento com NAC oral, com redução do risco de eventos adversos (morte, transplante, hospitalização ou declínio de 10% da FVC)²⁵, enquanto doentes com genótipo *CC* apresentaram agravamento do prognóstico.

Apesar de extremamente prevalente, o tratamento do refluxo gastroesofágico com antiácidos não tem eficácia consistente na prevenção de progressão da FPI, e em casos de doença mais avançada pode aumentar o risco de infecção respiratória.²⁶ Não obstante, os melhores resultados em estudos pré-clínicos e observacionais prospetivos foram obtidos com inibidores de bomba de protões, e não com antagonistas dos receptores H₂.²⁷ Em doentes transplantados, o tratamento do refluxo associou-se com melhores resultados, possivelmente pela redução do risco da síndrome de bronquiolite obliterante.²⁷



Capítulo 4

Fibrose pulmonar idiopática

Helder Novais-Bastos

· Pneumologista

Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto

Patrícia Caetano Mota

· Pneumologista

Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto



6. Que tratamento não-farmacológico está indicado na fibrose pulmonar idiopática?

Com a progressão da FPI, as tarefas diárias tornam-se mais difíceis de executar, ocorrendo dessaturação de oxigénio durante o exercício, que frequentemente evoluem para hipoxemia em repouso. Está recomendado que doentes com insuficiência respiratória em repouso recebam oxigenoterapia de longa duração, embora não existam indicações específicas para a FPI. Os critérios para a instituição de oxigenoterapia mais comumente usados são adaptados da indicação na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC): pressão parcial de oxigénio (PaO_2) < 55 mmHg, ou PaO_2 entre 55- 60 mmHg, quando associada a *cor pulmonale*, hipertensão pulmonar, ou poliglobulia (hematócrito > 55%). De forma similar, é habitual recomendar-se suplementação de oxigénio no exercício (oxigenoterapia de deambulação) quando doente apresenta SpO_2 < 88% durante a prova de marcha de seis minutos (PM6M). Contudo, ao contrário da DPOC, não existe evidência consistente sobre os benefícios da oxigenoterapia na FPI, nomeadamente na redução da mortalidade.²⁸ O ensaio AmbOx avaliou os efeitos da utilização de oxigénio de deambulação em doentes normoxémicos em repouso, mas com hipoxia no exercício, tendo demonstrado uma potencial melhoria dos sintomas e da qualidade de vida.²⁹ Outros estudos mostraram aumento na capacidade de exercício com o oxigénio suplementar.²⁸

A terapia de oxigénio de alto fluxo tem ganho crescente importância na hipoxemia refratária. Num estudo retrospectivo, a terapia de oxigénio de alto fluxo associou-se a sobrevida equivalente à observada em doentes sob ventilação não-invasiva (VNI) com insuficiência respiratória hipoxémica terminal, mas com melhor tolerância, com redução no trabalho respiratório, enquanto permitiu manter a capacidade de ingestão oral e de discurso nos últimos tempos de vida.³⁰ Num estudo, doentes com DPI rapidamente progressiva que iniciaram precocemente VNI mostraram uma tendência para maior sobrevida.³¹





Capítulo 4

Fibrose pulmonar idiopática

Helder Novais-Bastos

• Pneumologista
Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto

Patrícia Caetano Mota

• Pneumologista
Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto



6. Que tratamento não-farmacológico está indicado na fibrose pulmonar idiopática?

Contudo, mesmo em situações de dispneia intensa, a utilização de máscara facial e os picos de pressão positiva aplicados num pulmão pouco complacente para produzir um volume corrente adequado são habitualmente pouco tolerados pelo doente, pelo que o benefício da VNI no alívio sintomático de doentes com FPI não é consensual e geralmente não é recomendado.

A reabilitação respiratória tem o potencial de atenuar a dispneia e a ansiedade de doentes com fibrose pulmonar, melhora a tolerância ao exercício e os resultados dos testes de qualidade de vida.³² Numa análise recente a cinco ensaios aleatorizados controlados, verificou-se uma melhoria média de 16-81 metros da distância percorrida na PM6M.³³ Os programas de reabilitação usam os mesmos princípios aplicados em doentes com DPOC. As sessões incluem uma componente de treino de resistência em bicicleta estática ou marcha em passadeira, exercício de resistência dos membros superiores e de força funcional dos membros inferiores. O exercício deve ser monitorizado por um técnico especializado, garantindo o cumprimento do protocolo, e fornecido oxigénio suplementar se necessário durante o treino para obter saturações de oxigénio $\geq 85\%$. O programa pode ser complementado com exercícios não-supervisionados no domicílio, de modo a que o doente cumpra cinco sessões de exercício por semana. O programa pode ser aplicado em qualquer fase da doença, e em doentes aguardando transplante pulmonar.

Apesar da controversa indicação do tratamento com antiácidos nos doentes com FPI, o ensaio de fase II WRAP-IPF demonstrou que a fundoplicatura laparoscópica em doentes com refluxo gastroesofágico anormal é segura e reduziu o declínio da FVC e a mortalidade.³⁴





Capítulo 4

Fibrose pulmonar idiopática

Helder Novais-Bastos

· Pneumologista
Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar Universitário
de São João, Porto
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto

Patrícia Caetano Mota

· Pneumologista
Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto



7. Em que momento o doente deve ser referenciado para transplante pulmonar?

A referenciação precoce para uma consulta especializada de transplante é recomendada para permitir um processo de avaliação estruturado, com otimização de comorbilidades e educação do doente previamente à inclusão em lista ativa. A FPI é uma das principais indicações para transplante pulmonar.³⁵ Apesar do benefício comprovado com a terapêutica anti-fibrótica, os critérios de referenciação para transplante³⁶ continuam a incluir a evidência histológica ou imagiológica de UIP, com função respiratória alterada ($FVC < 80\% \text{ prev.}$ e/ou $DL_{CO} < 40\% \text{ prev.}$), causando limitação funcional ou dispneia, necessidade de oxigenoterapia em repouso ou de deambulação. Devem ser incluídos em lista de espera para transplante os doentes que evidenciem uma queda $\geq 10\%$ da FVC ou de $\geq 15\%$ da DL_{CO} em seis meses; dessaturação na oximetria de pulso abaixo dos 88%, ou distância percorrida $< 250 \text{ m}$, ou declínio $> 50 \text{ m}$ em seis meses na distância percorrida na PM6M; presença de hipertensão pulmonar; internamento por agravamento dos sintomas respiratórios, pneumotórax ou exacerbação aguda. Não existem contra-indicações específicas para doentes com FPI serem transplantados, aplicando-se as diretrizes internacionais de âmbito geral.

Capítulo 4

Fibrose pulmonar idiopática

Helder Novais-Bastos

· Pneumologista
Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto

Patrícia Caetano Mota

· Pneumologista
Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto



8. Qual é o impacto que as exacerbações agudas têm no curso da fibrose pulmonar idiopática?

A exacerbação aguda (EA) é definida como uma deterioração aguda (< 1 mês de duração) clinicamente significativa, de causa não-identificável, cujo diagnóstico é feito com base em cinco critérios:

1. Diagnóstico prévio ou concorrente de FPI;
2. Desenvolvimento ou aparecimento inexplicável de dispneia nos últimos 30 dias;
3. Evidência de alterações (novas) bilaterais em “vidro despolido” e/ou de consolidação sobrepostas ao padrão de UIP em tomografia computorizada de alta resolução (TCAR) torácica;
4. Ausência de evidência de infecção pulmonar, mediante o aspirado endotraqueal ou LBA, e
5. Exclusão de causas alternativas.

Em alguns doentes, a EA pode ser a apresentação inicial da FPI, mas em geral ocorre com uma incidência variável entre 5 a 14% por ano após o diagnóstico, com maior frequência em casos de doença mais avançada.¹ É um evento associado a mau prognóstico, com uma sobrevida mediana de cerca de três meses.³² Não há tratamento comprovadamente eficaz que altere significativamente estes resultados clínicos. A maioria dos doentes é tratada empiricamente com corticosteroides, que pode envolver pulsos de metilprednisolona intravenosa, seguidos de prednisolona via oral com desmame progressivo de acordo com evolução clínica. Dado o potencial papel dos microrganismos na precipitação de uma EA, e a sobreposição das características clínicas com uma infecção respiratória, é habitual associar um curso de antibioterapia empírica. Outros tratamentos propostos incluem a trombomodulina recombinante humana solúvel, a hemoperfusão com polimixina B, plasmaferese, rituximab e imunoglobulina intravenosa, contudo a evidência destes tratamentos é ainda relativamente escassa.

Capítulo 4

Fibrose pulmonar idiopática

Helder Novais-Bastos

· Pneumologista
Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto

Patrícia Caetano Mota

· Pneumologista
Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto



9. Qual o valor prognóstico ao diagnosticar fibrose pulmonar idiopática?

A FPI tem um caráter cronicamente progressivo, havendo formas de evolução relativamente lenta e gradual, enquanto outras apresentam deterioração acelerada, por vezes pontuadas por episódios de exacerbação aguda. A sua evolução habitualmente culmina em insuficiência respiratória e morte num prazo médio de três a cinco anos após o diagnóstico.¹ O início dos sintomas pode preceder entre um e quatro anos (mediana 2,2 anos) antes do diagnóstico, e o acesso mais tardio a um centro especializado associou-se a uma taxa de mortalidade mais elevada.³⁷ Os doentes rapidamente progressores são predominantemente homens, com cargas tabágicas mais elevadas e portadores de várias comorbilidades. Vários autores propuseram sistemas de estratificação de risco. Um dos mais usados é o índice GAP (*gender, age, physiology*), já validado em diferentes populações³⁸, que foi desenvolvido para estimar a mortalidade de doentes com FPI com recurso a quatro variáveis: género, idade, FVC e DL_{CO}. Este sistema de pontuação define três estádios de gravidade (estádio I, II e III), que no estudo original se associaram a um risco de mortalidade ao primeiro ano após o diagnóstico de 6, 16 e 39%, respetivamente.³⁹ A evolução longitudinal da função respiratória fornece informação de prognóstico mais robusta do que a avaliação basal. O declínio da FVC > 10%, da DL_{CO} > 15%, ou da distância percorrida na PM6M > 50 m em 6-12 meses, associam-se a maior mortalidade e são critérios usados na referenciização ao transplante pulmonar.^{1,36}



Capítulo 4

Fibrose pulmonar idiopática

Helder Novais-Bastos

· Pneumologista
Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar Universitário
de São João, Porto
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto

Patrícia Caetano Mota

· Pneumologista
Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto



10. Qual a importância de avaliar e tratar as comorbilidades?

As comorbilidades têm um impacto significativo na qualidade de vida e sobrevida dos doentes com FPI. A importância de tratar o refluxo gastroesofágico sintomático já foi discutida acima. A hipertensão pulmonar (HTP) é outra complicaçāo frequente em doentes com FPI avançada e associada a mau prognóstico, porém sem tratamento eficaz disponível neste contexto. Em algumas situações, a síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS) concorre para o desenvolvimento de HTP, e contribui independentemente para a deterioração clínica mais acelerada.⁴⁰

Cerca de um terço dos doentes com FPI apresentam enfisema combinado, que geralmente se caracteriza por volumes pulmonares (capacidade pulmonar total [TLC], FVC) relativamente preservados e um défice de difusão alvéolo-capilar (DL_{CO}) desproporcionalmente baixo. A incidência de hipertensão pulmonar e de cancro é habitualmente superior neste grupo de doentes. De facto, a FPI é um fator de risco independente para o cancro do pulmão, o que representa uma dificuldade adicional pelo aumento do risco de exacerbação aguda associado ao tratamento oncológico, bem como pela limitação na ressecção cirúrgica em doentes com má função respiratória. Os dados sugerem que a terapêutica antifibrótica reduz a ocorrência de exacerbação de FPI em doentes com cancro submetidos a ressecção pulmonar⁴¹, e que os seus efeitos antiproliferativos podem atuar sinergicamente com a quimioterapia.

Capítulo 4

Fibrose pulmonar idiopática

Helder Novais-Bastos

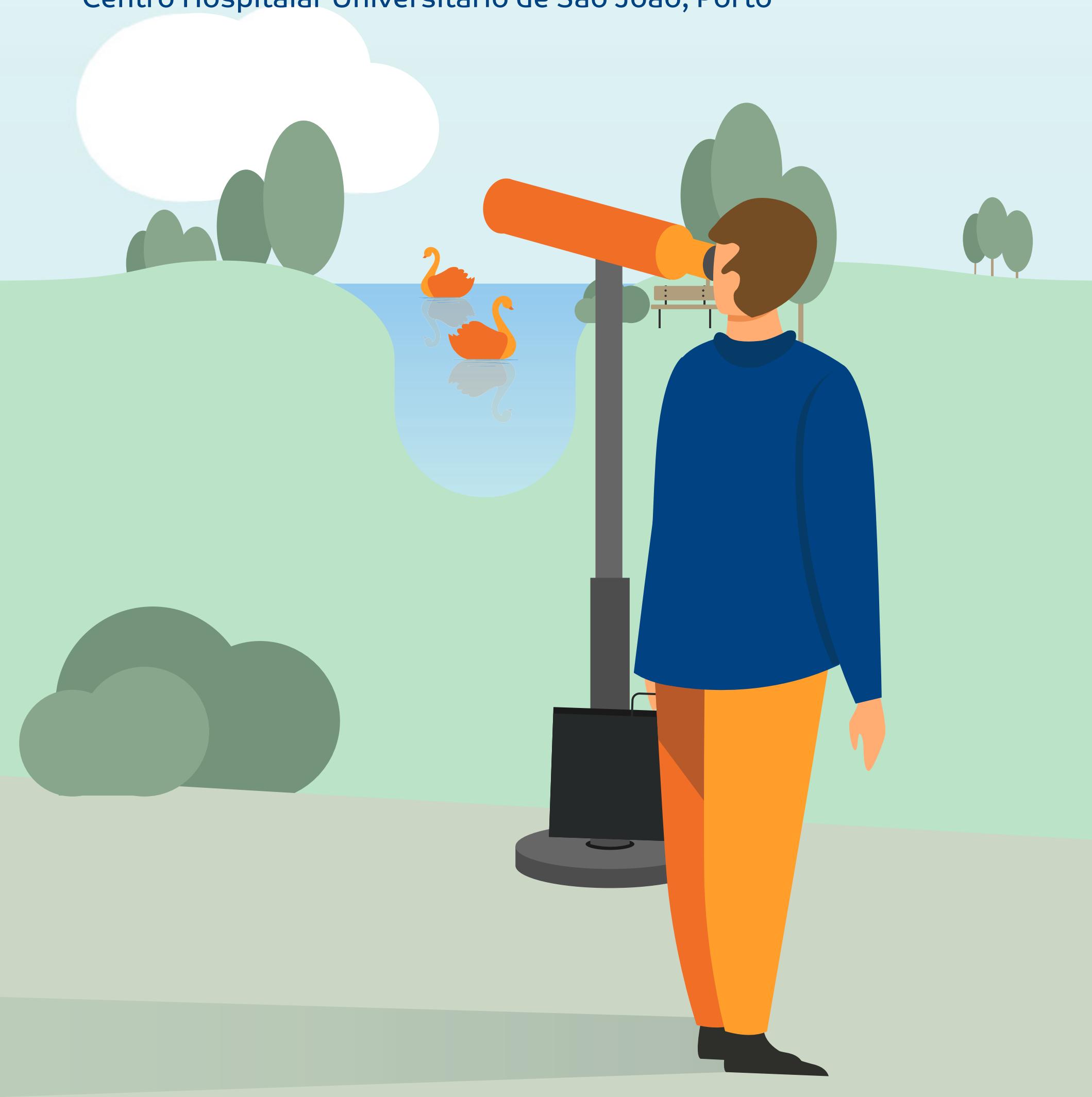
· Pneumologista

Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto

Patrícia Caetano Mota

· Pneumologista

Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto



1. Wakwaya Y, Brown KK. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Epidemiology, Diagnosis and Outcomes. *Am J Med Sci*. 2019;357(5):359-69.
2. Ley B, Collard HR. Epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Epidemiol*. 2013;5:483-92.
3. Kaur A, Mathai SK, Schwartz DA. Genetics in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Pathogenesis, Prognosis, and Treatment. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:154.
4. Spagnolo P, Sverzellati N, Rossi G, Cavazza A, Tzouvelekis A, Crestani B, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: an update. *Ann Med*. 2015;47(1):15-27.
5. Lv M, Liu Y, Ma S, Yu Z. Current advances in idiopathic pulmonary fibrosis: the pathogenesis, therapeutic strategies and candidate molecules. *Future Med Chem*. 2019;11(19):2595-620.
6. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(5): e44-e68.
7. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby TV, Galvin JR, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med*. 2018;6(2):138-53.
8. Casoni GL, Tomassetti S, Cavazza A, Colby TV, Dubini A, Ryu JH, et al. Transbronchial lung cryobiopsy in the diagnosis of fibrotic interstitial lung diseases. *PLoS One*. 2014;9(2):e86716.
9. King TE, Jr., Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2083-92.
10. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014; 370(22):2071-82.
11. Costabel U, Albera C, Lancaster LH, Lin CY, Hormel P, Hulter HN, et al. An Open-Label Study of the Long-Term Safety of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (RECAP). *Respiration*. 2017;94(5):408-15.
12. Crestani B, Huggins JT, Kaye M, Costabel U, Glaspole I, Ogura T, et al. Long-term safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results from the open-label extension study, INPULSIS-ON. *Lancet Respir Med*. 2019;7(1):60-8.
13. Cottin V, Crestani B, Cadanel J, Cordier JF, Marchand-Adam S, Prévot G, et al. [French practical guidelines for the diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis. 2017 update. Full-length update]. *Rev Mal Respir*. 2017.
14. Xaubet A, Molina-Molina M, Acosta O, Bollo E, Castillo D, Fernández-Fabrellas E, et al. Guidelines for the medical treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(5):263-9.
15. Robalo-Cordeiro C, Campos P, Carvalho L, Borba A, Clemente S, Freitas S, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in the era of antifibrotic therapy: Searching for new opportunities grounded in evidence. *Rev Port Pneumol (2006)*. 2017;23(5):287-93.
16. Albera C, Costabel U, Fagan EA, Glassberg MK, Gorina E, Lancaster L, et al. Efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with more preserved lung function. *Eur Respir J*. 2016;48(3):843-51.
17. Kolb M, Richeldi L, Behr J, Maher TM, Tang W, Stowasser S, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume. *Thorax*. 2017;72(4):340-6.
18. Wuyts WA, Kolb M, Stowasser S, Stanssen W, Huggins JT, Raghu G. First Data on Efficacy and Safety of Nintedanib in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Forced Vital Capacity of ≤50 % of Predicted Value. *Lung*. 2016;194(5):739-43.
19. Harari S, Caminati A, Poletti V, Confalonieri M, Gasparini S, Lacedonia D, et al. A Real-Life Multicenter National Study on Nintedanib in Severe Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiration*. 2018;95(6):433-40.
20. Tzouvelekis A, Ntolios P, Karamitsakos T, Tzilas V, Anevavlis S, Bouros E, et al. Safety and efficacy of pirfenidone in severe Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A real-world observational study. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017; 46:48-53.
21. Sakamoto S, Itoh T, Muramatsu Y, Satoh K, Ishida F, Sugino K, et al. Efficacy of pirfenidone in patients with advanced-stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med*. 2013;52(22):2495-501.





Capítulo 4

Fibrose pulmonar idiopática

Helder Novais-Bastos

· Pneumologista

Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto

Patrícia Caetano Mota

· Pneumologista

Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto



22. Martinez FJ, de Andrade JA, Anstrom KJ, King TE, Jr., Raghu G. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014; 370(22):2093-101.
23. Behr J, Bendstrup E, Crestani B, Günther A, Olschewski H, Sköld CM, et al. Safety and tolerability of acetylcysteine and pirfenidone combination therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2016;4(6):445-53.
24. Sakamoto S, Kataoka K, Kondoh Y, Kato M, Okamoto M, Mukae H, et al. Pirfenidone plus inhaled N-acetylcysteine for idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised trial. *Eur Respir J.* 2021;57(1).
25. Oldham JM, Ma SF, Martinez FJ, Anstrom KJ, Raghu G, Schwartz DA, et al. TOLLIP, MUC5B, and the Response to N-Acetylcysteine among Individuals with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 192(12):1475-82.
26. Kreuter M, Wuyts W, Renzoni E, Koschel D, Maher TM, Kolb M, et al. Antacid therapy and disease outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: a pooled analysis. *Lancet Respir Med.* 2016;4(5):381-9.
27. Wang Z, Bonella F, Li W, Boerner EB, Guo Q, Kong X, et al. Gastroesophageal Reflux Disease in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Uncertainties and Controversies. *Respiration.* 2018;96(6):571-87.
28. Bell EC, Cox NS, Goh N, Glaspole I, Westall GP, Watson A, et al. Oxygen therapy for interstitial lung disease: a systematic review. *Eur Respir Rev.* 2017;26(143).
29. Visca D, Mori L, Tsipouri V, Fleming S, Firouzi A, Bonini M, et al. Effect of ambulatory oxygen on quality of life for patients with fibrotic lung disease (AmbOx): a prospective, open-label, mixed-method, crossover randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2018;6(10):759-70.
30. Koyauchi T, Hasegawa H, Kanata K, Kakutani T, Amano Y, Ozawa Y, et al. Efficacy and Tolerability of High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy for Hypoxemic Respiratory Failure in Patients with Interstitial Lung Disease with Do-Not-Intubate Orders: A Retrospective Single-Center Study. *Respiration.* 2018;96(4):323-9.
31. Yokoyama T, Tsushima K, Yamamoto H, Koizumi T, Kubo K. Potential benefits of early continuous positive pressure ventilation in patients with rapidly progressive interstitial pneumonia. *Respirology.* 2012;17(2):315-21.
32. Spagnolo P, Tzouvelekis A, Bonella F. The Management of Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Frontiers in Medicine.* 2018;5(148).
33. Vainshelboim B. Clinical Improvement and Effectiveness of Exercise-Based Pulmonary Rehabilitation in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A BRIEF ANALYTICAL REVIEW. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2021;41(1):52-7.
34. Raghu G, Pellegrini CA, Yow E, Flaherty KR, Meyer K, Noth I, et al. Laparoscopic anti-reflux surgery for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (WRAP-IPF): a multicentre, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2018;6(9):707-14.
35. Shah PD, Orens JB. Guidelines for the selection of lung-transplant candidates. *Curr Opin Organ Transplant.* 2012; 17(5):467-73.
36. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014 - an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34(1):1-15.
37. Lamas DJ, Kawut SM, Bagiella E, Philip N, Arcasoy SM, Lederer DJ. Delayed access and survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(7):842-7.
38. Lee SH, Kim SY, Kim DS, Kim YW, Chung MP, Uh ST, et al. Predicting survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis using GAP score: a nationwide cohort study. *Respir Res.* 2016;17(1):131.
39. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ryu JH, Tomassetti S, Lee JS, et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med.* 2012;156(10):684-91.
40. Bosi M, Milioli G, Fanfulla F, Tomassetti S, Ryu JH, Parrino L, et al. OSA and Prolonged Oxygen Desaturation During Sleep are Strong Predictors of Poor Outcome in IPF. *Lung.* 2017;195(5):643-51.
41. Iwata T, Yoshino I, Yoshida S, Ikeda N, Tsuboi M, Asato Y, et al. A phase II trial evaluating the efficacy and safety of perioperative pirfenidone for prevention of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis in lung cancer patients undergoing pulmonary resection: West Japan Oncology Group 6711 L (PEOPLE Study). *Respir Res.* 2016;17(1):90.

