

DPIs

100 perguntas em DPI-FP

Avançar

Capítulo 1
Definição
de DPI-FP

LER

Capítulo 3
Anatomopatologia na DPI-FP

LER

DPIs

Capítulo 6
Pneumonite de
Hipersensibilidade

LER

Capítulo 9
Exposição Ocupacional

EM BREVE

Capítulo 10
Sarcoidose

EM BREVE

Capítulo 2
Imagem na DPI-FP

LER

Capítulo 4
Fibrose Pulmonar Idiopática

LER

Capítulo 5
Autoimunes

LER

Capítulo 7
Pneumonia Intersticial
Não Específica idiopática

LER

Capítulo 8
Pneumonia Intersticial
Idiopática Inclassificável

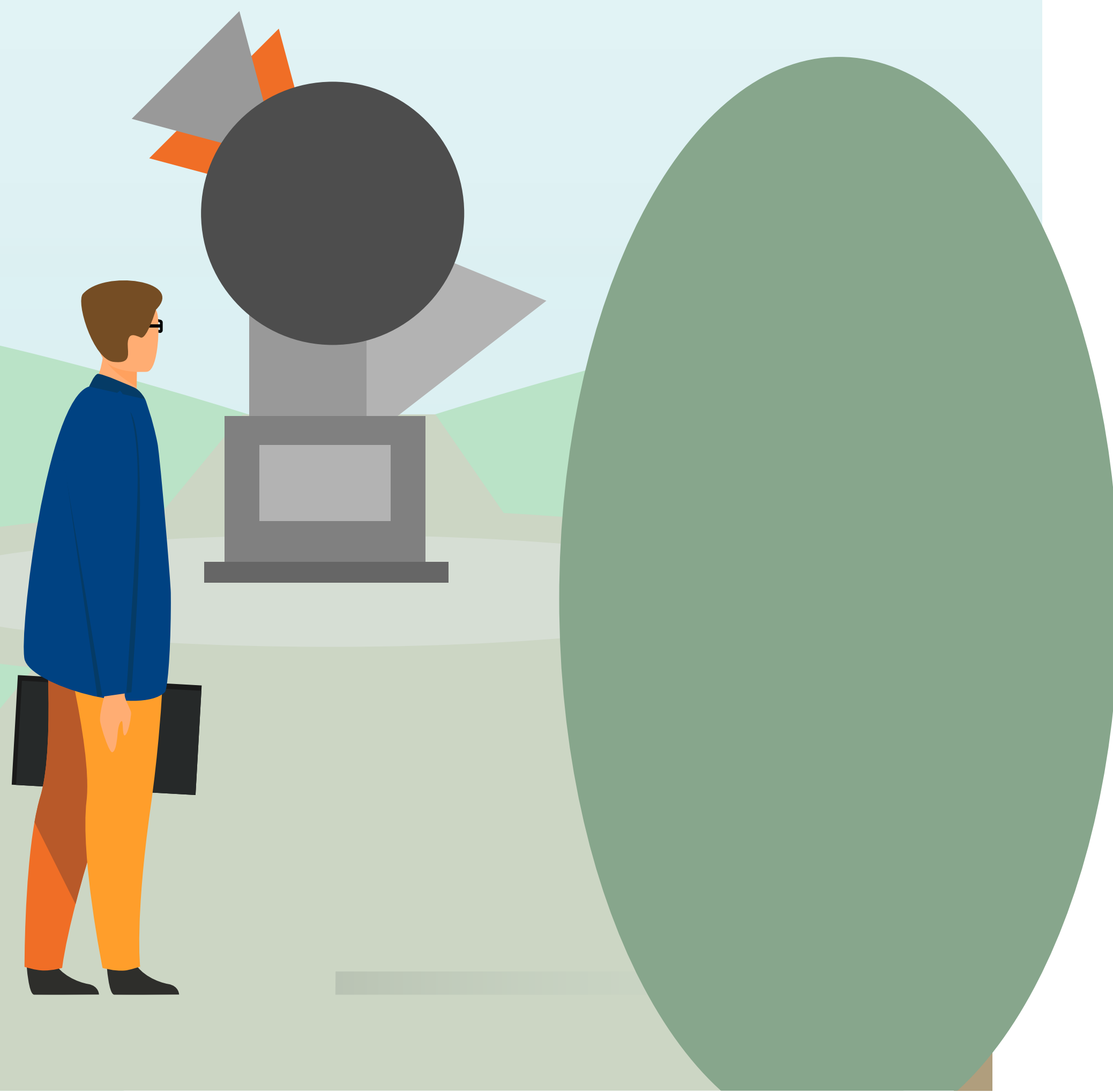
EM BREVE



Prefácio



Discussão

Capítulo 7**Pneumonia Intersticial
Não Específica idiopática****Sofia Furtado, Susana Clemente**• **Pneumologistas**Serviço de Pneumologia do Hospital
da Luz Lisboa/ Hospital Beatriz Ângelo

P.1

P.2

P.3

P.4

P.5

P.6

P.7

P.8

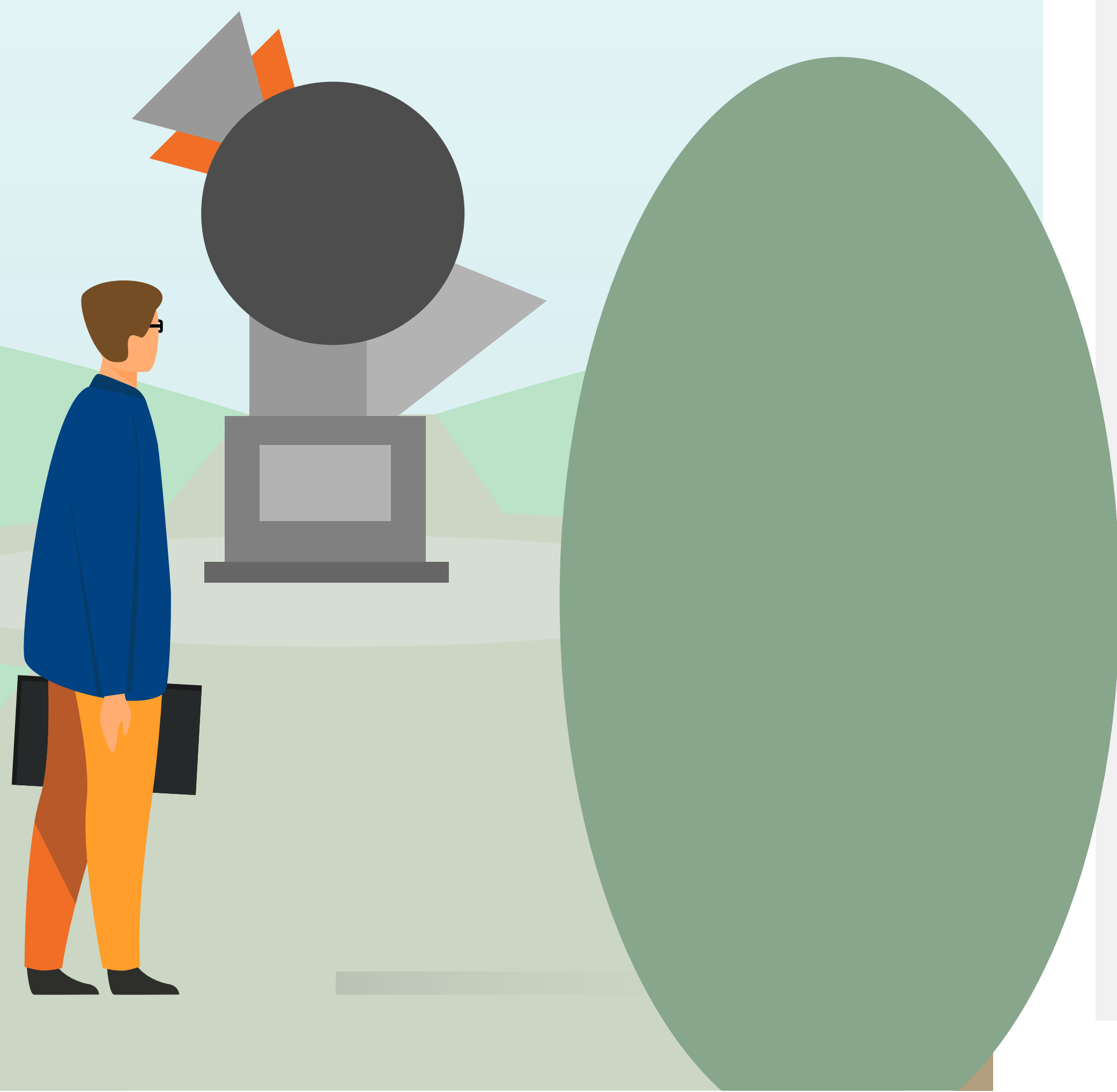
**1.** A pneumonia intersticial não específica idiopática é uma entidade distinta?**2.** O que distingue a pneumonia intersticial não específica idiopática das restantes pneumonias intersticiais idiopáticas?**3.** Qual a incidência e prevalência da pneumonia intersticial não específica idiopática?**4.** O que se conhece da sua fisiopatologia?**5.** Qual é o tratamento da pneumonia intersticial não específica idiopática?**6.** E o tratamento não farmacológico?**7.** Como lidar com as exacerbações?**8.** Qual é o prognóstico da pneumonia intersticial não específica idiopática e como poderá ser feito o seu *follow-up*?

Capítulo 7

Pneumonia Intersticial Não Específica idiopática

Sofia Furtado, Susana Clemente

• Pneumologistas

Serviço de Pneumologia do Hospital
da Luz Lisboa/ Hospital Beatriz Ângelo

P.1

P.2

P.3

P.4

P.5

P.6

P.7

P.8



BIBLIOGRAFIA

1. A pneumonia intersticial não específica idiopática é uma entidade distinta?

A pneumonia intersticial não específica idiopática (iNSIP) é uma pneumonia intersticial idiopática (PII), pertencendo ao grupo das doenças pulmonares difusas. A primeira classificação das PII foi elaborada por Liebow e Carrington, em 1969.¹ No entanto, o reconhecimento da NSIP como um padrão histológico distinto surgiu 25 anos depois, por Katzenstein e Fiorelli.² Em 2002, com o Consenso da Classificação das PII pela American Thoracic Society (ATS) e European Respiratory Society (ERS)³, a iNSIP ainda foi encarada como uma área de incerteza, difícil de diferenciar de outras PII. Muitas das suas características são inespecíficas e podem ser identificadas noutros contextos clínicos (**Tabela 1**), particularidades estas que fazem jus ao seu nome.

Tabela 1. Condições clínicas associadas ao padrão histológico de NSIP (adaptado de ^{3,5})

- Sem causa identificada (iNSIP)
- Doença vascular do colagénio
- Pneumonite de hipersensibilidade
- Pneumonite induzida por fármacos
- Infecções
- Imunodeficiência (infecção pelo VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana)
- Fibrose pulmonar familiar

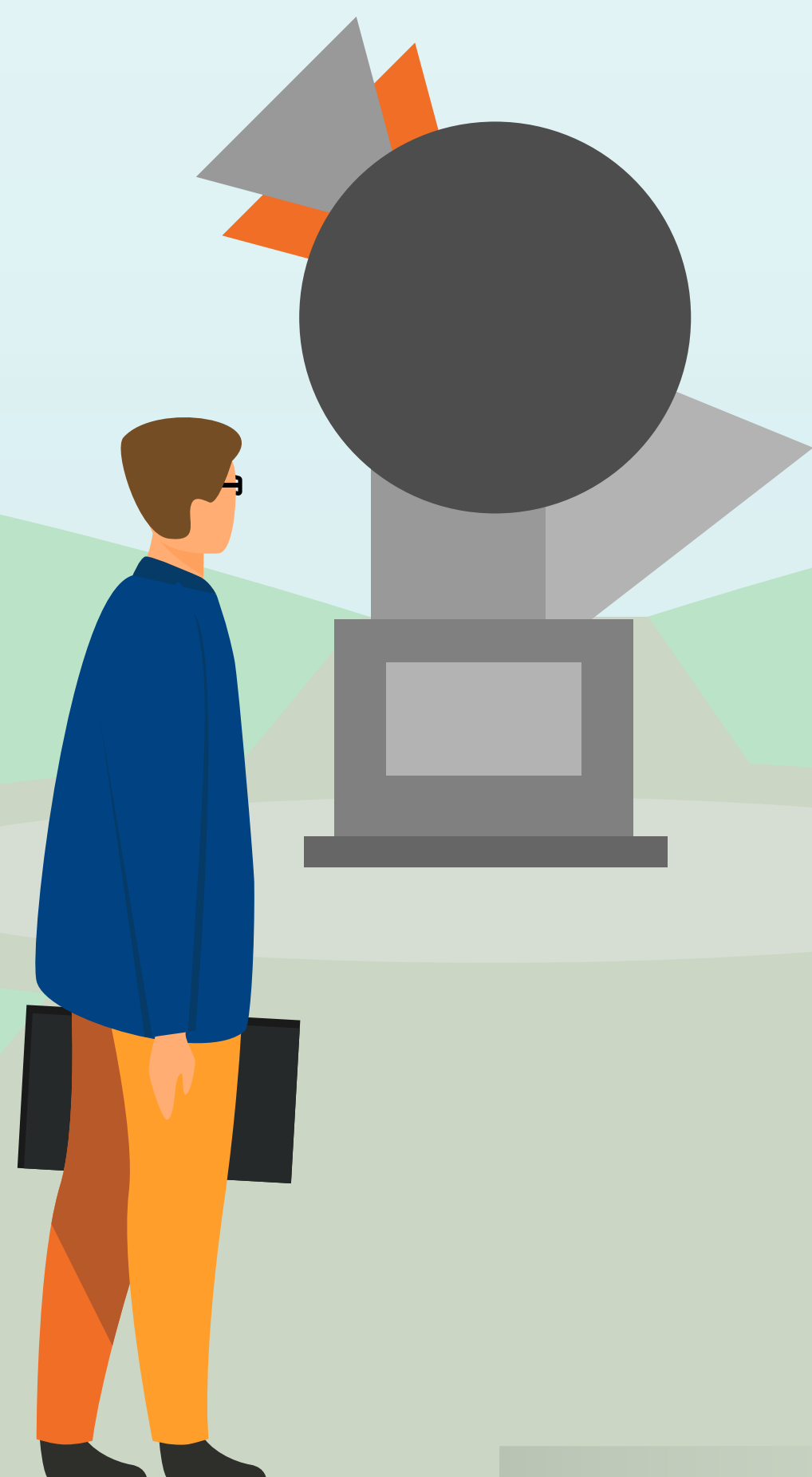


Capítulo 7

Pneumonia Intersticial Não Específica idiopática

Sofia Furtado, Susana Clemente

• Pneumologistas

Serviço de Pneumologia do Hospital
da Luz Lisboa/ Hospital Beatriz Ângelo

P.1

P.2

P.3

P.4

P.5

P.6

P.7

P.8



BIBLIOGRAFIA

1. A pneumonia intersticial não específica idiopática é uma entidade distinta?

Contudo, uma revisão por Travis et al.⁴, publicada em 2008, expôs esta entidade como tendo características clínicas, radiológicas e patológicas distintas das restantes PII. De facto, a iNSIP veio a ser aceite como uma entidade clínico-patológica distinta na atualização da classificação das PII, ultimada em 2013 pelas ATS e ERS.⁵ Nesta classificação, a iNSIP foi incluída no grupo das PII *major* e fibrosantes crónicas (**Tabela 2**).

Tabela 2. Classificação das pneumonias intersticiais idiopáticas (PII) (adaptado de ⁵)

I. PII major

I.1. Fibrosantes crónicas

I.1.1. FPI – Fibrose Pulmonar Idiopática

I.1.2. NSIP – Pneumonia Intersticial Não Específica

I.2. Relacionadas com o tabagismo

I.2.1. RB-ILD – Bronquiolite Respiratória Associada a Doença Pulmonar Intersticial

I.2.2. DIP – Pneumonia Intersticial Descamativa

I.3. Agudas / Sub-agudas

I.3.1. COP – Pneumonia Organizativa Criptogénica

I.3.2. AIP – Pneumonia Intersticial Aguda

II. PII raras

III. PII inclassificáveis

Posteriormente, alguns autores⁶ ainda especulam a iNSIP como um conjunto de diversas entidades com um padrão histológico comum, e não como mais uma entidade distinta, com base, por exemplo, no reconhecimento da sua associação com a autoimunidade.^{7,8}





Capítulo 7

Pneumonia Intersticial Não Específica idiopática

Sofia Furtado, Susana Clemente

• Pneumologistas

Serviço de Pneumologia do Hospital
da Luz Lisboa/ Hospital Beatriz Ângelo

P.1

P.2

P.3

P.4

P.5

P.6

P.7

P.8

2. O que distingue a pneumonia intersticial não específica idiopática das restantes pneumonias intersticiais idiopáticas?

Os sintomas da iNSIP, tais como tosse e dispneia, são inespecíficos e podem estar presentes em todas as PII, nomeadamente a fibrose pulmonar idiopática (FPI), mas podem incluir sintomas constitucionais (e.g. febre, fadiga, etc.). A apresentação habitual é a presença destes sintomas com 6-7 meses de evolução, em mulheres não fumadoras e de meia-idade, contrastando com a FPI na distribuição pelos géneros, hábitos tabágicos e prognóstico que, na iNSIP, é mais favorável. O exame objetivo e a avaliação funcional respiratória são, igualmente, inespecíficos.

As alterações radiológicas mais comuns na tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) torácica são a presença de opacidades em “vidro despolido” e reticulares irregulares, com bronquiectasias de tração, de distribuição bilateral e simétrica, com perda de volume lobar. Tipicamente, estas alterações poupam a região subpleural, permitindo a distinção entre os padrões de NSIP e pneumonia intersticial usual (UIP), sobretudo se não coexistirem alterações em “favo de mel” ou se estas forem escassas.^{4,5}

As características histológicas da NSIP reconhecem-se, tipicamente, num espectro desde o padrão celular, que se traduz em inflamação intersticial de intensidade variável, ao padrão fibrótico, com fibrose intersticial de aparência temporal e espacialmente uniforme. Algumas características patológicas conferem dificuldades diagnósticas, constituindo desafios em determinadas situações, tais como a presença, num terço dos casos, do padrão de NSIP e do de UIP em biópsias distintas do mesmo doente, com o diagnóstico final de FPI⁹; alguns casos de pneumonia organizativa (OP) podem apresentar inflamação intersticial mais pronunciada, assemelhando-se ao padrão NSIP celular; a progressão da pneumonia intersticial aguda (AIP) pode evoluir para fibrose, com padrão semelhante ao da NSIP fibrótica.^{3,4}

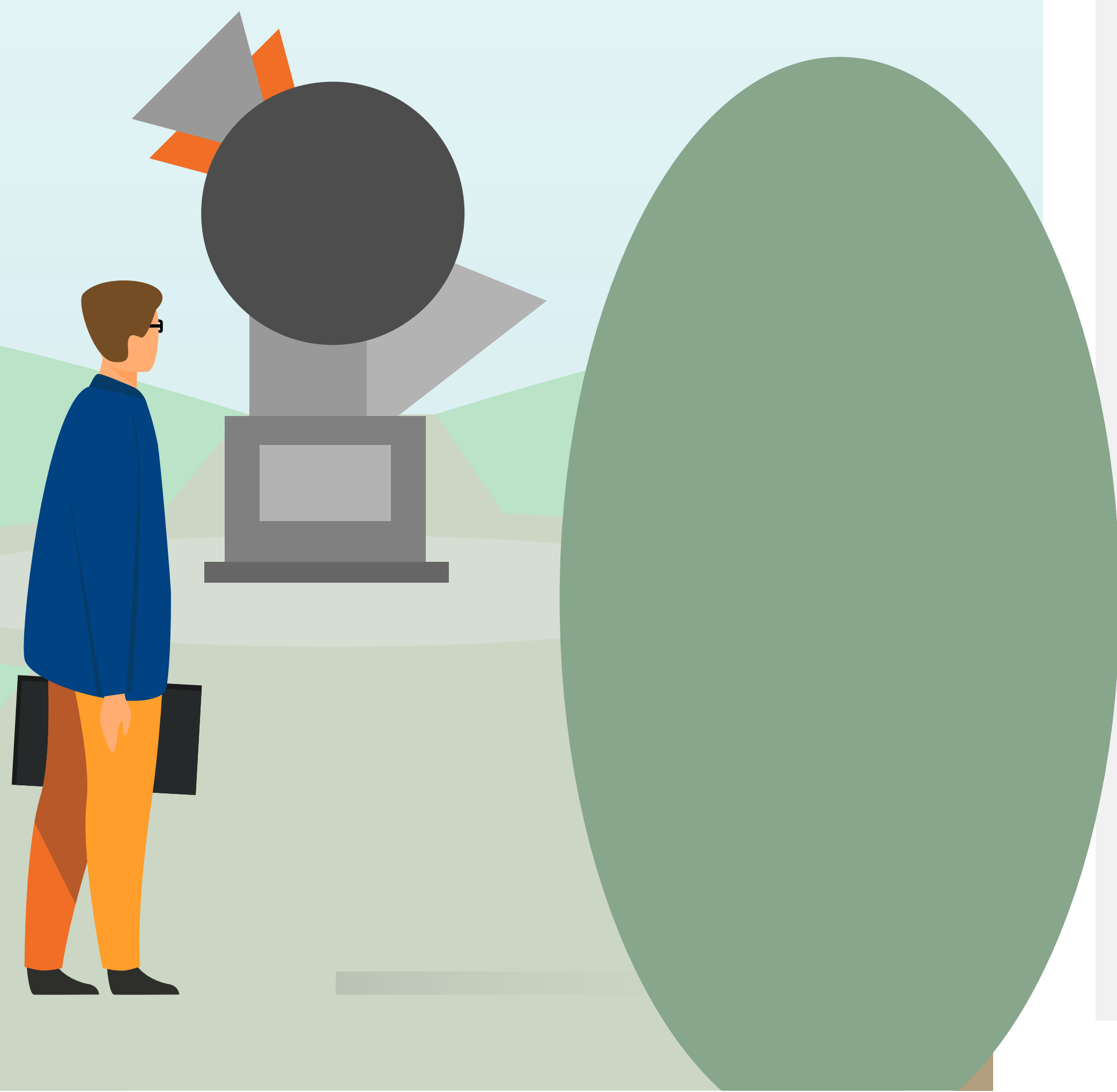
A identificação da iNSIP é difícil, evidenciando o papel fundamental da reunião multidisciplinar para estabelecer o diagnóstico.

Capítulo 7

Pneumonia Intersticial Não Específica idiopática

Sofia Furtado, Susana Clemente

• Pneumologistas

Serviço de Pneumologia do Hospital
da Luz Lisboa/ Hospital Beatriz Ângelo

P.1

P.2

P.3

P.4

P.5

P.6

P.7

P.8



BIBLIOGRAFIA

3. Qual a incidência e prevalência da pneumonia intersticial não específica idiopática?

Os dados epidemiológicos referentes à incidência e prevalência das doenças pulmonares difusas são escassos e os existentes apresentam limitações metodológicas. As disparidades entre os dados das diversas publicações podem refletir diferenças metodológicas, complexidade do diagnóstico multidisciplinar, atualização de critérios diagnósticos ou verdadeiras diferenças genéticas e demográficas.

As PII *major* fibrosantes crónicas (FPI e iNSIP) constituem mais de dois terços das PII. Em 2001, Flaherty et al.¹⁰ extrapolaram, de dados referentes à FPI, uma prevalência para a NSIP de 0,4 – 8,0/100.000. Posteriormente, o registo europeu da FPI (eurIPFreg)¹¹, identificou iNSIP em 2,9% de 1086 doentes com patologia intersticial pulmonar. Num estudo observacional de Duchemann et al.¹² que decorreu numa região multiétnica de Paris, foi encontrada uma prevalência de 1,7/100.000 habitantes e uma incidência de 0,8/100.000/ano para a iNSIP, colocando-a em segundo lugar no grupo das PII, a seguir à FPI. Hyldgaard et al.⁹ estimaram uma incidência de 3,0/1.000.000 habitantes/ano. Nesta coorte dinamarquesa, a FPI foi o diagnóstico mais comum (28%), seguido da Pneumonite Intersticial associada a doença do tecido conjuntivo (DPI-DTC) (14%), da pneumonite de hipersensibilidade (PH) (7%) e da NSIP (7%).

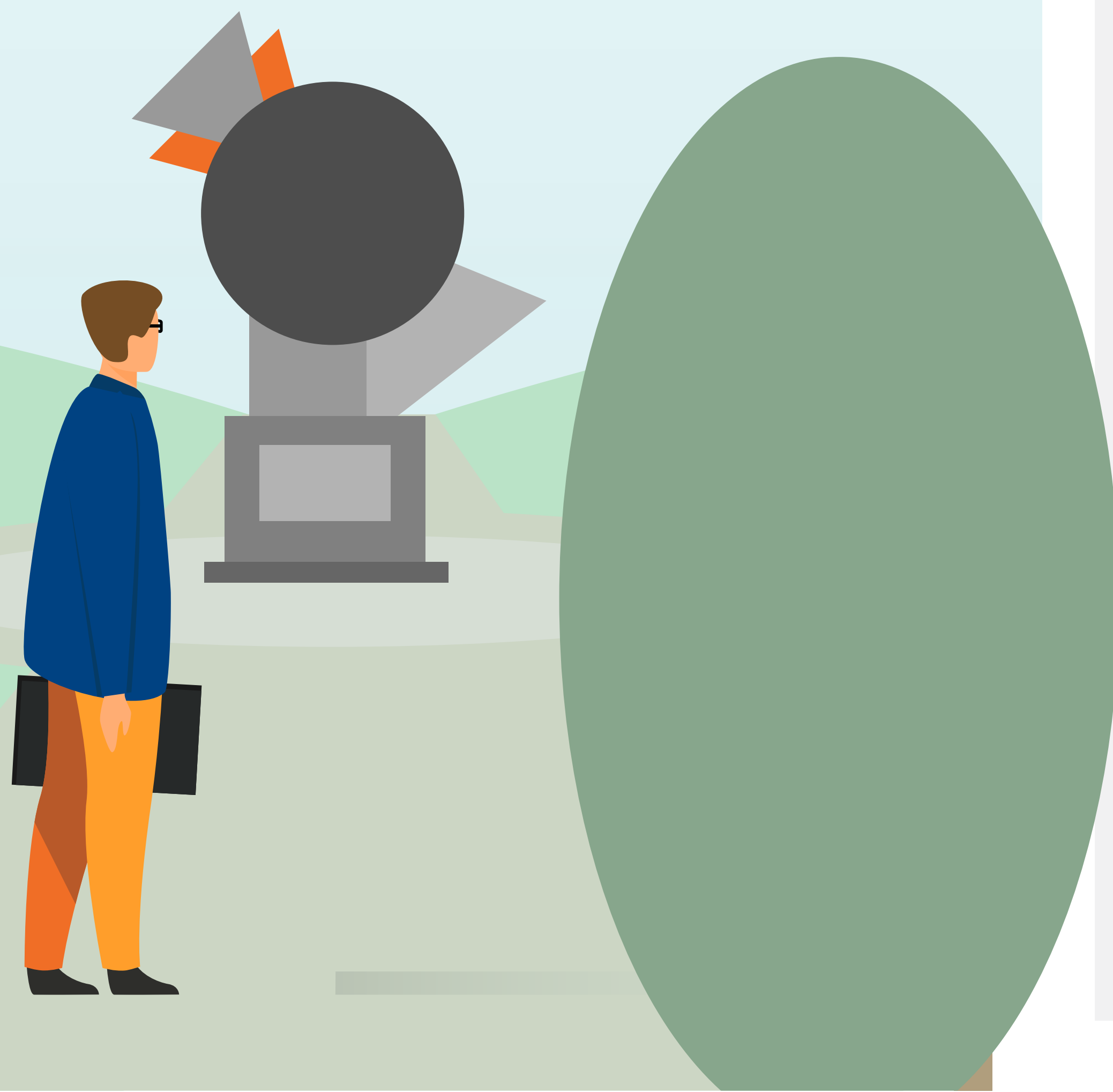
Capítulo 7

Pneumonia Intersticial Não Específica idiopática

Sofia Furtado, Susana Clemente

· **Pneumologistas**

Serviço de Pneumologia do Hospital
da Luz Lisboa/ Hospital Beatriz Ângelo



4. O que se conhece da sua fisiopatologia?

A compreensão da patogénese da iNSIP tem vindo a aumentar nas últimas décadas, com várias hipóteses ainda em debate.

Alguns factores foram identificados como potenciais contribuintes para o desenvolvimento da doença, nomeadamente a lesão epitelial, a desregulação dos mecanismos de reparação, o envolvimento do sistema imunitário e até uma função anormal dos fibroblastos e miofibroblastos.¹⁴

A NSIP celular, a NSIP fibrótica e a UIP poderiam representar um espectro de alterações, desde a inflamação ligeira à fibrose terminal observada na UIP, hipótese esta levantada pela descrição de padrões de NSIP e de UIP em biópsias do mesmo doente⁹; descrições mais recentes, evidenciaram a progressão de NSIP para UIP ao longo do tempo, num pequeno grupo de doentes.^{15,16} Outra hipótese seria a da NSIP como um processo autoimune e inflamatório, podendo aquela ser explicada pela sua presença frequente em doentes com DPI-DTC (doença pulmonar intersticial associada a doença do tecido conjuntivo)⁸ e pela infiltração por linfócitos documentada na histologia.²

A existência de stress oxidativo anormal pode, igualmente, contribuir para a patogénese da NSIP.¹⁴

Capítulo 7

Pneumonia Intersticial Não Específica idiopática

Sofia Furtado, Susana Clemente

· Pneumologistas

Serviço de Pneumologia do Hospital
da Luz Lisboa/ Hospital Beatriz Ângelo

P.1

P.2

P.3

P.4

P.5

P.6

P.7

P.8



BIBLIOGRAFIA

5. Qual é o tratamento da pneumonia intersticial não específica idiopática?

A evidência sobre o melhor tratamento é parca e provém maioritariamente da experiência clínica.

Devem considerar-se medidas gerais, tais como a cessação tabágica, a vacinação, a profilaxia de infeções e o controlo de comorbilidades. Apesar de se tratar de uma entidade idiopática, é frequente identificar-se possíveis *triggers* de progressão de doença (e.g. refluxo gastro-esofágico, exposição ambiental ou a fármacos) que devem ser minimizados.¹⁷

A escolha das opções terapêuticas pode ser feita com base no comportamento clínico da doença, classificado de acordo com a proposta da ATS/ERS, de 2013.⁵

Uma estratégia conservadora pode ser adoptada na doença limitada ou estável, requerendo uma monitorização meticulosa da sua evolução, com vista a intervenção precoce em caso de progressão para obter regressão ou estabilidade¹⁷; na doença ligeira, pode recorrer-se a corticoterapia sistémica em monoterapia; se se tratar de doença mais grave ou progressiva, a terapêutica combina corticosteróides com imunossupressor (azatioprina, micofenolato de mofetil, metotrexato, inibidores da calcineurina, ciclofosfamida, rituximab). A dose ótima e a duração do tratamento são desconhecidas, devendo ser individualizadas, considerando a gravidade da doença e a sua progressão.





Capítulo 7

Pneumonia Intersticial Não Específica idiopática

Sofia Furtado, Susana Clemente

• Pneumologistas

Serviço de Pneumologia do Hospital
da Luz Lisboa/ Hospital Beatriz Ângelo

P.1

P.2

P.3

P.4

P.5

P.6

P.7

P.8

5. Qual é o tratamento da pneumonia intersticial não específica idiopática?

A pirfenidona e o nintedanib são dois antifibróticos recomendados no tratamento da FPI, para os quais tem havido interesse crescente do seu uso no tratamento da NSIP, proveniente de estudos com populações com DPI-DTC. A pirfenidona mostrou, numa população de doentes com DPI-DTC com doença subaguda¹⁸, uma tendência para reduzir a mortalidade. A sua eficácia e segurança pareceram favoráveis, de acordo com um estudo¹⁹ que incluiu doentes com pneumonia intersticial inclassificável progressiva (neste grupo, podem estar incluídos doentes com NSIP). O seu perfil de tolerância foi considerado aceitável em doentes com esclerose sistémica, não tendo sido afectada pelo tratamento concomitante com micofenolato de mofetil²⁰, imunossupressor que pode ser utilizado nos doentes com iNSIP.

O nintedanib revelou-se como um antifibrótico eficaz e com um perfil de segurança favorável em doentes com esclerose sistémica, atrasando o declínio da sua função pulmonar, independentemente do uso do micofenolato de mofetil.²¹ Na doença intersticial fibrótica progressiva — que inclui diversas entidades, nomeadamente a iNSIP —, verificou-se uma redução significativa da taxa de declínio da capacidade vital forçada (FVC) nos doentes sob nintedanib *versus* placebo.²² Atualmente, a European Medicines Agency (EMA) e a Food and Drug Administration (FDA) já recomendam a utilização deste fármaco noutras doenças intersticiais fibróticas crónicas de fenótipo progressivo (que incluem a iNSIP), para além da fibrose pulmonar idiopática.



Capítulo 7

Pneumonia Intersticial Não Específica idiopática

Sofia Furtado, Susana Clemente

• Pneumologistas

Serviço de Pneumologia do Hospital
da Luz Lisboa/ Hospital Beatriz Ângelo

P.1

P.2

P.3

P.4

P.5

P.6

P.7

P.8



BIBLIOGRAFIA

6. E o tratamento não farmacológico?

O tratamento não farmacológico tem um papel fundamental na abordagem da iNSIP, uma vez que se trata de uma doença complexa, responsável por sintomas e perda da função pulmonar, ansiedade, depressão, redução da tolerância ao exercício e da qualidade de vida dos doentes e seus familiares.²³ Uma abordagem holística pode incluir, para além do tratamento farmacológico, a reabilitação respiratória, a oxigenoterapia e os cuidados paliativos.²⁴

A integração dos doentes em grupos de suporte pode ser útil, ajudando-os a relacionar-se com outros doentes que apresentam necessidades semelhantes. Um exemplo destes grupos em Portugal é a Respira, uma associação vocacionada para doentes com diversas doenças respiratórias crónicas.

A educação permite, aos doentes e familiares, aumentar o seu conhecimento sobre a doença e sua história natural. Os programas educacionais podem integrar programas de reabilitação respiratória que demonstraram ser igualmente viáveis e benéficos nestes doentes, à semelhança da DPOC, onde a evidência científica é mais robusta.²⁵ De facto, a evidência atual posiciona a reabilitação respiratória como uma intervenção segura, capaz de melhorar a capacidade de exercício, a dispneia e a qualidade de vida destes doentes.²⁶

O impacto na função respiratória alia-se, muitas vezes, a insuficiência respiratória e a hipoxémia induzida pelo exercício é, frequentemente, profunda. Muito embora não exista evidência de que a oxigenoterapia de longa duração aumente a sobrevivência de doentes com fibrose pulmonar e insuficiência respiratória,²⁷ a prescrição de oxigenoterapia traz benefícios na melhoria da capacidade de exercício que são mais consistentes do que no alívio da dispneia.²⁸

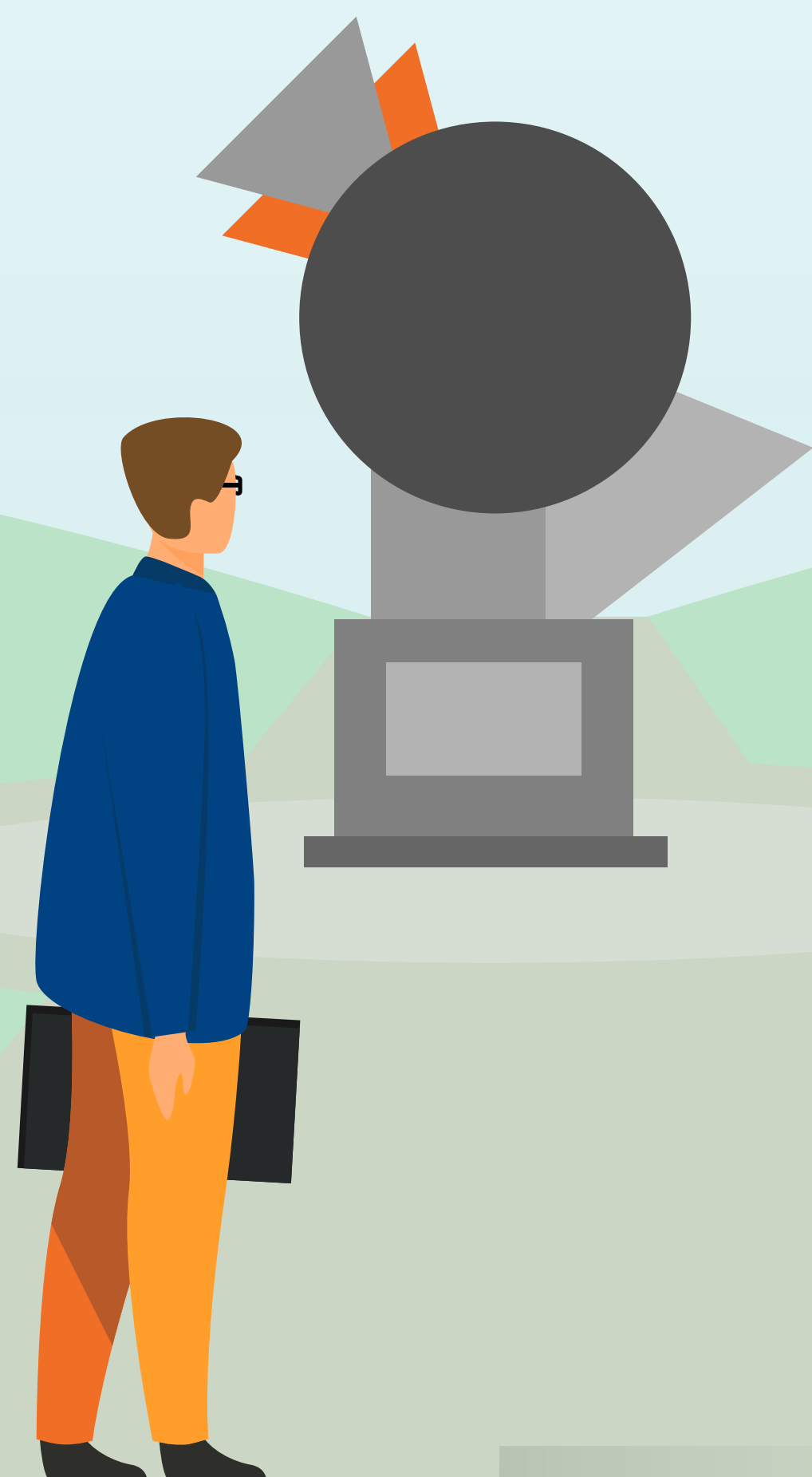
A iNSIP pode ser uma doença incapacitante, sintomática e com perda da qualidade de vida. Os cuidados paliativos são um tratamento abrangente desta faceta da doença e, uma vez que a evolução da doença é imprevisível, devem ser iniciados assim que esta seja diagnosticada.²⁴

Capítulo 7

Pneumonia Intersticial
Não Específica idiopática

Sofia Furtado, Susana Clemente

· Pneumologistas

Serviço de Pneumologia do Hospital
da Luz Lisboa/ Hospital Beatriz Ângelo

P.1

P.2

P.3

P.4

P.5

P.6

P.7

P.8



BIBLIOGRAFIA

7. Como lidar com as exacerbações?

As exacerbações das doenças pulmonares difusas constituem eventos graves na sua história natural e pioram o seu prognóstico. Ocorrem em qualquer fase da história natural da doença, podendo inclusivamente ser a sua forma de apresentação.

Não existe uma definição clara de exacerbação de uma doença intersticial não-FPI, dificultando a avaliação da sua incidência que parece ser menor do que na FPI. Na NSIP, regista-se uma incidência anual de 4,2%.²⁹ Uma vez que estas exacerbações se assemelham às da FPI, pode ser razoável alargar a definição de exacerbação de FPI³⁰ à das restantes doenças pulmonares difusas, tais como a iNSIP, carecendo, no entanto, de uma definição específica nestes casos.³¹ A sua apresentação clínica inclui o agravamento dos sintomas em menos de um mês e deterioração das trocas gasosas, acompanhados pelo aparecimento de *novo* de infiltrados alveolares bilaterais em “vidro despolido”, com ou sem consolidação, na TCAR, e exclusão de tromboembolismo pulmonar, enfarte agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca ou de outro diagnóstico alternativo.

O tratamento das exacerbações apresenta fortes lacunas e, na prática clínica, baseia-se na corticoterapia sistémica em doses elevadas e antibioterapia. Outros fármacos têm sido usados nas exacerbações das doenças intersticiais não FPI, tais como a ciclosporina A, a ciclofosfamida e a trombomodulina intravenosa na NSIP³¹, mas, claramente, esta ainda é uma área que carece de evidência.

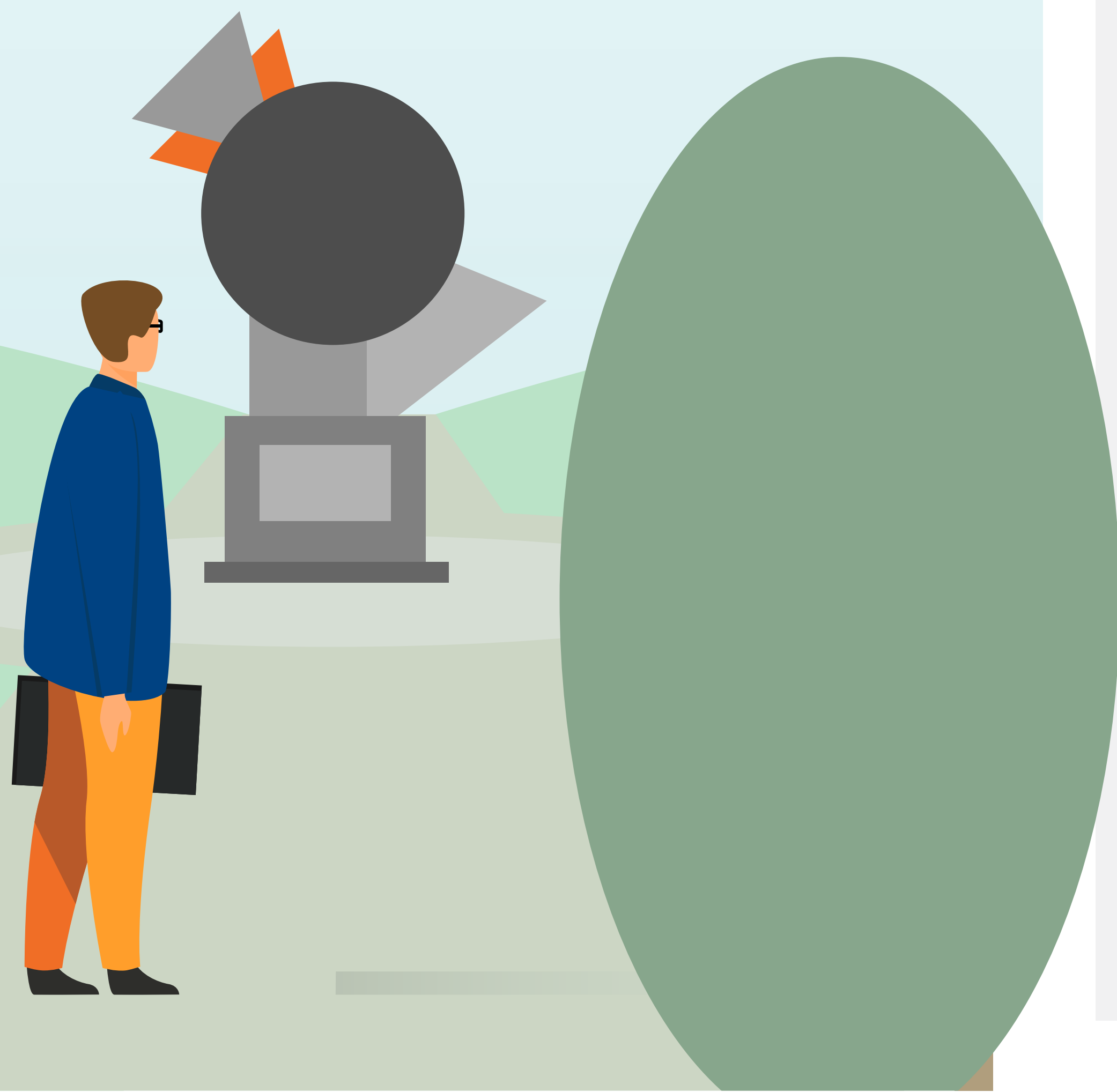
O tratamento de suporte pode incluir a palição de sintomas e a oxigenoterapia. Existem opiniões diversas acerca do tecto para o tratamento de suporte, nomeadamente sobre a ventilação mecânica invasiva, tendendo para a sua não utilização, com base na elevada mortalidade associada ao seu uso na exacerbação da FPI. Contudo, um estudo retrospectivo que avaliou doentes com FPI ventilados invasivamente entre 2006 e 2012, mostrou uma descida na mortalidade de 58,4% em 2006 para 49,3% em 2012.³² Estes dados alertam para a necessidade de uma decisão individualizada e ponderada da ventilação mecânica invasiva, idealmente entre o médico, o doente e a sua família.³¹

Capítulo 7

Pneumonia Intersticial
Não Específica idiopática

Sofia Furtado, Susana Clemente

· Pneumologistas

Serviço de Pneumologia do Hospital
da Luz Lisboa/ Hospital Beatriz Ângelo

P.1

P.2

P.3

P.4

P.5

P.6

P.7

P.8



BIBLIOGRAFIA

8. Qual é o prognóstico da pneumonia intersticial não específica idiopática e como poderá ser feito o seu *follow-up*?

A iNSIP tem uma taxa de sobrevivência de 80% aos 5 anos e de 73% aos 10 anos⁴, podendo utilizar-se o modelo GAP modificado ou ILD-GAP (*Gender, Age, Physiology*) para estimar a sobrevivência.³³

No entanto, a história natural da iNSIP é imprevisível. O seu prognóstico é geralmente melhor do que o da FPI e inclui diversas possibilidades: alguns doentes melhoram, outros estabilizam e outros, ainda, agravam, com ou sem terapêutica.⁵

A extensão da fibrose tem impacto no prognóstico, parecendo haver diferenças na taxa de sobrevivência entre a NSIP celular e NSIP fibrótica, a favor da primeira.^{4,14}

O padrão histológico basal é o melhor preditor de mortalidade das PII, mas os dados fisiológicos também fornecem informação relevante. Nos doentes com NSIP fibrótica e com DL_{CO} (difusão do monóxido de carbono) inferior a 35% do previsto, o seu prognóstico e o da FPI tendem a ser semelhantes.³⁴

Ainda assim, a mudança da função respiratória na evolução da doença parece ser mais importante do que a própria informação histológica.³⁵

A avaliação da capacidade de exercício pode fornecer elementos prognósticos e facilitar decisões terapêuticas. Num estudo prospetivo que incluiu doentes com FPI e NSIP fibrótica, a dessaturação para valores inferiores a 88% na prova de marcha de 6 minutos associou-se a maior mortalidade.³⁶



Capítulo 7

Pneumonia Intersticial Não Específica idiopática

Sofia Furtado, Susana Clemente

• **Pneumologistas**
Serviço de Pneumologia do Hospital
da Luz Lisboa/ Hospital Beatriz Ângelo

P.1

P.2

P.3

P.4

P.5

P.6

P.7

P.8



BIBLIOGRAFIA

8. Qual é o prognóstico da pneumonia intersticial não específica idiopática e como poderá ser feito o seu *follow-up*?

Desta forma, as características de pior prognóstico norteiam a referenciação do doente para transplante pulmonar: presença de NSIP fibrótica (independentemente da função respiratória); FVC inferior a 80% do previsto ou DL_{co} inferior a 40% do previsto; necessidade de oxigenoterapia, mesmo que apenas durante o esforço; resposta desfavorável ao tratamento imunossupressor, apresentando doença progressiva.^{34,37}

Na avaliação da resposta ao tratamento e no *follow-up* dos doentes com iNSIP, apresenta-se uma proposta de monitorização, a adequar individualmente, e que sustenta a sua discussão dinâmica em reunião multidisciplinar (Tabela 3).¹⁴

Tabela 3. Monitorização da iNSIP (adaptado de ¹⁴)

Função respiratória seriada (FVC e DL _{co}) e TCAR	
Comportamento da doença	Monitorização 3-6 meses (confirmar regressão da doença)
Reversível, autolimitada	Monitorização 4-6 semanas (confirmar resposta ao tratamento)
Reversível, com risco de progressão	Monitorização a longo prazo (confirmar melhoria e detetar agravamento)
Estável, com doença residual	Monitorização 3-6 meses (avaliar resposta ao tratamento e evolução da doença)
Progressiva, irreversível, com potencial para estabilização	Monitorização 3 meses (avaliar resposta ao tratamento e evolução da doença)
Progressiva e irreversível, apesar da terapêutica	Monitorização 3 meses (avaliar resposta ao tratamento e evolução da doença)

O acompanhamento destes doentes implica, para além da avaliação da função respiratória (FVC e DL_{co}) e imagiológica (TCAR), a monitorização de sintomas, da capacidade de exercício, de eventuais efeitos secundários da terapêutica e de comorbilidades.



Capítulo 7

Pneumonia Intersticial
Não Específica idiopática

Sofia Furtado, Susana Clemente

• Pneumologistas

Serviço de Pneumologia do Hospital
da Luz Lisboa/ Hospital Beatriz Ângelo

P.1

P.2

P.3

P.4

P.5

P.6

P.7

P.8



BIBLIOGRAFIA

1. Liebow AA, Carrington CB. The interstitial pneumonias. In: Simon M, Potchen EJ, Lemay E, eds. Frontiers in pulmonary radiology. New York: Grune and Stratton, 1969: 102-141.
2. Katzenstein AL, Fiorelli RE. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. Am J Surg Pathol 1994; 16: 136-147.
3. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2002; 165(2): 277-304.
4. Travis WD, Hunninghake G, King TE Jr, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project [published correction appears in Am J Respir Crit Care Med. 2008; 178(2): 211]. Am J Respir Crit Care Med. 2008; 177(12): 1338-1347.
5. An Official American Thoracic Society/ European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2013; 188(6): 733-748.
6. Wells A, Cottin V. Nonspecific interstitial pneumonia: time to be more specific? Curr Opin Pulm Med 2016; 22: 450-455.
7. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. Eur Respir J 2015; 46: 976-987.
8. Romagnoli M, Nannini C, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: an interstitial lung disease associated with autoimmune disorders? European Respiratory Journal 2011; 38: 384-391.
9. Hyldgaard C, Hilberg O, et al. A cohort study of interstitial lung diseases in central Denmark. Respiratory Medicine 2014; 108: 793-799.
10. Flaherty KR, Martinez FJ, Travis W, Lynch JP 3rd. Nonspecific interstitial pneumonia (NSIP). Semin Respir Crit Care Med. 2001; 22(4): 423-434.
11. Guenther, A., Krauss, E., Tello, S. et al. The European IPF registry (eurlPFreg): baseline characteristics and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Res 2018; 19: 141.
12. Duchemann B, Annesi-Maesano I, Jacobe de Naurois C, et al. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. Eur Respir J 2017; 50: 1602419.
13. Flaherty KR, Travis WD, Colby TV, et al. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 1722-1727.
14. Teoh A, Corte T. Nonspecific Interstitial Pneumonia. Semin Respir Crit Care Med 2020; 41: 184-201.
15. Schneider F, Hwang DM, Gibson K, Yousem SA. Nonspecific interstitial pneumonia: a study of 6 patients with progressive disease. Am J Surg Pathol 2012; 36(01): 89-93.
16. Silva CI, Müller NL, Hansell DM, Lee KS, Nicholson AG, Wells AU. Nonspecific interstitial pneumonia and idiopathic pulmonary fibrosis: changes in pattern and distribution of disease over time. Radiology 2008; 247(01): 251-259.
17. Wells AU, Kokosi M, Karagiannis K. Treatment strategies for idiopathic interstitial pneumonias. Curr Opin Pulm Med. 2014; 20(5): 442-448.
18. Li T, Guo L, Chen Z, et al. Pirfenidone in patients with rapidly progressive interstitial lung disease associated with clinically amyopathic dermatomyositis. Sci Rep 2016; 6: 33226.
19. 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; (08): 147-157.
20. Khanna D, Albera C, Fischer A, et al. An open-label, phase II study of the safety and tolerability of pirfenidone in patients with scleroderma-associated interstitial lung disease: the LOTUSS trial. J Rheumatol 2016; 43(09): 1672-1679.
21. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al; SENSICIS Trial Investigators. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. N Engl J Med 2019; 380(26): 2518-2528.
22. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al; INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. Engl J Med 2019; 381(18): 1718-1727.
23. Rochester CL, Fairburn C, Crouch RH. Pulmonary rehabilitation for respiratory disorders other than chronic obstructive pulmonary disease. Clin Chest Med. 2014; 35(2): 369-389.
24. Lindell KO. Nonpharmacological therapies for interstitial lung disease. Curr Pulmonol Rep 2018; 7(04): 126-132.
25. Rochester CL, Fairburn C, Crouch RH. Pulmonary rehabilitation for respiratory disorders other than chronic obstructive pulmonary disease. Clin Chest Med. 2014; 35(2): 369-389.
26. Dowman L, Hill CJ, Holland AE. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. Cochrane Database Syst Rev. 2014; (10): CD006322.
27. Crockett AJ, Cranston JM, Antic N. Domiciliary oxygen for interstitial lung disease. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(3): CD002883.
28. Bell EC, Cox NS, Goh N, et al. Oxygen therapy for interstitial lung disease: a systematic review. Eur Respir Rev. 2017; 26(143): 160080.
29. Park IN, Kim DS, Shim TS, et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia other than idiopathic pulmonary fibrosis. Chest. 2007; 132(1): 214-220.
30. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: an international working group report. Am J Respir Crit Care Med 2016; 194: 265-275.
31. Leuschner G, Behr J. Acute Exacerbation in Interstitial Lung Disease. Front Med (Lausanne). 2017; 4: 176.
32. Rush B, Wiskar K, Berger L, Griesdale D. The use of mechanical ventilation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in the United States: A nationwide retrospective cohort analysis. Respir Med. 2016; 111: 72-76.
33. Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ley B, et al. Predicting survival across chronic interstitial lung disease: the ILD-GAP model. Chest. 2014; 145(4): 723-728.
34. Brown AW, Kaya H, Nathan SD. Lung transplantation in IIP: a review. Respirology 2016; 21(07): 1173-1184.
35. Jegal Y, Kim DS, Shim TS, et al. Physiology is a stronger predictor of survival than pathology in fibrotic interstitial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171(06): 639-644.
36. 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: 1150-7.
37. Cottin V, Nikhil A, Hirani A, et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. European Respiratory Review 2018; 27 (150): 180076.