

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

LER



Capítulo 9 Exposição Ocupacional

EM BREVE



Capítulo 10 Sarcoidose

EM BREVE



Capítulo 8 Pneumonia Intersticial Idiopática Inclassificável

EM BREVE

Capítulo 5 Autoimunes

LER



Capítulo 7 Pneumonia Intersticial Não Específica idiopática

LER



Prefácio



Discussão

Capítulo 7

Pneumonia Intersticial Não Específica idiopática

Sofia Furtado, Susana Clemente

• Pneumologistas

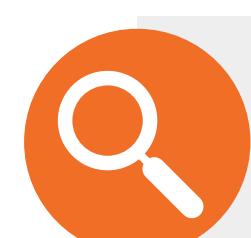
Serviço de Pneumologia do Hospital
da Luz Lisboa/ Hospital Beatriz Ângelo



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



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 (infeção pelo VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana)
- Fibrose pulmonar familiar



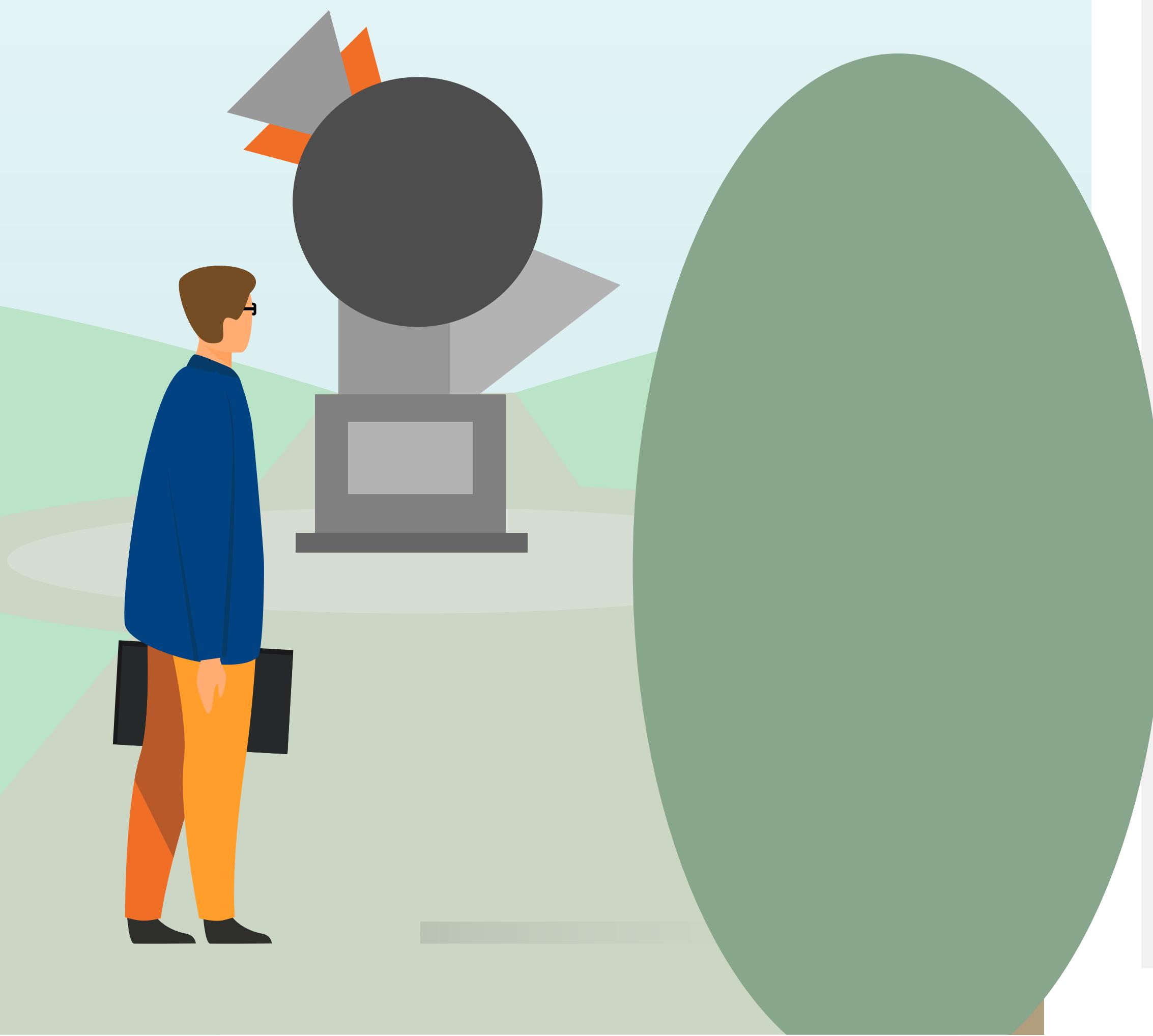
Capítulo 7

Pneumonia Intersticial Não Específica idiopática

Sofia Furtado, Susana Clemente

• Pneumologistas

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



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 de⁵)

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}



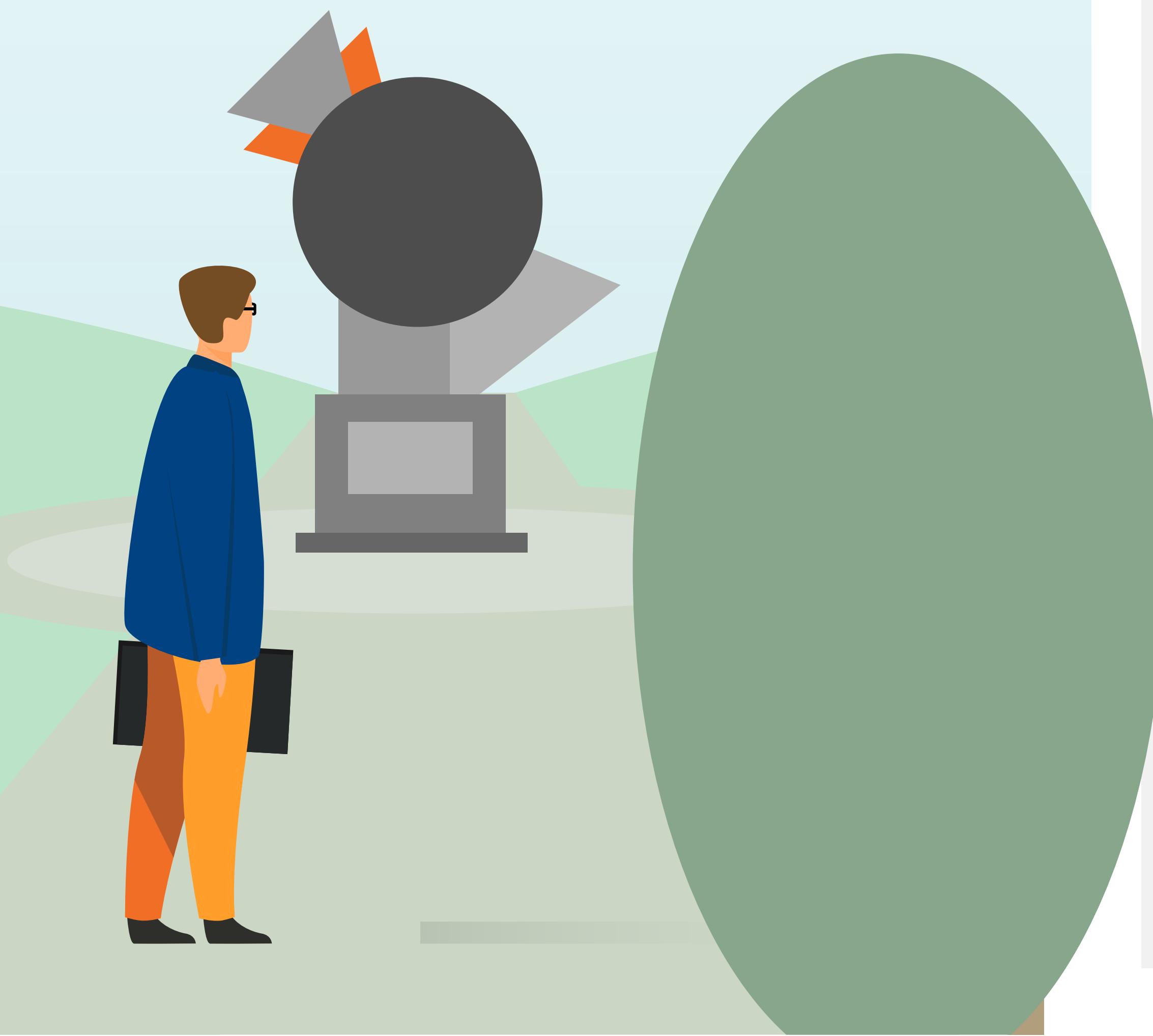
Capítulo 7

Pneumonia Intersticial Não Específica idiopática

Sofia Furtado, Susana Clemente

• Pneumologistas

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



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 computorizada 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 pouparam 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

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

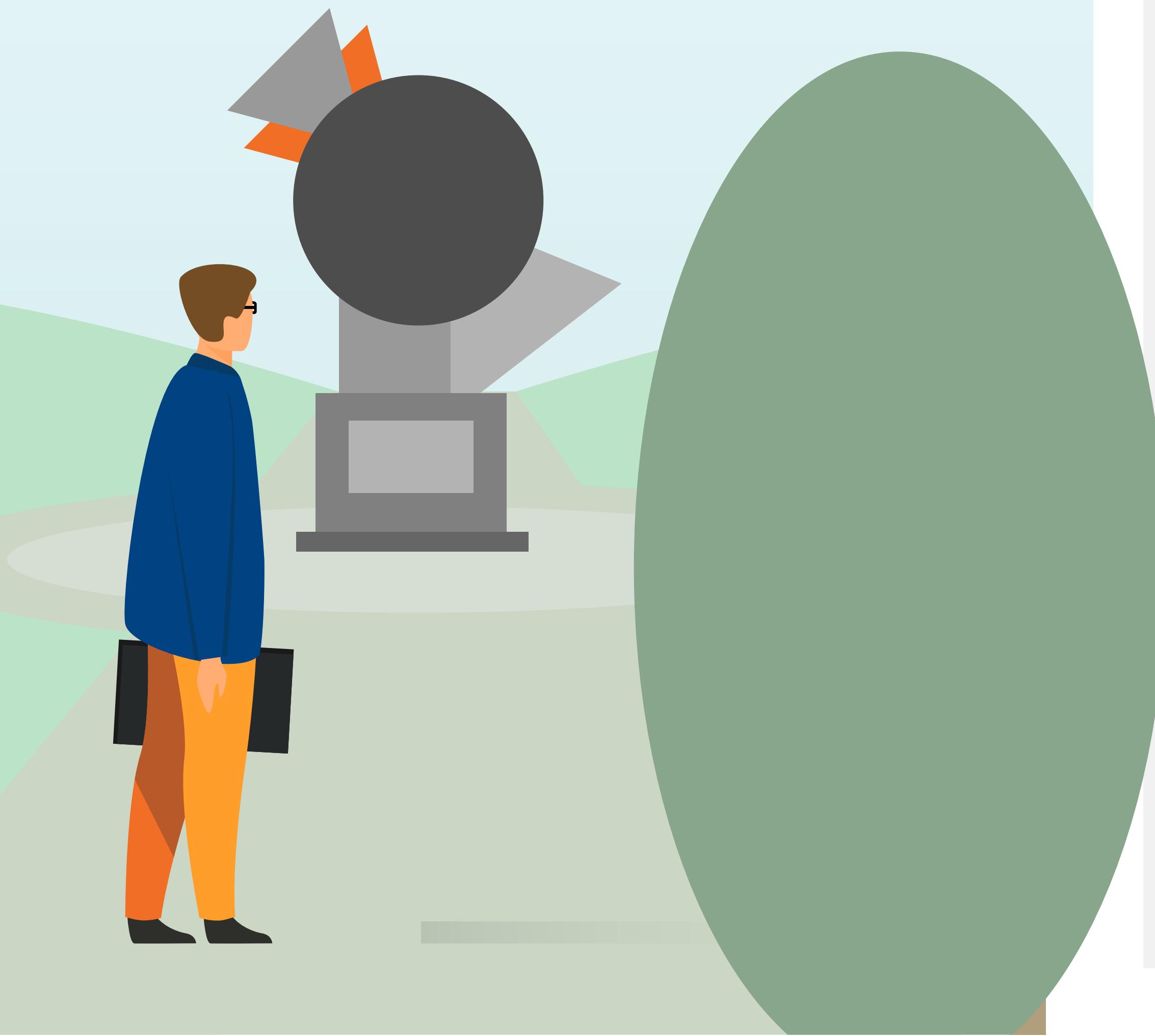
Capítulo 7

Pneumonia Intersticial Não Específica idiopática

Sofia Furtado, Susana Clemente

• Pneumologistas

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



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 infecções 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



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



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 sobrevida 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



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 palação 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

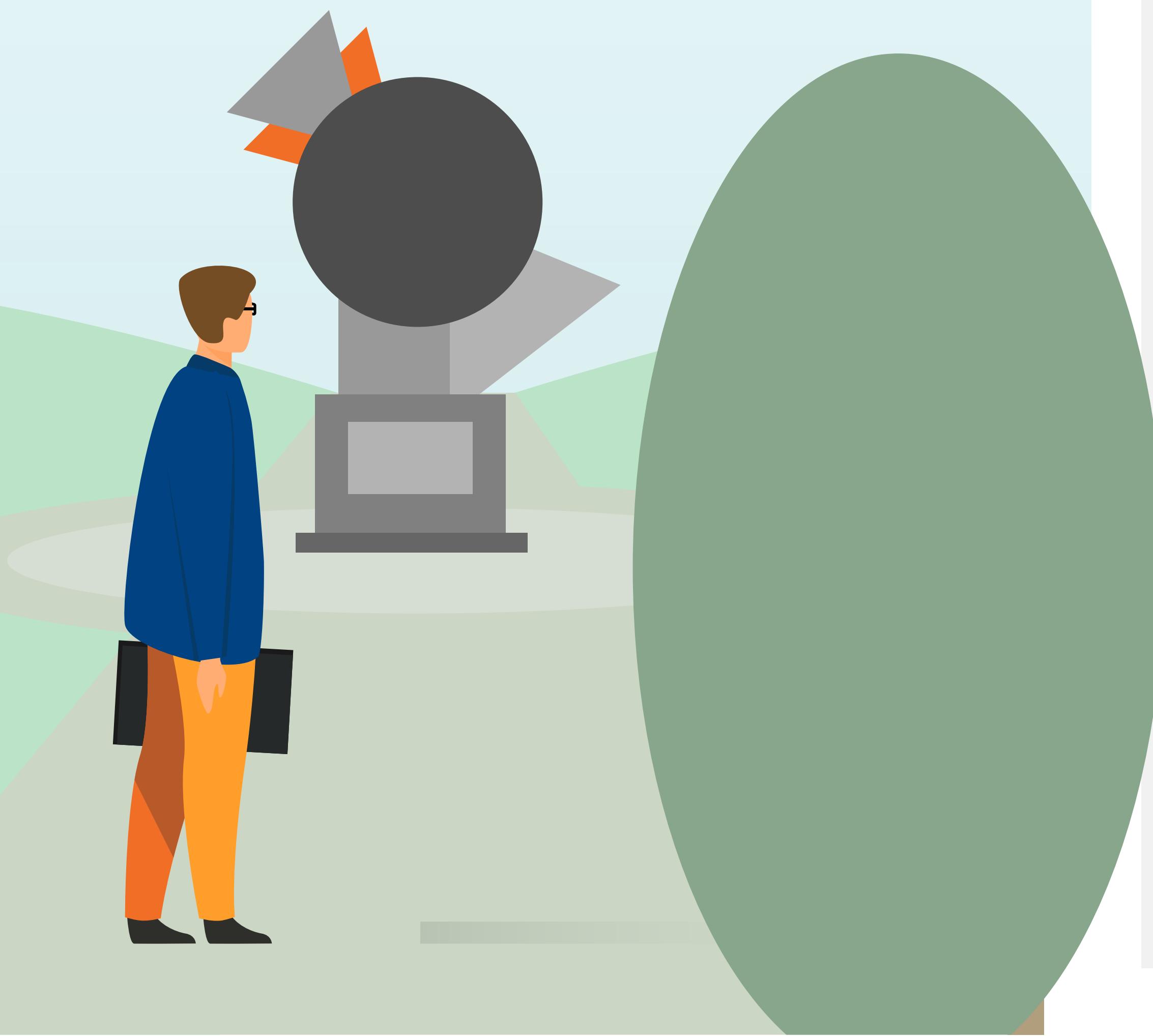
Capítulo 7

Pneumonia Intersticial Não Específica idiopática

Sofia Furtado, Susana Clemente

• Pneumologistas

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



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



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



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, Jacob 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; SENSCIS 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.