



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

**ANA SOFIA MOURÃO BASTOS PEREIRA**

**DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA FIBROSE  
PULMONAR IDIOPÁTICA**

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:**

**PROFESSOR DOUTOR CARLOS ROBALO**

**DRA. SARA FREITAS**

**MARÇO/2014**

## ÍNDICE

<b>1. Resumo</b>	1
<b>2. Introdução</b>	2
<b>3. Materiais e Métodos</b>	4
<b>4. Epidemiologia</b>	5
<b>5. Patogénese e Fatores de Risco</b>	6
<b>6. Classificação</b>	9
<b>7. Diagnóstico</b>	12
<b>7.1. Clínica</b>	12
<b>7.2. Imagiologia</b>	13
<b>7.2.1. Radiografia do tórax</b>	13
<b>7.2.2. TAC de alta resolução</b>	14
<b>7.3. Histologia</b>	18
<b>7.3.1. Biopsia pulmonar cirúrgica por toracotomia</b>	18
<b>7.3.2. Biopsia pulmonar por cirurgia toracoscópica vídeo-assistida</b>	20
<b>7.3.3. Biopsia transbrônquica</b>	21
<b>7.3.4. Avaliação Histológica</b>	22
<b>7.4. Lavagem broncoalveolar</b>	24
<b>7.5. Estudo da função ventilatória</b>	25
<b>7.6. Testes de exercício</b>	26
<b>7.7. Testes serológicos</b>	27
<b>7.8. Biomarcadores</b>	28

7.9. Critérios de diagnóstico	33
7.10. Algoritmo de diagnóstico	37
8. Monitorização do curso clínico dos doentes	38
9. Diagnóstico diferencial da FPI	40
9.1. Doenças do tecido conjuntivo	40
9.2. Pneumonite de hipersensibilidade	40
9.3. Linfangioleiomatose	41
9.4. Pneumonias intersticiais idiopáticas	42
9.4.1. Pneumonia intersticial não específica	43
9.4.2. Pneumonia organizativa criptogénica	45
9.4.3. Pneumonia intersticial aguda	47
9.4.4. Bronquiolite respiratória associada com doença intersticial do pulmão	49
9.4.5. Pneumonia intersticial descamativa	51
9.4.6. Pneumonia intersticial linfocítica	52
9.5. Fibroelastose pleuroparenquimal idiopática	54
9.6. Fibrinose aguda e pneumonia em organização	54
10. Complicações da FPI	55
10.1. Exacerbação aguda da FPI	55
10.2. Hipertensão pulmonar	57
10.3. Enfisema pulmonar	58
10.4. Refluxo gastroesofágico	58
10.5. Síndrome da apneia do sono	58
10.6. Outras complicações	59

<b>11. Tratamento</b>	60
<b>11.1. Farmacológico</b>	60
<b>11.1.1. Tratamentos sem benefício reconhecido</b>	61
<b>A. Agentes anti-inflamatórios e imunomoduladores</b>	61
<b>B. Anticoagulantes</b>	62
<b>C. Antagonistas do recetor da endotelina e vasodilatadores</b>	62
<b>D. Antifibróticos e citocinas/Inibidores da cinase</b>	63
<b>11.1.2. Tratamentos sob investigação</b>	65
<b>A. Antioxidantes/Imunossuppressores/Terapia anti-inflamatória</b>	65
<b>B. Antifibrótico /Antioxidante/ Anti-inflamatório</b>	66
<b>C. Rede de citocinas envolvidas na ativação imune e estrutural de células</b>	69
<b>D. Angiogénese e deposição de colagénio</b>	70
<b>E. Sistema renina angiotensina</b>	71
<b>11.1.3. Outros agentes terapêuticos potenciais</b>	72
<b>11.2. Tratamento não farmacológico</b>	74
<b>11.2.1. Oxigenoterapia no domicílio</b>	74
<b>11.2.2. Ventilação mecânica</b>	74
<b>11.2.3. Reabilitação respiratória</b>	75
<b>11.2.4. Transplante pulmonar</b>	75
<b>11.2.5. Terapia génica e celular</b>	76
<b>11.2.6. Cuidados paliativos</b>	78

<b>11.3. Tratamento das comorbilidades e complicações</b>	79
<b>11.3.1. Exacerbação aguda</b>	79
<b>11.3.2. Enfisema pulmonar</b>	79
<b>11.3.3. Hipertensão pulmonar</b>	80
<b>11.3.4. Cancro pulmonar</b>	80
<b>11.3.5. Refluxo gastroesofágico</b>	80
<b>11.3.6. Tromboembolia venosa</b>	81
<b>11.3.7. Doença arterial coronária</b>	81
<b>11.3.8. Síndrome da apneia do sono</b>	82
<b>11.3.9. Ansiedade e depressão</b>	82
<b>11.3.10. Vacinação</b>	82
<b>12. Prognóstico e evolução</b>	83
<b>13. Caso Clínico</b>	84
<b>14. Conclusão</b>	91
<b>15. Agradecimento</b>	96
<b>16. Abreviaturas</b>	97
<b>17. Referências bibliográficas</b>	100

## 1. RESUMO

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é a pneumonia intersticial idiopática de maior prevalência, cuja incidência é crescente. É uma doença devastadora, crônica, fibrosante, limitada aos pulmões, com escassas opções terapêuticas, com sobrevida média de 2-3 anos, culminando na morte, maioritariamente por insuficiência respiratória.

Este artigo de revisão analisou, interpretou e sintetizou artigos referentes ao diagnóstico e tratamento da fibrose pulmonar idiopática, publicados nos últimos dez anos.

Na última década, esta doença estava incluída num grupo de diferentes doenças intersticiais, porém, atualmente encontra-se muito melhor definida. O consenso de ATS/ERS do ano 2000 foi o primeiro a estabelecer os critérios de diagnóstico e a tecer recomendações para o acompanhamento e tratamento destes doentes. Mais tarde, em 2011, foi publicado um novo consenso que redefiniu os critérios de diagnóstico e tratamento. Assim, para além de uma cuidada anamnese (exclusão de causas conhecidas de doenças intersticiais pulmonares) e exame objetivo, a TAC torácica de alta resolução tem um papel crucial no diagnóstico, através da identificação do padrão UIP (do inglês, *usual interstitial pneumonia*). Contudo, outros exames auxiliares de diagnóstico podem, ser necessários (biópsia cirúrgica, lavagem broncoalveolar, serologias, teste de função respiratória, de exercício, biomarcadores) para excluir outros diagnósticos ou avaliar o prognóstico e evolução da doença. Relativamente ao tratamento, para além do transplante pulmonar e cuidados paliativos, a Pirfenidona é o único fármaco aprovado para a FPI, embora existam inúmeros tratamentos em estudo e, futuramente promissores.

Esta revisão pretende, assim, abordar a classificação das pneumonias intersticiais idiopáticas, diagnóstico da fibrose pulmonar idiopática, seus principais diagnósticos diferenciais, principais alvos terapêuticos e tratamento atual.

## 2. INTRODUÇÃO

A fibrose pulmonar idiopática é uma doença crónica, progressiva, fibrosante, limitada aos pulmões, de causa desconhecida, que não tem cura e que leva à morte, em cerca de 2 a 3 anos, após o diagnóstico, por insuficiência respiratória. Embora rara, é a pneumonia intersticial idiopática mais importante epidemiologicamente, cuja prevalência tem vindo a aumentar.

A avaliação do doente com doença pulmonar intersticial (DPI) deve incluir uma história clínica cuidada (é essencial excluir outras causas conhecidas de DPI, como a exposição ambiental, drogas, doenças do tecido conjuntivo), seguida do exame físico (fervores crepitantes basais bilaterais), imagiologia torácica e testes da função pulmonar.

A TAC torácica de alta resolução apresenta um papel crucial no diagnóstico e prognóstico da FPI e quando há dúvidas na identificação do padrão de pneumonia intersticial usual, a biópsia pulmonar cirúrgica assume também um lugar de destaque, permitindo um diagnóstico multimodal mais conclusivo. Outros exames auxiliares de diagnóstico podem ser úteis para o diagnóstico diferencial, tais como a lavagem broncoalveolar, testes serológicos ou então para avaliar a evolução da doença e prognóstico, como os testes de função respiratória, testes de exercício e biomarcadores.

Até à presente data nenhum agente anti-inflamatório ou imunomodulador mostrou ter benefício nos doentes com fibrose pulmonar idiopática, porém os corticosteroides podem ser úteis em doentes com exacerbação aguda. Os anticoagulantes também não estão recomendados a menos que haja doença tromboembólica documentada ou exacerbação aguda. Nenhum antagonista do recetor da endotelina ou vasodilatadores mostrou utilidade nesta doença com exceção da presença concomitante de hipertensão pulmonar moderada a severa. Assim, o único tratamento que mostrou alguma evidência foi a Pirfenidona que é o único fármaco aprovado, com propriedades antipiréticas, analgésicas, anti-inflamatórias, anti-

fibróticas e antioxidante que parece ter impacto na sobrevida. Existe, contudo um grande número de novos fármacos que estão sob investigação, mas que até à data não apresentam qualquer evidência de impacto benéfico na doença. Salienta-se ainda a importância do tratamento das comorbilidades, a introdução da oxigenoterapia em doentes com hipoxemia no exercício ou repouso, a reabilitação pulmonar, útil no alívio dos sintomas e melhoria da qualidade de vida. Contudo, o transplante pulmonar é a única terapia disponível para os doentes em estágio final, que exige uma cuidada seleção dos doentes. Os cuidados paliativos focam-se, essencialmente, no tratamento da dor, dispneia e tosse.

### 3. MATERIAIS E MÉTODOS

Esta revisão de artigos baseou-se na análise, interpretação e síntese de vários artigos científicos publicados, maioritariamente nos últimos dez anos e, referentes à classificação das doenças intersticiais do pulmão, apresentação clínica da fibrose pulmonar idiopática, exames complementares de diagnóstico, diagnóstico diferencial da FPI, tratamento não farmacológico e farmacológico, com o objetivo de abordar as principais e mais recentes evidências existentes, sobre os temas supracitados. Os artigos foram selecionados a partir da PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), utilizando os seguintes termos: *idiopathic pulmonar fibrosis/ classification/ differential diagnosis/ diagnosis/ management/ treatment*.

Procedeu-se ainda à ilustração, da revisão, com um caso clínico de um doente com fibrose pulmonar idiopática, seguido na especialidade de Pneumologia no Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, que pretende exemplificar como é realizado o diagnóstico, acompanhamento e tratamento destes doentes.

#### 4. EPIDEMIOLOGIA

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma doença devastadora, crónica, progressiva, de etiologia desconhecida, limitada aos pulmões e marcada pela fibrose intersticial pulmonar, com padrão radiológico e/ou histológico de pneumonia intersticial usual (UIP), com mau prognóstico, pior do que alguns cancros. [1–6]

A prevalência estimada é de cerca de 14-43 por 100.000 habitantes nos Estados Unidos, a prevalência na União Europeia, em 2012, foi de cerca de 26 por 100.000 e estima-se que aproximadamente 40.000 novos casos de FPI possam vir a ser diagnosticados, por ano.[1,3,5–7] Nos idosos com mais de 75 anos a prevalência pode exceder os 175 por 100.000. [8] Embora rara, é uma doença importante, pois é a que tem maior impacto epidemiológico e pior prognóstico de entre todas as pneumonias intersticiais idiopáticas (PII). [2]

A história natural é inevitavelmente de deterioração gradual e progressiva, com tempo médio de sobrevivência, a partir do momento do diagnóstico, de cerca de 2 a 3 anos [1,7,9] e sobrevida média aos 5 anos de apenas 20-30%. A sua incidência, prevalência e mortalidade parecem ter vindo a aumentar e é maior no sexo masculino, fumadores, idosos, com idade média de diagnóstico de 66 anos, sendo incomum antes dos 50 anos de idade. [3,6,10,11] Este aumento na prevalência pode dever-se à otimização dos métodos de diagnóstico e aumento da expectativa de vida. [12]

A maior causa de morte, nestes doentes, é insuficiência respiratória, embora haja evidência de aumento da incidência de outras patologias, tais como o cancro pulmonar e doenças cardiovasculares (angina, síndromes coronárias agudas e trombose venosa profunda). [10]

## 5. PATOGÉNESE E FATORES DE RISCO

A etiologia da fibrose pulmonar idiopática não é conhecida embora se pense que resulte do efeito de vários fatores em indivíduos geneticamente predispostos. Nos anos 70 e 80, pensava-se que era a inflamação persistente que conduzia à fibrose; porém, a ineficácia dos agentes anti-inflamatórios provou o contrário. Assim, na última década surgiu um novo modelo patogénico centrado na lesão epitelial e perda da integridade da membrana basal alvéolo-capilar, com colapso das estruturas alveolares. Há ainda a produção de matriz extracelular, de citocinas pró-inflamatórias, com proliferação e acumulação de fibroblastos. Assim, as células epiteliais alveolares e os miofibroblastos são as principais células envolvidas na patogénese da FPI. [13] A lesão epitelial sobrepõe-se a uma proliferação miofibroblástica para formar os focos fibroblásticos, característica anátomo-patológica da FPI, e que conduziu ao conceito emergente de que a FPI é uma doença resultante duma desregulação da transição epitélio-mesenquimatoso (EMT). A FPI é desencadeada por um estímulo lesivo alveolar ainda desconhecido que conduz a uma ativação do TGF- $\beta$  e à disrupção da membrana basal alveolar. Na presença de vias lesionais persistentes ou de mecanismos de reparação alterados, o TGF- $\beta$  ativado pode levar a apoptose alveolar e à transformação da EMT, fibroblastos e fibrócitos em miofibroblastos resistentes à apoptose. A consequente deposição excessiva de matriz extracelular (colagénio, fibronectina) resulta num processo fibrosante crónico que conduz à FPI. [6,10] A importância da melhor compreensão dos processos que levam à fibrose é sublinhada pelo advento de novos agentes terapêuticos que visam impedir a via fibrótica. [14]

Há evidências crescentes de que a suscetibilidade genética, senescência celular, *stress* oxidativo e *stress* do retículo endoplasmático, fatores epigenéticos associados com micro-RNA's são fatores críticos na lesão contínua que conduz à FPI. As alterações genéticas com maior relevância clínica são as mutações dos genes responsáveis em manter o comprimento

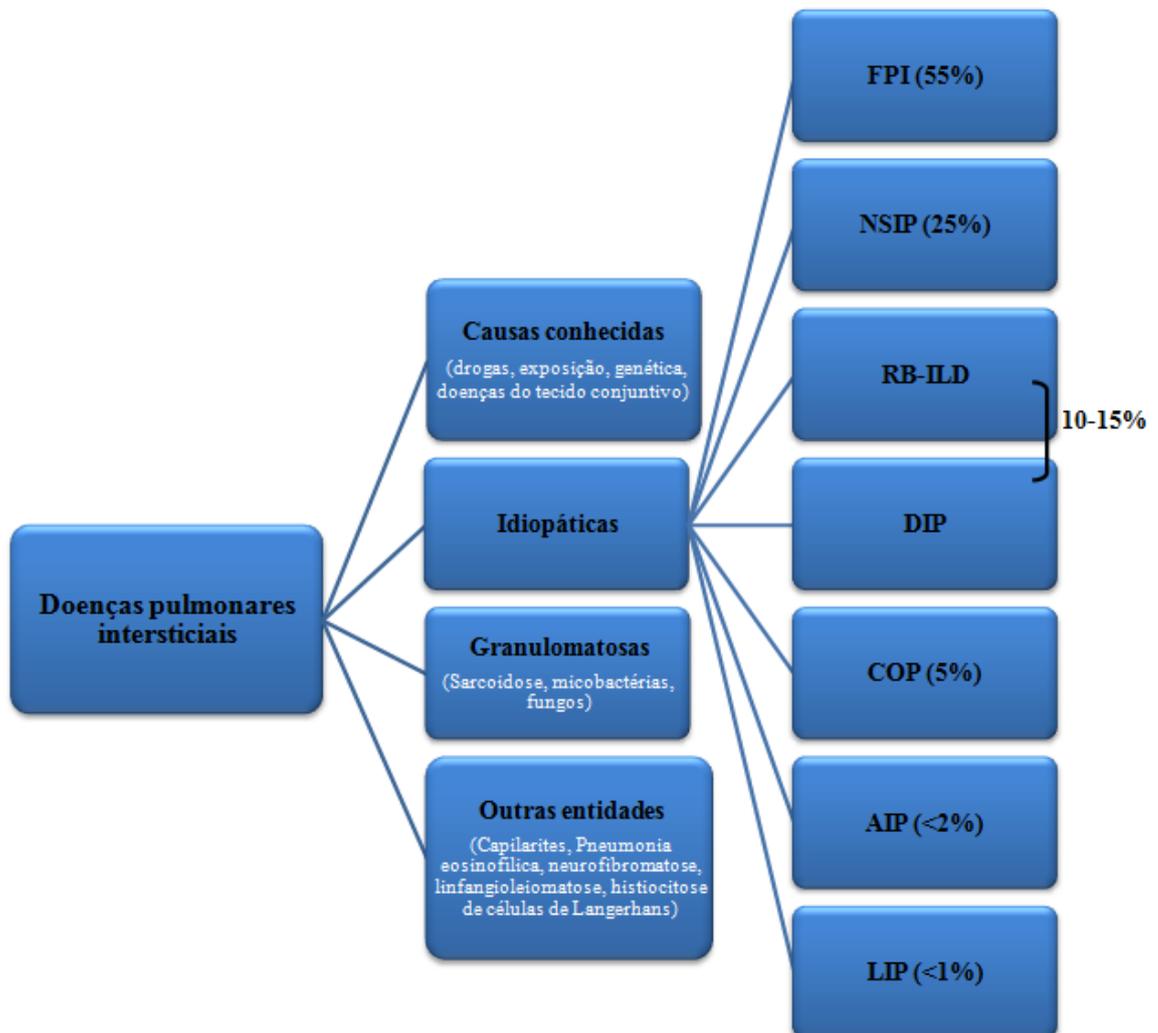
dos telômeros (TERT, TERC), mais comuns na forma familiar; mutações na proteína C do surfactante, e na região promotora da mucina 5B (MUC5B).[15] O tabagismo (>20 UMA) e determinadas exposições ambientais e ocupacionais podem ser considerados fatores de risco. Pensa-se também que o refluxo gastroesofágico pode predispor à progressão da FPI. Até ao momento, não há evidência para considerar as infecções víricas (VHC, vírus de herpes, adenovírus, EBV, CMV) como fatores etiológicos da FPI. [12]

A FPI familiar é uma doença autossômica dominante com penetrância variável, que representa menos de 5% dos doentes com FPI. [6] Mutações heterozigóticas em SFTPC, SFTPA2, TERT e TERC são responsáveis por cerca de 20% de todos os casos familiares. A FPI esporádica é frequentemente associada ao encurtamento dos telômeros e a maioria das formas familiares de FIP (80%) têm evidência de transmissão vertical, sugerindo transmissão autossômica dominante, mas a maioria dos genes responsáveis não foram, ainda, identificados. [16] A clínica e histologia são iguais à forma não familiar, embora possa expressar-se mais precocemente. Esta parece ter maior incidência na Finlândia e foram apenas identificadas algumas mutações genéticas. Alguns estudos identificaram mutações no gene da SP-C e no gene da telomerase, com diminuição deste nos leucócitos periféricos, células epiteliais alveolares tipo II (AEC) e células progenitoras mesenquimatosas residentes no pulmão. As lesões repetidas das AEC levam à perda da regeneração epitelial e homeostasia celular. Há aumento das células mesenquimatosas, ativação e diferenciação dos fibroblastos em miofibroblastos, sem haver remodelação da arquitetura alveolar. Por outro lado, a resposta do retículo endoplasmático ao *stress*, nas células alveolares tipo II, leva à apoptose e reparação aberrante com fibrose. É possível ainda haver influências genéticas e reações de autoimunidade. [7,10] Apesar dos progressos quanto ao conhecimento da patogénese, muitos aspetos necessitam de ser esclarecidos, nomeadamente os mecanismos biomoleculares ativos na fase mais precoce da doença, de forma a permitir um melhor conhecimento da história

natural da doença e a aplicação de protocolos de tratamento. [2] Até ao momento, não parece haver qualquer tratamento farmacológico curativo, embora recentemente se tenham introduzido fármacos que demonstraram limitar o declínio da função pulmonar. [3,17]

## 6. CLASSIFICAÇÃO

A FPI pertence a um grupo de doenças heterogêneas que causam inflamação ou fibrose no parênquima pulmonar. Como o tratamento e o prognóstico dependem do subtipo, o seu diagnóstico e classificação são importantíssimos. De uma forma geral, as doenças pulmonares intersticiais (DPI) podem ser divididas em vários tipos: causas conhecidas, granulomatosas, idiopáticas e outras (Figura 1). [5]



**Figura 1. Classificação de DPI de 2002.** NSIP (pneumonia intersticial não específica); RB-ILD (bronquiolite respiratória associada a doença pulmonar intersticial); DIP (Pneumonia intersticial descamativa); COP (pneumonia organizada criptogénica); AIP (pneumonia intersticial aguda) LIP (pneumonia intersticial linfoide). [8]

Recentemente foram descobertas novos subtipos de DPI, nomeadamente a Fibroelastose pleuroparenquimal idiopática (PPFE), Pneumonia organizada e fibrinose aguda (AFOP), DPI por doença indiferenciada do tecido conjuntivo (UCTD), Fibrose intersticial relacionada com o tabaco (SRIF), DPI inclassificada e subclínica. [18]

O principal objetivo da classificação da DPI é ajudar os clínicos na abordagem destes doentes. Esta, pode ser realizada com base na etiologia (tabaco, drogas, hipersensibilidade), comportamento da doença (progressão e resposta ao tratamento) e futuramente no mecanismo (biomarcadores). A classificação etiológica é importante para a remoção do estímulo, porém não orienta as doenças de causa idiopática e não estabelece semelhanças entre doenças com diferentes etiologias. Quanto à classificação com base no comportamento da doença, por vezes é melhor para os clínicos tratarem de acordo com a evolução e resposta esperada. Porém esta classificação é simplista, ignora a etiologia que pode ser importante para o tratamento e prognóstico. Por fim, a classificação de acordo com o mecanismo molecular, anomalias genéticas e interações ambientais permite um prognóstico mais preciso, melhor orientação para o alvo terapêutico e previsão da resposta esperada ao tratamento.[18]

As pneumonias intersticiais idiopáticas (PII) são um grupo de doenças heterogêneas que estão incluídas no grande grupo de DPI. A recente classificação das doenças pulmonares intersticiais idiopáticas ATS/ERS de 2013 define três grupos de entidades nosológicas que classifica como pneumonias intersticiais idiopáticas *major*, raras e inclassificáveis (Tabela 1). As PII *major* incluem as seguintes entidades clínico-patológicas: Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI); Pneumonia Intersticial Não Específica (NSIP); Doença Intersticial Pulmonar Associada a Bronquiolite Respiratória (RB-ILD), Pneumonia Intersticial Descamativa (DIP), Pneumonia Organizativa Criptogénica (COP) e Pneumonia Intersticial Aguda (AIP). Dentro destas, podem ainda ser categorizadas como doenças pulmonares fibrosantes (FPI e NSIP), doenças

relacionadas com o tabaco (RB-ILD e DIP) e doenças agudas ou subagudas (COP e AIP). As PII raras referem-se à recentemente descrita fibroelastose pleuropulmonar e ainda à pneumonia intersticial linfoide, agora reconhecidamente rara na sua forma idiopática. O grupo das PII inclassificáveis é indiferenciado e genericamente refere-se a qualquer caso que não cumpra os critérios das anteriormente designadas. [16] A FPI é o tipo mais comum de PII, representando 55% destas. [3,4]

<b>Pneumonias Intersticiais Idiopáticas</b>	
<b>Major</b>	
✓	Fibrose Pulmonar Idiopática
✓	Pneumonia Intersticial Não Específica
✓	Doença Intersticial Pulmonar Associada a Bronquiolite Respiratória
✓	Pneumonia Intersticial Descamativa
✓	Pneumonia Organizativa Criptogénica
✓	Pneumonia Intersticial Aguda
<b>Rara</b>	
✓	Fibroelastose Pleuropulmonar Idiopática
✓	Pneumonia Intersticial Linfoide Idiopática
<b>Inclassificável</b>	

Tabela 1. Classificação das Pneumonias Intersticiais Idiopáticas. [16]

## **7. DIAGNÓSTICO:**

### **7.1. CLÍNICA**

A avaliação do doente com FPI deve incluir uma história clínica cuidada, seguida do exame físico, imagiologia torácica e testes da função pulmonar. [8] A idade de início dos sintomas ocorre, na maioria dos casos, em doentes entre a 5<sup>a</sup> e 7<sup>a</sup> décadas de vida e do sexo masculino. Deve-se explorar a natureza, progressão dos principais sintomas, que estão normalmente presentes, há mais de 6 meses, podendo contudo ter uma apresentação aguda. Os sintomas mais frequentes são a dispneia de esforço progressiva e a tosse seca não produtiva, muitas vezes refratária aos antitússicos. Os sintomas constitucionais, como a perda de peso, febre, mialgias, artralgias são pouco comuns e, quando presentes, sugerem outras patologias. [13] Outros parâmetros como a presença de comorbilidades, dando especial atenção a doenças respiratórias prévias, doenças do tecido conjuntivo ou infeção por VIH, exposição ambiental e ocupacional, hábitos tabágicos e medicamentosos, e história familiar de doenças pulmonares devem igualmente figurar na anamnese clínica.[8]

Os dedos em baquete de tambor estão presentes em cerca de 25-50% dos doentes e é comum haver crepitações finas predominantemente nas bases pulmonares que evoluem e atingem todos os campos pulmonares. [8,13,14] Apesar das crepitações serem inespecíficas e estarem presentes numa grande variedade de doenças, são úteis no diagnóstico. Um estudo [17] sublinha a importância, para um diagnóstico precoce, da identificação na auscultação pulmonar de crepitações finas bilaterais, predominantemente inspiratórias, persistentes por várias semanas, em indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos. Tais achados clínicos deverão levantar a suspeição de FPI e levar à consideração da realização duma radiografia do tórax ou TAC-AR. Sinais de insuficiência cardíaca e edema periférico podem estar presentes em estádios mais avançados da doença.

## 7.2.IMAGIOLOGIA

### 7.2.1. RADIOGRAFIA DO TÓRAX

Na radiografia torácica, a FPI caracteriza-se por opacidades reticulares, mais marcadas na base e frequentemente associada a padrão em “favo de mel” e perda de volume do lobo inferior (Figura 2). Porém em doentes com enfisema associado, o volume pode ser normal ou até mesmo aumentado. Ocasionalmente a radiografia pode ser normal. [8]



**Figura 2. Radiografia do tórax de doente com FPI;** Opacidade reticular típica, mais marcada nas bases com padrão em "favo de mel " [8]

### 7.2.2. TAC DE ALTA RESOLUÇÃO

A TAC-AR, quer seja por aquisição sequencial ou volumétrica, é de indiscutível importância para o diagnóstico de FPI. [12] Esta, separa os doentes com UIP daqueles que têm outras alterações menos específicas associadas a outras PII. [4,8] Quando a clínica é típica e a TAC-AR característica de UIP, pode fazer-se um diagnóstico com confiança em mais de 50% dos casos, sem necessidade de recorrer a biópsia pulmonar. [1,3,4,19] Se o padrão em “favo de mel” estiver ausente, o diagnóstico de FPI só pode ser “possível” e não há classificação definitiva para estes doentes, mesmo que tenham todos os outros critérios de diagnóstico presentes. Esta não é uma situação incomum, principalmente em doentes com mais de 60 anos. [3]

Apenas um terço dos doentes tem um diagnóstico “definitivo” e cerca de um terço tem um diagnóstico alternativo, como NSIP ou fibrose inclassificável. [1,10] Há uma grande prevalência histopatológica de UIP em doentes com padrão de NSIP, [1] embora a TAC-AR faça a distinção entre UIP e NSIP em cerca de 70% dos casos. [20]

A TAC-AR tem valor prognóstico, pelo que os doentes com um padrão típico de FPI têm pior prognóstico.[1] As características e quantificação de fibrose são úteis na estratificação do risco de mortalidade nos doentes com UIP/FPI, uma vez que a extensão de fibrose é um preditor independente de mortalidade e se associa a diminuição da função pulmonar. Assim, a TAC-AR e o estudo da função ventilatória podem, conjuntamente, monitorizar a evolução da doença, o prognóstico e a resposta à terapêutica [1]

O padrão de UIP é caracterizado por alterações periféricas, subpleurais, predominantemente bilaterais nas bases, opacidades reticulares, escassa atenuação em vidro despolido (menos extensa que as opacidades reticulares), padrão em “favo de mel” (predomínio subpleural), que conduz à distorção do parênquima pulmonar com

bronquiectasias de tração e ausência de achados inconsistentes com UIP (Tabela 1). [1,3–6,8,12,19] Na fibrose mais avançada, pode haver perda do volume pulmonar. As imagens em “favo de mel” são altamente sugestivas mas, por vezes, o seu diagnóstico é dificultado pela presença de enfisema. [1] Na TAC-AR o padrão em “favo de mel” caracteriza-se por espaços aéreos quísticos agrupados, com diâmetro típico, compreendido entre 3-10 mm, podendo atingir os 2,5 cm. Usualmente são subpleurais e de paredes bem delimitadas. [6] O padrão em “favo de mel” na TAC-AR tem um valor preditivo para o padrão de UIP de 90-100%. [4,6,7,12] Pode ainda verificar-se o surgimento de nódulos linfáticos no mediastino, normalmente de dimensões inferiores a 1,5 cm. O diagnóstico é dependente do observador e, por vezes, não é fácil a distinção entre padrão em “favo de mel”/bronquiectasias de tração/enfisema combinado com fibrose, requerendo especialistas experientes, os quais têm uma precisão diagnóstica entre 80-90%. [4,5] É importante identificar os casos em que há enfisema associado, uma vez que estes doentes têm maior risco de desenvolver hipertensão pulmonar e pior prognóstico global. [19]

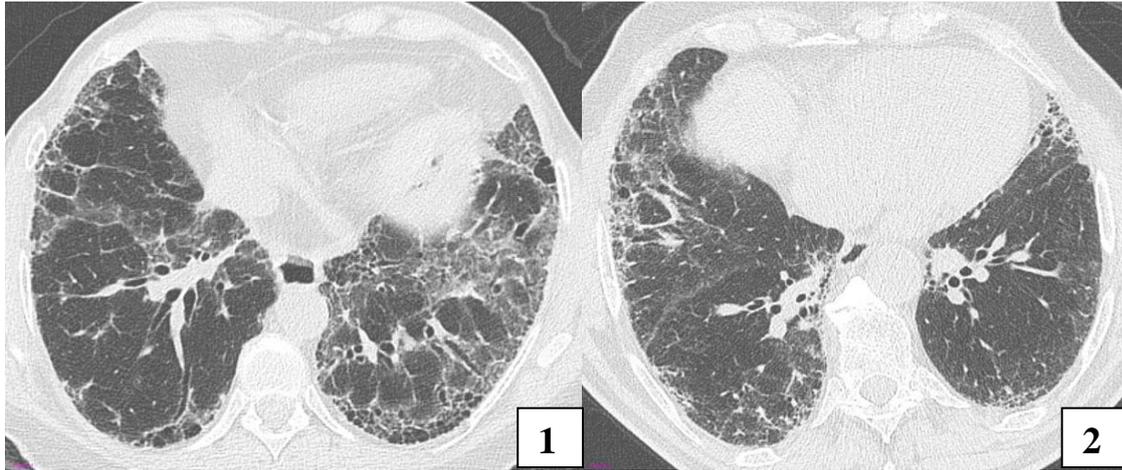
Alterações compatíveis com um diagnóstico definitivo de UIP podem ser assimétricas em mais de 25% dos casos, sendo que o pulmão direito é o mais frequentemente envolvido. [19]

Os achados inconsistentes com UIP são o predomínio de alterações no lobo superior/médio ou peribroncovascular; grande extensão de alterações em vidro despolido (sobrepondo-se às opacidades reticulares); derrame ou espessamento pleural; micronódulos profusos; múltiplos quistos dispersos afastados das zonas em “favo de mel”; atenuação difusa em mosaico/encarceramento aéreo; consolidação de segmento broncopulmonar. [3,5,6,8]

Assim, de acordo com a TAC de alta resolução do tórax, pode dividir-se o padrão UIP em definitivo, possível ou inconsistente com UIP (Tabela 2 e Figura 3).

<b>Padrão UIP (todas as 4 características)</b>	<b>Padrão UIP possível (todas as 3 características)</b>	<b>Inconsistente com o padrão UIP (qualquer uma das 7 características)</b>
Predomínio basal e subpleural	Predomínio basal e subpleural	Predomínio no campo pulmonar superior ou médio
Padrão reticular	Padrão reticular	Predomínio broncovascular
“Favo de mel” com ou sem bronquiectasias de tração	Ausência de características inconsistentes com o padrão de UIP	Padrão em vidro fosco mais predominante do que o reticular
Ausência de características inconsistentes com o padrão de UIP		Micronódulos profusos (bilateral, predominantemente nos lobos superiores)
		Quistos discretos (múltiplos, discretos, longe das áreas em “favo de mel”)
		Atenuação em mosaico difuso (bilateral e três ou mais lobos)
		Consolidação em segmentos broncopulmonares/lobos

**Tabela 2. Critérios ATS/ERS/JRS/ALAT de 2011 para UIP na TAC torácica de alta resolução**



**Figura 3. Padrão UIP definitivo (1).** TAC de alta resolução que mostra padrão em "favo de mel" de predomínio basal subpleural (mais evidente no pulmão esquerdo), com bronquiectasias de tração e opacidades reticulares e em vidro fosco. **Padrão UIP possível (2).** Opacidades reticulares periféricas, heterogêneas, mais nos lobos inferiores, sem padrão em "favo de mel" evidente. [19]

A TAC-AR tem ainda grande utilidade no diagnóstico diferencial com outras doenças intersticiais do pulmão (Tabela 3). [8,19]

Alterações atípicas	Diagnóstico provável
Nódulos centrolobulares Aprisionamento de ar Bases relativamente poupadas	<b>Pneumonite de Hipersensibilidade</b>
Efusão pleural; Espessamento pleural; Dilatação esofágica	<b>Doenças do tecido conjuntivo</b>
Placas pleurais	<b>Asbestose</b>
Nódulos múltiplos septais, broncovasculares em adição ao padrão reticular	<b>Sarcoidose fibrosante</b>

**Tabela 3. Alterações na TAC que sugerem diagnósticos alternativos.** [19]

O uso regular da TAC-AR no *follow-up* dos doentes estáveis permanece controverso e deve ser usada quando há declínio na função pulmonar, por possível exacerbação aguda, ou então quando não há um padrão “definitivo” de FPI e não se pode realizar biópsia pulmonar. [19]

### **7.3. HISTOLOGIA**

#### **7.3.1. BIÓPSIA PULMONAR CIRÚRGICA (BPC) POR TORACOTOMIA**

Nos doentes com padrão “UIP possível” ou “inconsistente com UIP” deve considerar-se a hipótese de realizar biópsia pulmonar, o que acontece em cerca de 1/3 dos casos. [4,5,10,19,20]

As principais vantagens da biópsia por toracotomia são o facto de possibilitar um diagnóstico firme que permite uma decisão terapêutica informada (já que a maioria dos tratamentos tem riscos) e detetar processos fibróticos relacionados com exposições específicas, que têm impacto na saúde pública. [8]

Deve-se biopsar mais do que um lobo, evitando o lobo médio e língua. [12] A biópsia pulmonar ajuda na identificação histopatológica das PII, com diferentes prognósticos. A UIP é o padrão mais frequente (47-62%), em comparação com NSIP (14-36%). Não é fácil distinguir estes dois padrões, mas a distinção é muito importante, pois a FPI tem pior prognóstico e a abordagem terapêutica é diferente.[1]

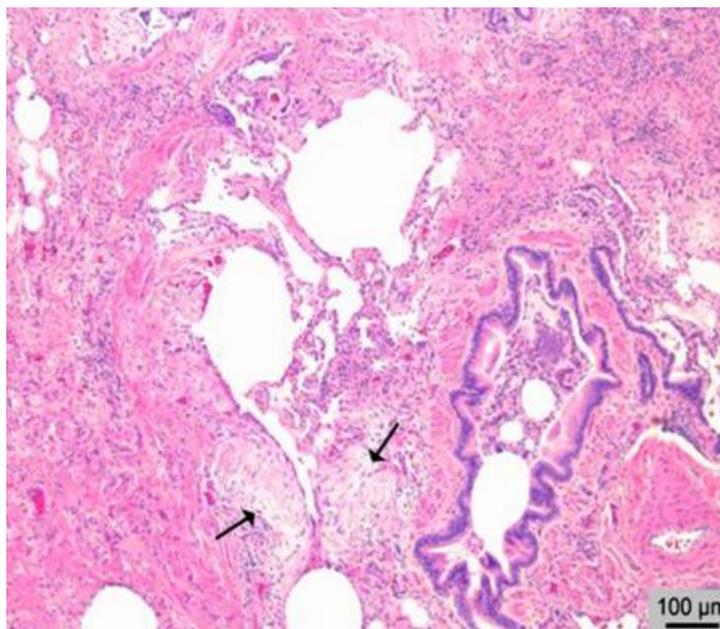
Apesar da clínica, avaliação radiológica e anatomopatológica serem consideradas o *gold standard* para o diagnóstico da PII, há certas limitações para a realização de BPC em doentes idosos, com comorbilidades e doença grave, incluindo a função pulmonar severamente prejudicada e risco elevado de exacerbação aguda, o que explica que menos de

30 % dos doentes façam BPC. [1,3,4,8] Assim, perante um quadro clínico compatível, se a TAC-AR mostrar alterações típicas da FPI, o diagnóstico pode ser realizado com quase 100% de certeza, sem necessidade de biópsia. [3] Um dos problemas mais prevalentes na prática clínica, e que implica a realização de BPC, é a classificação de doentes com alterações reticulares típicas de FPI de distribuição predominantemente basal e subpleural, mas que não têm um padrão em “favo de mel” na TAC-AR. Pensa-se que a maioria destes casos ocorre nas fases iniciais da doença ou quando se verifica a coexistência do padrão UIP e NSIP em diferentes partes do pulmão. [19]

De acordo com estudos recentes a incidência de complicações pós-BPC é de 16-71% e a mortalidade pós-operatória de 4,5-6%, associando-se muitas vezes a diminuição da DL<sub>CO</sub>, necessidade de ventilação mecânica, hipertensão pulmonar, imunodepressão, pneumonia, pneumotórax, hemotórax e enfisema. [20,21] A complicação mais grave é a exacerbação aguda da FPI, com dano alveolar difuso (DAD) sobreposto à UIP. [20] Nos doentes sem fatores de risco, a mortalidade após 90 dias é de 1,5%. [21]

Assim, é importante avaliar o risco dos doentes antes de se realizar a BPC: idade, comorbilidades, medicação, função pulmonar e o estágio da fibrose pulmonar. Nos doentes com doença grave, os riscos da BPC podem ultrapassar os benefícios de um diagnóstico mais preciso. [20]

A biópsia pode ainda ser útil, como fator prognóstico, pois os focos fibroblásticos (centros ativos de fibrogênese com miofibroblastos, fibroblastos, matriz extracelular com epitélio alveolar metaplásico e hiperplásico) parecem estar correlacionados com a sobrevivência (Figura 4). [20]



**Figura 4. Histologia de amostra obtida por biópsia pulmonar cirúrgica.** Histologia de UIP, que inclui fibrose densa, focos fibroblásticos (setas) e apenas algumas paredes alveolares normais (no meio). [20]

### **7.3.2. BIÓPSIA PULMONAR POR CIRURGIA TORACOSCÓPICA VÍDEO-ASSISTIDA (VATS)**

A biópsia pulmonar cirúrgica pode também ser realizada por toracoscopia vídeo-assistida. Após a introdução da biópsia vídeo-assistida foi possível obter um maior número de biópsias com menor morbidade e mortalidade, mesmo em resseções extensas. [6,8,9] Esta mostrou também diminuir o tempo cirúrgico, de hospitalização e complicações pós-operatórias, quando comparada com a BPC clássica. [20,22]

Num estudo [21], a incidência de complicações pós-operatórias foram de 65,6%, sendo que a maioria consistiu em infecções pulmonares, atelectasias pulmonares e pneumotórax. Porém, as infecções mostraram ser bem controladas com antibioterapia e a mortalidade aos 30 e 90 dias foi de 0 e 5,2%, respetivamente. Estes resultados foram possíveis

graças à seleção dos doentes, médicos experientes na VATS e cuidados intensivos pós-VATS. Noutros estudos [9], mesmo em doentes de alto risco a mortalidade não foi além dos 10%.

A VATS está indicada em todos os casos em que não se fez o diagnóstico de doenças intersticiais do pulmão por exames menos invasivos. [22] A qualidade da amostra é importante, deve ter o tamanho adequado e ser realizada na localização (evitar localizações com grande padrão em “favo de mel” na TAC) e tempo apropriado ao curso da doença (biópsias obtidas na doença avançada são menos rentáveis e conduzem, frequentemente, a complicações).[8,22]

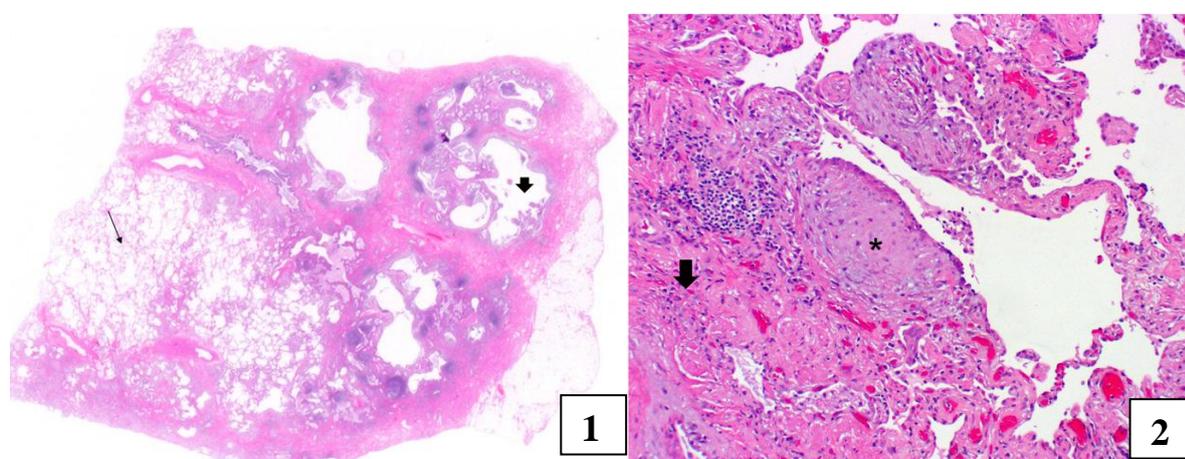
Assim, a biópsia fornece um grande número de informações, nomeadamente confirma um diagnóstico específico, exclui uma suspeição, justifica a adoção de um dado tratamento, que pode ter muitos efeitos adversos, ou avalia a indicação para transplante pulmonar. [22]

### **7.3.3. BIÓPSIA TRANSBRÔNQUICA**

A biópsia transbrônquica não é útil para o diagnóstico da maioria das PII, com a exceção da DAD/AIP e OP/COP. O seu principal papel é a avaliação de alterações predominantemente broncocêntricas, sendo útil nos casos raros em que a sarcoidose mimetiza a FPI e como diagnóstico diferencial com algumas neoplasias e infeções. [8,12,20] Porém, a sua sensibilidade e especificidade são desconhecidas, assim como não se sabe qual o melhor local e o número de amostras necessárias. Desta forma, as recomendações de 2011 não aconselham a sua utilização na maioria dos doentes com FPI.

#### 7.3.4. AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA

O padrão histopatológico da UIP é heterogêneo, predominantemente subpleural, bibasal e de aparência irregular, com alternância entre parênquima normal e áreas de fibrose, cicatrizes e padrão em “favo de mel” (Figura 5). [3,7] Estas alterações histológicas frequentemente afetam as regiões subpleurais e paraseptais mais intensamente.[6] A inflamação é geralmente leve, com infiltrado de linfócitos, células plasmáticas e hiperplasia dos pneumócitos tipo II e epitélio bronquiolar. As zonas fibróticas são compostas por colagénio denso e é comum encontrar focos subepiteliais dispersos de fibroblastos e miofibroblastos. As áreas em “favo de mel” são compostas por espaços quísticos fibróticos, delimitados por epitélio bronquiolar, preenchido por muco e células inflamatórias. No interstício, é comum haver metaplasia do músculo liso. [6]



**Figura 5. Amostra de biópsia pulmonar cirúrgica com padrão UIP.** Espaços com padrão em "favo de mel" (setas finas), alternando com regiões de tecido pulmonar preservado (setas grossas) (1). Adjacente a áreas de fibrose mais crônica, há focos de fibroblastos, com forma convexa e composição edematosa (2). [6]

Pensa-se que não há correlação consistente entre a histologia e a resposta à terapêutica e prognóstico da FPI. [8] Para um diagnóstico de UIP é necessário a presença de fibrose marcada/distorção da arquitetura com ou sem favo-de-mel predominantemente subpleural/paraseptal, envolvimento heterogêneo do pulmão por fibrose, focos de fibroblastos

(Tabela 4) e a ausência de características consideradas inconsistentes com padrão UIP é, também, essencial. [3,8]

<b>UIP padrão</b>	<b>UIP provável</b>	<b>UIP possível</b>	<b>Não UIP</b>
<b>Evidência de marcada fibrose/ distorção arquitetural; padrão em “favo de mel” com distribuição subpleural/paraseptal</b>	Evidência de marcada fibrose/ distorção arquitetural; padrão em favo de mel.	Envolvimento difuso ou heterogêneo do parênquima pulmonar por fibrose com ou sem inflamação intersticial.	Membranas hialinas.
<b>Presença de envolvimento heterogêneo do pulmão.</b>	Ausência de envolvimento irregular ou focos de fibroblastos, mas não de ambos	Ausência de outros critérios para UIP (na 1ª coluna).	Pneumonia em organização.
<b>Presença de focos fibroblásticos.</b>	Ausência de características contra o diagnóstico de UIP, sugestivas de um diagnóstico alternativo. (4ªcoluna) ou apenas alterações em “favo de mel”.	Ausência de características contra o diagnóstico de UIP, sugestivas de um diagnóstico alternativo. (4ªcoluna)	Granulomas.
<b>Ausência de características contra o diagnóstico de UIP, sugestivas de um diagnóstico alternativo. (4ªcoluna)</b>			Inflamação intersticial marcada com infiltrado celular, afastados do padrão em “favo de mel”.
			Alterações predominantemente nas vias aéreas centrais.
			Outras características sugestivas de diagnósticos alternativos.

**Tabela 4. Critérios histopatológicos de UIP. [3]**

Mesmo quando a biópsia revela um padrão de UIP, é necessário excluir-se causas conhecidas de doenças intersticiais pulmonares. Na Tabela 5, estão representadas algumas condições clínicas que podem estar associadas a um padrão UIP. [4,5,19]

<b>Condições clínicas associadas ao padrão de UIP</b>
Fibrose Pulmonar Idiopática
Doenças do tecido conjuntivo
Toxicidade induzida por drogas
Asbestose
Pneumonite de hipersensibilidade crónica
Fibrose pulmonar idiopática familiar
Síndrome de Hermansky-Pudlak

**Tabela 5.** Condições clínicas associadas ao padrão de UIP. [8]

#### **7.4. LAVAGEM BRONCOALVEOLAR**

A lavagem broncoalveolar (LBA) é um procedimento realizado nas doenças intersticiais do pulmão e pode ser útil no diagnóstico da alveolite alérgica extrínseca, sarcoidose, malignidade e pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. [23] O papel da LBA na FPI permanece controverso e não deve ser realizado na maioria dos doentes, apesar de ser útil para excluir outras condições, nomeadamente a pneumonite de hipersensibilidade crónica.[1,3,10] Cerca de 8% dos doentes com padrão UIP na TAC-AR têm um diagnóstico alternativo na LBA. [3]

As recomendações para a sua utilização são confusas, uma vez que pode ser solicitada em dois cenários clínicos muito distintos: TAC-AR clássica para FPI, contexto clínico adequado e FPI definitiva; TAC-AR não clássica para FPI mas com suspeição, pelo que o diagnóstico diferencial é NSIP, pneumonite de hipersensibilidade ou sarcoidose.[5]

A presença de linfocitose aumenta a probabilidade de Sarcoidose e outras patologias. A linfocitose superior a 20% está associada à resposta anti-inflamatória e melhor sobrevida e quando superior a 30/40% pode sugerir pneumonite de hipersensibilidade, NSIP, COP e doenças granulomatosas. [4,5,8] Num estudo [23], o indicador com maior impacto na LBA para diagnóstico de FPI foi a ausência de linfocitose.

O excesso de neutrófilos está relacionado com a extensão das alterações reticulares na TAC-AR. [8] A FPI caracteriza-se por neutrofilia ligeira e eosinofilia na LBA.[12] A baixa percentagem de neutrófilos (< 3%) está associada a resultados favoráveis, sendo que por cada aumento duplo do mesmo, aumenta o risco de mortalidade em 30% no primeiro ano após o diagnóstico. [1,3,10] Adicionalmente, a presença de eosinófilos na LBA dos doentes com fibrose pulmonar prevê a progressão da doença e menor sobrevivência. [24]

A LBA pode ser solicitada quando a TAC-AR não é sugestiva ou há contraindicações para a realização de biópsia pulmonar. [5,10]

## **7.5. ESTUDO DA FUNÇÃO VENTILATÓRIA**

A avaliação da função pulmonar na apresentação da doença é imprecisa e tem mais valor a longo prazo. O intervalo de tempo ideal no qual se deve repetir estes testes ainda não foi definido. [1] A avaliação da função não é específica e é caracterizada por um padrão restritivo, redução do volume pulmonar e capacidade pulmonar total, relação VEMS/CVF normal ou aumentada, diminuição da  $DL_{CO}$ , aumento  $P(A-a)O_2$  (diferença de pressão  $O_2$  alveolar-arterial) e diminuição da  $PO_2$  no repouso e exercício. [8] Por outro lado, o volume pulmonar pode ser normal, quando coexiste enfisema pulmonar, o qual é comum em fumadores. [2]

Os indicadores de prognóstico dinâmico incluem a dispneia, CVF e  $DL_{CO}$ , com maior evidência para a CVF. A avaliação a curto prazo da capacidade de difusão do monóxido de carbono ( $DL_{CO}$ ) ou da capacidade vital forçada (CVF) são os determinantes mais precisos de sobrevivência nas PII fibróticas, sendo que a análise da CVF é mais fácil de interpretar, devido à menor variabilidade. A diminuição da CVF em pelo menos 10% ou da  $DL_{CO}$  em pelo menos 15% num período de 6-12 meses associa-se à diminuição da sobrevivência. [15,25] O declínio da CVF de 10%, em 6 meses está associado ao aumento de cerca de cinco vezes do risco de mortalidade. [25] Contudo, estas alterações não são muito precisas, pois há doentes que morrem sem ter este declínio ou então que vivem por longos períodos mesmo após o declínio. [1,10,24] A quantificação da  $DL_{CO}$  permite ainda a classificação em doença avançada se for inferior a 39% do previsto e doença limitada se superior a 40%. [1]

## **7.6. TESTES DE EXERCÍCIO**

Nos doentes com FPI há um prejuízo da função respiratória e cardiovascular, o que pode ser detetado por alterações da resposta ao exercício como a diminuição do volume corrente (VC), respiração rápida e superficial, diminuição de trocas gasosas devido à fibrose pulmonar, hipertensão pulmonar, alterações da ventilação/perfusão, diminuição do  $O_2$  no sangue venoso, ou aumento do espaço morto ventilatório. [1]

Os testes usados para prever a gravidade da FPI são testes de exercício cardiopulmonar (CPET) e a prova da marcha dos 6 minutos (6MWT). [26] O CPET permite uma avaliação da função cardiovascular, respiratória, metabólica, dos músculos periféricos e do sistema neuromuscular. Os seus parâmetros são preditores de sobrevivência. [26] Em alguns estudos, a dessaturação durante os testes de exercício mostrou prever a mortalidade. [1] O 6MWT parece ter valor prognóstico, embora permaneça questionável por falta de standardização. [10] A simplicidade deste teste faz dele um bom método de avaliação dos

doentes com FPI, embora haja alguma controvérsia sobre qual o melhor parâmetro a ser medido, se a dessaturação ou a distância percorrida. Alguns autores referem que a dessaturação (<88%) se associa a um aumento do risco de mortalidade. A distância percorrida parece estar correlacionada com parâmetros funcionais pulmonares ( $DL_{CO}$ , CV, CVF). [1]

O consumo máximo de oxigénio ( $V'O_{2max}$ ) mede simultaneamente a função cardiovascular, respiratória e neuromuscular.[1,10] Este correlaciona-se pouco com o volume pulmonar e reflete melhor as alterações hemodinâmicas e ventilatórias, durante o exercício. [1] Quando inferior ao limiar de 8,3 ml/Kg/min há um marcado aumento do risco de mortalidade. [1,10]

Um novo *score* CRP, baseado na clínica (dispneia), características radiográficas e parâmetros de função pulmonar foi criado para determinar o risco de morte por falência respiratória, na avaliação inicial destes doentes. Este *score* tem uma boa correlação com a histologia, embora existam limitações na validação clínica e na sua utilização. [1,26]

## 7.7. TESTES SEROLÓGICOS

Está indicado fazer, nos doentes com FPI, testes serológicos para doenças do tecido conjuntivo, mesmo na ausência de sinais e sintomas, uma vez que estas também se podem apresentar com um padrão UIP e têm melhor prognóstico do que os doentes com doença idiopática. Assim, doseiam-se os títulos e padrões de anticorpos que podem sugerir doença reumática, tal como o fator reumatoide, anticorpo antinuclear, anticorpo anticitrulinado cíclico entre outros. [3,6] O uso rotineiro de outros testes serológicos como anticorpos anti-sintetase (por exemplo, Jo-1), creatina cinase, aldolase, anticorpos Sjögren (SS-A, SS-B) e anticorpos da esclerose sistémica (scl-70, PM-1) é de benefício desconhecido, mas podem ser úteis em casos seleccionados. [6]

## **7.8. BIOMARCADORES:**

Atualmente, o diagnóstico é realizado quando já existem alterações irreversíveis. O diagnóstico precoce não é fácil, porque a clínica é pouco característica e insidiosa, há um atraso na procura de médico especialista em média de 1 a 3 anos, um atraso no diagnóstico de cerca de 5 anos e as alterações da função respiratória não são específicas. [2] Um diagnóstico precoce deve, por isso, ser baseado numa cuidada anamnese, parâmetros radiológicos e funcionais, e também em biomarcadores que podem ser úteis para confirmar a suspeita numa dada doença.

O aumento da incidência e progressão desfavorável da doença levou a uma maior procura de conhecimento dos mecanismos patológicos e a maior investigação na área da terapêutica. [2]

Os biomarcadores medem uma característica biológica num dado momento, relativamente a uma dada doença, correlacionando-se com a sua presença, progressão ou resposta à terapêutica e poderão vir a otimizar a inclusão de doentes na lista para transplante pulmonar. A sua utilização ainda parece futurista, mas podem vir a tornar-se uma rotina. [2] A classe de biomarcadores de prognóstico são os mais desenvolvidos. [27]

Um biomarcador ideal é aquele que é facilmente acessível, mensurável e adequado para ser utilizado para uma avaliação longitudinal. Estes podem ser metabolitos, proteínas doseadas em fluídos biológicos, genes, parâmetros funcionais específicos ou dada morfologia específica na TAC-AR. [2]

A aquisição do genoma, no tecido pulmonar, de doentes com FPI, verifica que há expressão de diferentes genes quando se compara doentes com FPI, indivíduos saudáveis, ou com outras patologias pulmonares, assim como entre fenótipos de FPI “estável” e “acelerada”. [2] A FPI não resulta da alteração de um único gene, apesar da identificação de

alterações num só gene (complexo da enzima telomerase) ou num único polimorfismo nuclear (MUC5B no LBA e sangue). Porém estas alterações não estão relacionadas com a expressão da doença, mas sim com uma maior predisposição para a mesma. A epigenética também detetou alterações da atividade das histonas, microRNA e enzimas da metilação (em específico nos fibroblastos) o que leva a alterações no mRNA, envolvendo vários genes. Um momento fundamental da patogénese parece ocorrer na transição epitélio-mesenquimatosa, determinada por modificações no microRNA, pelo que, futuramente, se podem desenvolver terapêuticas anti-fibróticas para este alvo. [2]

Verifica-se um aumento da síntese das proteínas surfatantes (SP) A e D secretadas pelo epitélio alveolar, pneumócitos tipo II e, os seus níveis plasmáticos parecem aumentar na lesão precoce alveolar, devido à presença de células hiperplásicas ou transudação por decomposição do epitélio e membrana basal. Assim, estas são usadas como biomarcadores de diagnóstico e prognóstico, pelo que o seu aumento se correlaciona com maior mortalidade. [2,6,27,28] Há um aumento da SP-A no fluído do LBA dos doentes com FPI. Num estudo recente sugeriu-se que a elevação da SP-A no soro é um forte preditor independente de doença em atividade e do tempo até à morte ou transplante pulmonar, principalmente no primeiro ano. [1,10] Os autores acreditam que há uma associação entre os níveis elevados da SP-A no soro e a mortalidade nos doentes com FPI, e que esta pode ser um indicador mais sensível do grau de envolvimento pulmonar do que qualquer um dos parâmetros funcionais convencionais, tais como  $DL_{CO}$  ou CVF. As vantagens na sua utilização são a facilidade na obtenção de amostras de sangue em comparação com outras medidas mais invasivas ou dispendiosas, a reprodutibilidade do teste e a força relativa de sua associação com a mortalidade em comparação com outras medidas. As concentrações elevadas no soro da SP-A podem identificar um subgrupo de doentes com doença mais "ativa" e com aumento do risco de morte no ano seguinte.[1]

A elevação do VEGF, um importante regulador da angiogénese, foi associada, num estudo Japonês, a uma menor sobrevivência. [28]

Durante a exacerbação aguda da FPI verificou-se um aumento da expressão de  $\alpha$ -defensinas no sangue, um grupo de peptídeos antimicrobianos inatos, sugerindo que estes devem ser avaliados como biomarcadores para exacerbações agudas pelo que poderá vir a ser usado na monitorização destes doentes. [2,27]

A glicoproteína KL6 (MUC1), um fator da proliferação e sobrevivência dos fibroblastos, produzido nos pneumócitos II, está aumentado no sangue e LBA de doentes com tuberculose pulmonar ativa ou diversas doenças intersticiais do pulmão, de carácter fibrótico e idiopático (como a NSPI e FPI), e associa-se com doenças do tecido conjuntivo, pelo que não pode diferenciar a FPI de outras doenças. Porém, os níveis elevados, especialmente >1000 U/ml, correlacionam-se com a mortalidade e, por vezes, associam-se a exacerbações agudas da FPI. [2,6,27,28]

A glicoproteína YKL-40, presente nos macrófagos e células epiteliais, regula o crescimento e sobrevivência de células mesenquimatosas, eleva-se no soro e LBA na FPI e correlaciona-se com a sobrevida, sendo útil como fator prognóstico. [2,27,28]

A periostina é uma proteína envolvida na manutenção e desenvolvimento dos ossos, dentes e coração. Esta está elevada nos doentes com FPI e correlaciona-se inversamente com a função pulmonar. [28]

A naspina, expressa nos pneumócitos II e macrófagos alveolares, está elevada na FPI e correlaciona-se com a gravidade da doença. [28]

A quimiocina CCL18, produzida nos macrófagos alveolares, com ação quimiotáctica nos fibroblastos e estimulação de colagénio, quando >150 ng/mL é um preditor de

mortalidade. A quimiocina CCL2 correlaciona-se com a presença de fibrose e o curso clínico da FPI, sendo útil como prognóstico. [2]

O CCN2, que aumenta a produção da matriz extracelular e tem outras atividades pró-fibróticas, está elevado na FPI e parece correlacionar-se com as alterações na CVF. [28]

A Calgranulina B ou S100A9, expressa nos macrófagos e neutrófilos, eleva-se mais na FPI do que em outras doenças pulmonares intersticiais, sendo útil como parâmetro diagnóstico. [2,28]

As MMPs estão envolvidas na degradação da matriz extracelular. O aumento das MMP 1 e 7 pode ser útil no diagnóstico diferencial de FPI e outras doenças pulmonares intersticiais, porque estão elevados nos doentes com FPI em comparação com doenças como pneumonite de hipersensibilidade, sarcoidose e DPOC. A MMP7 também tem valor prognóstico e correlaciona-se com a atividade e gravidade da doença. [2,6,27]

A elevação dos fibrócitos circulantes >5% também tem valor de mau prognóstico.

Um estudo [24] demonstrou que há um aumento significativo da densidade de mastócitos no tecido pulmonar de doentes com FPI e sugere que a sua densidade esteja relacionada inversamente com a progressão da doença. Assim, estes podem influenciar a patogénese da fibrose pulmonar idiopática, atenuando a progressão da fibrose. Contudo, esta associação necessita ser confirmada por mais estudos.

O rápido declínio da função pulmonar e/ou a reduzida sobrevivência tem sido associada a níveis séricos elevados da SP-A, SP-D, KL-6, CCL18 e MMP-7. Estas associações necessitam de validação, mas sugerem que os biomarcadores podem ser clinicamente úteis para identificar doentes com alto risco de progressão. [16]

O KL-6, SP-A e SP-D têm uma boa especificidade e sensibilidade para o diagnóstico diferencial das doenças intersticiais do pulmão. O SP-A parece ser o mais específico para diferenciar a FPI das outras doenças intersticiais do pulmão. [16,28]

## 7.9. CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO

As primeiras recomendações sobre os critérios de diagnóstico e tratamento da FPI foram publicadas pelo consenso da Sociedade Torácica Americana (ATS) e Sociedade Respiratória Europeia (ERS) no ano 2000. Desde então, muitos estudos têm contribuído para a otimização destas recomendações. Posteriormente, o consenso internacional de 2011 redefiniu os critérios de diagnóstico e recomendações terapêuticas.

De acordo com as recomendações de 2000 a evidência do padrão UIP na TAC de alta resolução (TAC-AR) era suficiente para o diagnóstico, sem necessidade de biópsia. Porém, na ausência de biópsia cirúrgica era necessário a presença dos quatro critérios *major* e de pelo menos três critérios *minor* para se estabelecer um diagnóstico de FPI (Tabela 6). [3,5]

<i>Critérios major</i>	<i>Critérios minor</i>
Exclusão de outras causas conhecidas de DPI (exposição ambiental, drogas, doenças do tecido conjuntivo).	Idade > 50 anos.
Alterações da função pulmonar com padrão restritivo (diminuição da capacidade vital, por vezes aumento do FEV <sub>1</sub> /CVF), diminuição das trocas gasosas.	Início insidioso de dispneia, aos esforços, de outro modo inexplicável.
TAC-AR com alterações reticulares bibasais, com opacidades em vidro-fosco mínimas.	Duração da doença superior ou igual a 3 meses.
Biópsia pulmonar transbrônquica ou Lavado broncoalveolar que não mostram evidências de diagnósticos alternativos.	Crepitações bibasais inspiratórias

Tabela 6. Critérios major e minor de diagnóstico de FPI de 2000. [4]

Porém, todos os 4 critérios *minor* têm limitações desde a idade (exclui um pequeno grupo de doentes em que o diagnóstico poderia ser feito mais precocemente), à evolução clínica (a maioria dos doentes tem uma apresentação clínica insidiosa, mas alguns têm uma apresentação inicial com exacerbação aguda) ou à duração da doença (é difícil definir o início dos sintomas nos doentes que são fumadores), sendo que as crepitações são um sinal inespecífico. [4,5]

Em 2011, a ATS, a ERS, a Sociedade Respiratória Japonesa (JRS) e a Sociedade Torácica Latino-Americana (ALAT) consolidaram a ideia de que um padrão UIP na TAC-AR poderia ser suficiente para fazer o diagnóstico [4] e apresentaram um conjunto de recomendações para orientar o diagnóstico dos doentes com FPI, simplificando e tornando-o mais fiável. [5] Como tal, incluíram os três seguintes critérios:

1. Exclusão de outras causas conhecidas de doenças intersticiais pulmonares (exposição ambiental, ocupacional, toxicidade induzida por drogas e doenças do tecido conjuntivo);
2. Presença de padrão UIP na TAC-AR em doentes não submetidos a biópsia pulmonar;
3. Combinações específicas de padrões na TAC-AR e histologia da biópsia pulmonar cirúrgica. [3–7,12]

A TAC-AR permite dividir os doentes nos seguintes grupos: “UIP”, “UIP possível” e “inconsistente com UIP”. [4,5] Estas recomendações estão mais orientadas para os doentes com diagnóstico definitivo de FPI e são difíceis de aplicar nos doentes em que o diagnóstico não é tão certo. [4,5] As limitações são a falta de recomendações para cenários clínicos muito prevalentes de “FPI provável” ou “possível”, a controvérsia sobre o papel da Lavagem Broncoalveolar (LBA) no diagnóstico, a dificuldade no diagnóstico por TAC-AR nos clínicos

menos experientes, e, por último, a falta de integração de dados clínicos, incluindo o curso da doença, na definição da probabilidade do diagnóstico de FPI. [4,5]

Nos casos em que o diagnóstico de FPI não é seguro, está aconselhado fazer biópsia pulmonar. Porém, uma grande parte dos doentes não pode realizar biópsia devido a um conjunto de contra-indicações. Estes doentes são excluídos dos critérios de diagnóstico e, conseqüentemente poderão não receber as novas terapias disponíveis para aqueles que têm um diagnóstico definitivo de FPI.[5]

Assim, de acordo com os resultados da TAC-AR e biópsia pulmonar cirúrgica podem fazer-se os seguintes diagnósticos de FPI: definitivo, provável ou possível (Tabela 7). [4]

<b>Padrão da TAC-AR</b>	<b>Padrão na biópsia pulmonar cirúrgica</b>	<b>Diagnóstico de FPI</b>
<b>UIP</b>	UIP	<b>SIM</b>
	Provável UIP	
	Possível UIP	
	Fibrose inclassificável	
	Não UIP	<b>NÃO</b>
<b>Possível UIP</b>	UIP	<b>SIM</b>
	Provável UIP	
	Possível UIP	<b>PROVÁVEL</b>
	Fibrose não classificável	<b>PROVÁVEL</b>
	Não UIP	<b>NÃO</b>
<b>Inconsistente com UIP</b>	UIP	<b>POSSÍVEL</b>
	Provável UIP	<b>NÃO</b>
	Possível UIP	
	Fibrose inclassificável	
	Não UIP	

**Tabela 7. Combinação da TAC-AR e biópsia cirúrgica pulmonar para o diagnóstico de FPI. [4]**

## 7.10. ALGORITMO DIAGNÓSTICO

Um diagnóstico rápido e preciso é fundamental para se instituir a terapêutica o mais rapidamente possível, de forma a atuar nas fases mais iniciais da doença onde obtém maior impacto, reduzindo, assim, a sua progressão. [3,5]

Doentes com suspeição de FPI (dispneia inexplicável durante o esforço, tosse seca persistente ou outra evidência de DPI) devem ser cuidadosamente avaliados na procura de causas possíveis. Na ausência de causas identificáveis, uma TAC-AR que demonstre UIP faz o diagnóstico de FPI. Na ausência de UIP na TAC-AR, a FPI pode ser diagnosticada, combinando-se com biópsia cirúrgica pulmonar. Para uma maior precisão do diagnóstico é extremamente importante a discussão multidisciplinar, entre pneumologistas, imagiologistas e anatomopatologistas (Figura 6). [3,5]

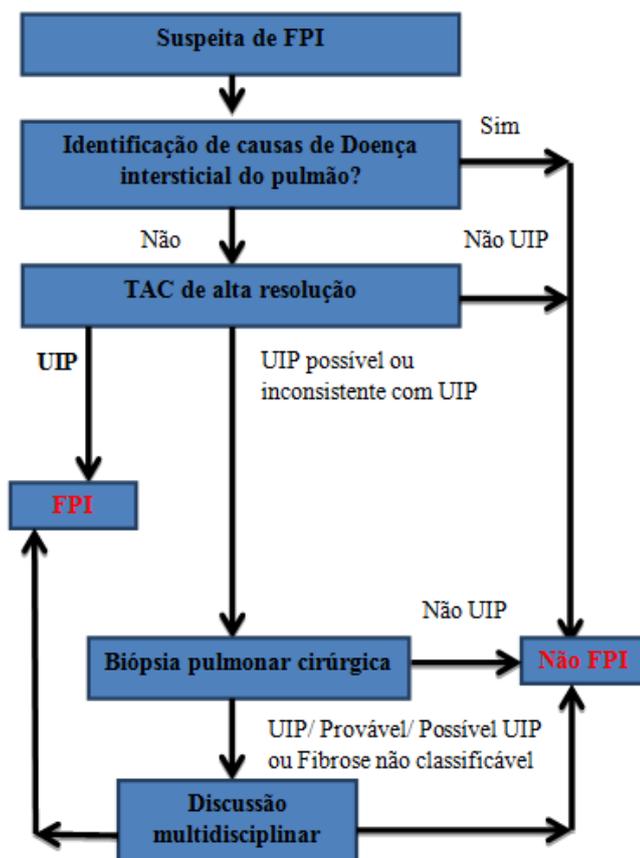


Figura 6. Algoritmo diagnóstico de FPI das recomendações ATS/ERS/JRS/ALAT de 2011. [5]

## 8. MONITORIZAÇÃO DO CURSO CLÍNICO DOS DOENTES COM FPI

No momento do diagnóstico, deve avaliar-se o grau de dispneia e de tosse, bem como as alterações presentes em exames complementares como TAC-AR, função pulmonar (espirometria, volumes pulmonares,  $DL_{CO}$ ), gasometria arterial, 6MWT e ecocardiografia. A monitorização é necessária para avaliar a progressão da doença, agravamento dos sintomas, grau de oxigenação, deteção e tratamento de complicações. A progressão da doença pode manifestar-se por agravamento dos sintomas respiratórios, função pulmonar ou progressão da fibrose na TAC-AR. São sinais da progressão da doença os seguintes (figura 7): [6,12]



**Figura 7. Alterações compatíveis com progressão da doença**

Têm sido desenvolvidos alguns *scores* para objetivar a dispneia, embora a sua utilidade seja pouco clara. Doentes com agravamento da dispneia requerem avaliação para a progressão da doença, necessidade de oxigenoterapia no repouso e no exercício, e deteção de

complicações secundárias como a hipertensão pulmonar (HTP) ou fenómenos tromboembólicos (TVP e TEP). [6]

A progressão da doença deve ser avaliada com um intervalo de 3 ou 6 meses. Estima-se que o declínio anual da CVF seja de cerca de 0.2 L, na população com FPI. Se o enfisema for muito marcado, a CVF deixa de ser um bom indicador da progressão da doença. Alterações da  $DL_{CO}$  podem dever-se a progressão da doença, alterações da vasculatura ou hipertensão pulmonar. [6]

Deve medir-se a saturação de oxigénio, no repouso e exercício, para identificar os doentes que necessitam de suplementação de oxigénio. A monitorização da dessaturação no 6MWT é útil, mas alguns doentes são intolerantes ao exercício. Quando a saturação de oxigénio em ar ambiente é inferior a 88%, existe indicação formal para oxigenoterapia de longa duração. [6]

Os níveis do BNP parecem correlacionar-se com a HTP moderada a grave, mas esta deve ser confirmada por cateterização cardíaca direita. O ecocardiograma é insuficiente para estimar a hemodinâmica pulmonar na FPI. [6]

## **9. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA FPI**

O diagnóstico da FPI não é fácil e requer uma avaliação clínica cuidada e a aplicação de exames complementares de diagnóstico apropriados. Os principais diagnósticos diferenciais da FPI são as doenças do tecido conjuntivo, a pneumonite de hipersensibilidade crónica e as pneumoconioses (Asbestose). [6]

### **9.1. DOENÇAS DO TECIDO CONJUNTIVO**

Os doentes com doença pulmonar intersticial associada a doenças do tecido conjuntivo tem sobrevida superior às PII. O padrão UIP é mais prevalente que o de NSIP. A mortalidade associada ao padrão UIP é maior na artrite reumatóide do que nas outras doenças do tecido conjuntivo e é só ligeiramente inferior à da FPI. [10]

### **9.2. PNEUMONITE DE HIPERSENSIBILIDADE**

Esta resulta duma resposta aberrante a partículas orgânicas inaladas, em doentes sensibilizados.

Um estudo [29] concluiu que a FPI e a pneumonite de hipersensibilidade crónica podem ter a mesma apresentação clínica e imagiológica, pelo que nestes casos a biópsia pulmonar pode ser fundamental para fazer o diagnóstico definitivo. Ainda assim, a biópsia pode ser inconclusiva, pelo que a LBA pode dar um contributo decisivo com um *cut-off* para a linfocitose de 30%, sendo mais favorável a um diagnóstico de pneumonite de hipersensibilidade se for superior a este valor.

Em termos imagiológicos e histológicos pode ter um padrão UIP ou NSIP.

A extensão e presença de fibrose da TAC-AR predizem a sobrevida. Nesta, há áreas com atenuação em vidro despolido, predomínio nos lobos superiores e médio, e a presença de nódulos centrolobulares. [10]

Histologicamente há uma pneumonite intersticial bronquiocêntrica com inflamação crônica, graus variáveis de fibrose, bronquiolite crônica e células gigantes multinucleadas. A fase tardia da doença pode ser indistinguível da UIP. [10] A pneumonite de hipersensibilidade fibrótica pode cursar com exacerbação aguda idiopática, deterioração respiratória e mau prognóstico. [10]

### **9.3. LINFANGIOLEIOMATOSE (LAM)**

Doença pulmonar rara, mais comum em mulheres, com início mais frequente na gravidez e pode ocorrer em mulheres com o complexo de esclerose tuberosa (TSC), doença genética autossômica dominante. Cerca de 30% das doentes com TSC têm quistos pulmonares compatíveis com LAM. Embora a evolução seja variável, a maioria das mulheres sobrevive 10-20 anos após o diagnóstico. Há declínio gradual do VEMS e diminuição da DL<sub>CO</sub>. O transplante pulmonar é o único tratamento eficaz. [10] Histologicamente, é caracterizada por uma proliferação de células musculares lisas imaturas e formação de áreas quísticas com destruição alveolar.

#### 9.4. PNEUMONIAS INTERSTICIAIS IDIOPÁTICAS

Na tabela 8, pode ver-se o resumo de algumas características das PII. A combinação da clínica, achados imagiológicos e histológicos são úteis para o diagnóstico diferencial das pneumonias intersticiais idiopáticas. [8,30]

Características	FPI	NSIP	COP	AIP	RB-ILD	DIP	LIP
<b>Média das idades de início</b>	60-65	40-50	55	50	40-50	40-50	40-50
<b>Início</b>	Gradual	Gradual	Subagudo	Agudo	Gradual	Gradual	Gradual
<b>Distribuição na TAC torácica</b>	Periférica, subpleural e basal	Periférica, subpleural e basal, simétrico	Subpleural, peribrônquico	Difusa	Difusa	Lobo inferior, mais periférico	Difusa
<b>Achados na TAC torácica</b>	Padrão reticular, favo-de-mel, bronquiectasias de tracção, opacidade em vidro fosco.	Opacidade em vidro fosco, reticular, consolidações.	Consolidações ou/e nódulos.	Consolidação, opacidades em vidro fosco focais, bronquiectasias de tracção tardias.	Nódulos centrilobulares, opacidade em vidro fosco, espessamento da parede brônquica.	Opacidade em vidro fosco, reticular.	Nódulos centrilobulares, atenuação em vidro fosco, espessamento broncovascular e septal, cistos de parede fina.
<b>Diagnóstico histológico correspondente</b>	<b>UIP</b>	<b>NSIP</b>	<b>OP</b>	<b>DAD</b>	<b>RB</b>	<b>DIP</b>	<b>LIP</b>
<b>Achados histológicos</b>	Fibrose densa heterogênea, subpleural, paraseptal. Favo-de-mel. Focos Fibroblastos	Fibrose intersticial temporalmente uniforme, inflamação intersticial crônica leve a moderada	Desigual. Organização intraluminal temporalmente uniforme	Espessamento da parede brônquica temporalmente uniforme, organização do espaço aéreo, membranas hialinas, fibrose tardia.	Macrófagos alveolares pigmentados bronquiocêntricos, fibrose bronquiolar média, inflamação intersticial crônica.	Macrófagos alveolares pigmentados uniformes, fibrose intersticial leve a moderada, inflamação crônica	Infiltração intersticial difusa de linfócitos T, macrófagos e células plasmáticas, com hiperplasia das células tipo II e ligeiro aumento dos macrófagos alveolares
<b>Prognóstico</b>	<b>Pobre</b>	<b>Intermédio</b>	<b>Bom</b>	<b>Muito pobre</b>	<b>Bom</b>	<b>Bom</b>	<b>Bom</b>

Tabela 8. Características das PII's de acordo com a classificação ATS/ERS.

#### **9.4.1. PNEUMONIA INTERSTICIAL NÃO ESPECÍFICA (NSIP):**

O conceito de NSIP ajudou a identificar um grupo de doenças intersticiais do pulmão com melhor prognóstico do que a FPI e que também difere da DIP, AIP e COP. [8] A sua identificação implica a exclusão de exposição a fatores de risco e doenças do tecido conjuntivo. [8]

O padrão histológico de NSIP pode associar-se a pneumonia em organização na fase fibrótica, doença intersticial pulmonar associada a bronquiolite respiratória, pneumonite de hipersensibilidade e doenças do tecido conjuntivo, e à própria FPI. [30]

A média das idades destes doentes é de 40-50 anos (menor do que na FPI), não há predominância no sexo e não se provou associação com o tabaco. A clínica tem início gradual, embora também possam ocorrer exacerbações subagudas. Os sintomas mais comuns são dispneia, tosse, fadiga e perda de peso. Também podem ter febre e baqueamento digital, embora menos comum que na FPI (10-35%). As crepitações inicialmente basais difundem-se por todo pulmão.[8]

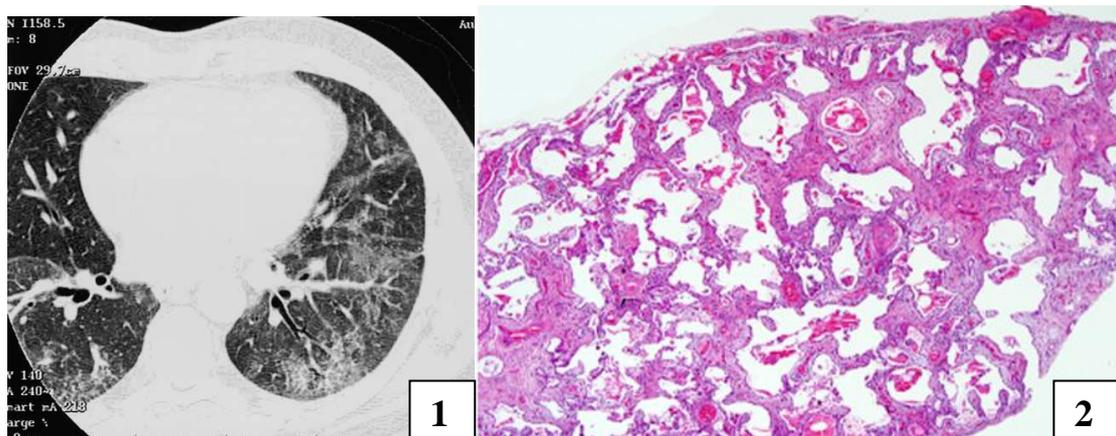
As provas funcionais têm um padrão restritivo (> 90%), limitação ligeira do fluxo aéreo numa minoria, e redução da  $DL_{CO}$ . Mais de 2/3 desenvolvem hipóxia grave durante o exercício. A sobrevivência destes doentes é globalmente melhor que a da FPI; porém, se apresentarem uma  $DL_{CO} < 35\%$  a mortalidade aproxima-se da FPI.[1,8]

Na LBA, há linfocitose, em 50% dos casos, podendo ocorrer também aumento de neutrófilos e eosinófilos.

Na radiografia do tórax observa-se um infiltrado pulmonar bilateral, nas zonas inferiores do pulmão.

A TAC-AR tem sensibilidade (70%) e especificidade (63%) mais baixas para o padrão NSIP comparativamente com a UIP, pelo que na maioria dos casos é necessário biópsia. Imagiologicamente existe um predomínio de atenuação em vidro despolido que é mais comumente bilateral de forma simétrica e subpleural. Em metade dos casos há opacidades reticulares ou irregularidades lineares que podem associar-se a bronquiectasias de tração e perda de volume do lobo inferior. O padrão em “favo de mel” e consolidações não são frequentes. [8,10]

A histologia apresenta inflamação intersticial crónica leve a moderada com linfócitos, com envolvimento pulmonar uniforme (Figura 8).



**Figura 8.** TAC-AR de padrão NSIP que mostra no pulmão esquerdo opacidades extensas em vidro despolido, em associação com padrão reticular e bronquiectasias de tração (1). Histologicamente há uma combinação de inflamação e fibrose moderada, com infiltrado de linfócitos e células plasmáticas (2). [8]

As principais condições clínicas associadas com padrão NSIP são: forma idiopática, doenças do tecido conjuntivo, pneumonite de hipersensibilidade, pneumonite induzida por drogas, infeção e imunodeficiência pelo VIH.

#### **9.4.2. PNEUMONIA ORGANIZATIVA CRIPTOGÉNICA (COP):**

Em termos clínicos, há uma igual prevalência em ambos os sexos, e idade média de 55 anos, sendo mais frequente em não fumadores (2:1). Os doentes têm tipicamente uma doença de curta duração, normalmente inferior a 3 meses caracterizada por tosse que pode ser produtiva, perda de peso, suores, calafrio, febre intermitente e mialgias. É frequente haver crepitações localizadas. O baqueamento digital está ausente. É comum a elevação da VS, PCR e neutrofilia.[8]

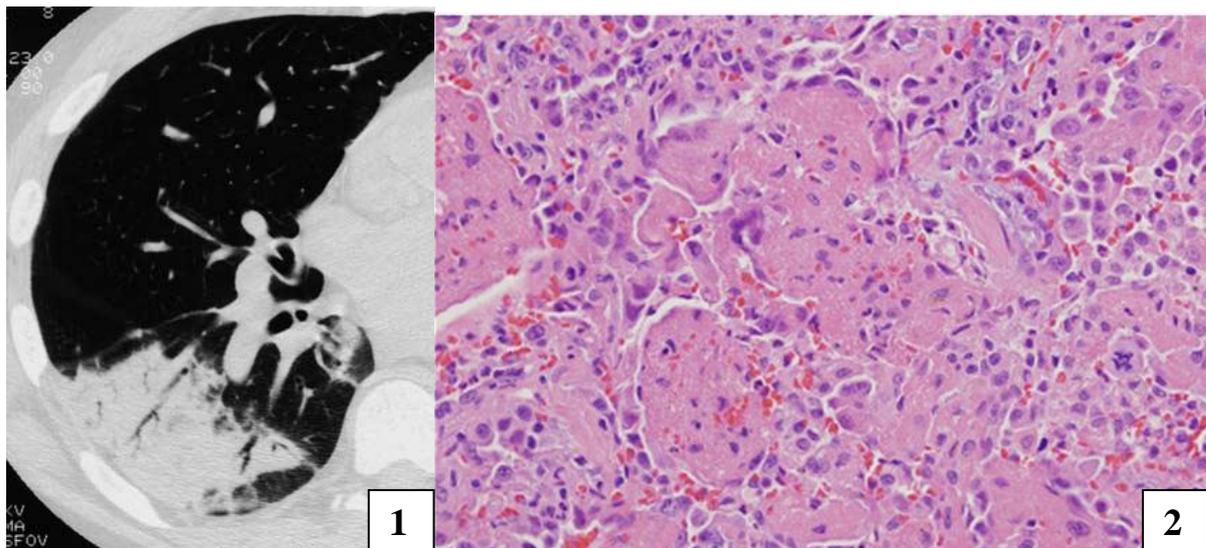
Os testes de função pulmonar têm um padrão restritivo com diminuição do DL<sub>CO</sub>, podendo haver hipóxia em repouso. [8] A LBA revela aumento dos linfócitos, com diminuição da relação CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> e há aumento dos neutrófilos e eosinófilos.[8]

Na radiografia do tórax, observa-se um processo focal que envolve a região peribronquiolar, há áreas de consolidação uni ou bilateralmente, com distribuição heterogénea, que tendem a poupar a periferia do pulmão, podendo contudo ser de predomínio subpleural numa minoria. Surgem opacidades nodulares pequenas em 10-50%. O volume pulmonar é normal em mais de 75% dos casos. [8,30] Na TAC-AR, há áreas de consolidação do espaço aéreo em 90% dos casos, de distribuição peribrônquica em mais de 50% (Figura 9). As zonas pulmonares inferiores são mais envolvidas. Nódulos pequenos (<10mm) são vistos em cerca de 50% e atenuação em vidro despolido em 60% dos casos. Os nódulos têm normalmente contornos irregulares. O derrame pleural é raro. [8]

A histologia apresenta pneumonia organizativa que envolve alvéolos e ductos alveolares. Há uma inflamação intersticial ligeira, metaplasia das células tipo II, aumento dos macrófagos. É um processo mais focal, peribronquiolar, no qual há incorporação de material fibroblástico nas paredes alveolares, pelo que pode levar a um padrão NSIP.[30]

A pneumonia em organização pode surgir num conjunto de condições nomeadamente pneumonia bacteriana, exposição a fumo, toxinas, irradiação, drogas e doenças do tecido conjuntivo. Porém, na maioria dos casos desconhece-se a etiologia pelo que se designa pneumonia em organização criptogénica. A maioria dos doentes recupera com a corticoterapia sistémica, podendo haver recaídas. A taxa de mortalidade é de 3-4%. [8,30]

Os achados histológicos inconsistentes com COP são a presença de neutrófilos, bronquiolite aguda, granulomas, necrose, membranas hialinas e infiltração proeminente de eosinófilos. [8]



**Figura 9.** TAC-AR mostra consolidação subpelural (1). Histologicamente há envolvimento pulmonar irregular, com tampões polipóides de tecido conjuntivo frouxo, dentro de ductos alveolares e espaços alveolares adjacentes (2). [8,16]

### **9.4.3. PNEUMONIA INTERSTICIAL AGUDA (AIP):**

A FPI e AIP são processos difusos que se diferenciam principalmente pela gravidade da lesão e ritmo de progressão. [30]

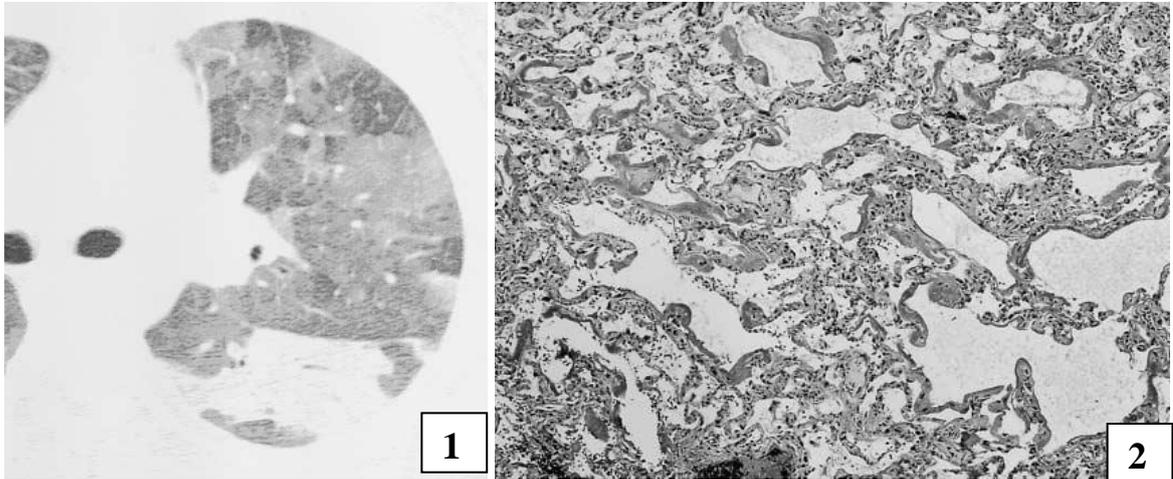
A AIP está associada ao diagnóstico histológico de dano alveolar difuso (DAD) e manifestações clínicas agudas, com síndrome de dificuldade respiratória. Ocorre por volta dos 50 anos, com igual incidência em ambos os sexos e não está associada ao tabagismo. A clínica é sugestiva de infecção respiratória superior viral com sintomas constitucionais como mioartralgias e febre. Alguns dias depois desenvolvem uma dispneia grave. Não há tratamento e mais de 50% dos doentes morre, na maioria dentro de 1 a 2 meses. [8]

Os testes da função pulmonar têm um padrão restritivo, com diminuição da DL<sub>CO</sub>, hipoxemia precoce que evolui para falência respiratória. Na LBA há aumento na contagem de células totais, neutrófilos e linfócitos, com hemorragia alveolar. [8]

Na radiografia do tórax são objetiváveis opacidades bilaterais, com distribuição heterogênea que poupa os ângulos costo-frênicos e evolui para consolidação difusa. O volume pulmonar é baixo, mas em geral perto do normal. [8]

Na TAC-AR o mais comum é a atenuação em vidro despolido, dilatação brônquica e distorção da arquitetura, com bronquiectasias de tração. A distribuição é maioritariamente bibasilar, mas pode ser difusa ou raramente envolver o lobo superior. Na histologia, há envolvimento difuso de aparência temporalmente uniforme. O processo começa com lesão grave da parede alveolar que resulta na descamação generalizada das células epiteliais tipo I, edema das paredes alveolares e membranas hialinas. O rompimento do epitélio alveolar é rapidamente seguido pelo preenchimento alveolar com fluídos e detritos celulares. Há também colapso alveolar generalizado, com hipoxemia grave e falência respiratória. Uma segunda fase consiste na organização e incorporação de exsudado intralveolar, hiperplasia de

pneumócitos tipo II que leva ao espessamento das paredes, bronquiectasias de tração e surgimento de espaços quísticos por todo o pulmão. (Figura 10) [8,30]



**Figura 10.** A TAC-AR mostra distribuição geográfica de opacidade em vidro fosco com consolidação (1). Histologicamente há dano alveolar difuso, com espessamento da parede dos alvéolos por inflamação e proliferação do tecido conjuntivo, pneumócitos II e membranas hialinas (2). [8]

O DAD pode ser idiopático (AIP) ou estar associado a infecções, doenças do tecido conjuntivo, toxicidade induzida por drogas, urémia, sépsis, lesão pulmonar aguda relacionada com transfusão, choque e trauma. [8]

#### **9.4.4. BRONQUIOLITE RESPIRATÓRIA ASSOCIADA COM DOENÇA INTERSTICIAL DO PULMÃO (RB-ILD):**

Na prática clínica, esta é cada vez mais diagnosticada sem necessidade de biópsia pulmonar cirúrgica, principalmente em fumadores, com base nas características clínicas e imagiológicas (opacidades em vidro fosco e nódulos centrolobulares) e lavagem broncoalveolar (macrófagos e ausência de linfocitose). [16]

A lesão histológica apresenta macrófagos pigmentados intraluminais nos bronquíolos de 1<sup>a</sup> e 2<sup>a</sup> ordem, sendo raramente sintomática. Pode coexistir enfisema centrolobular. [8]

Considera-se que a DIP seja uma forma mais extensa da RB-ILD, na qual os macrófagos pigmentados preenchem os alvéolos de forma difusa por uma extensa área pulmonar. Porém, existem diferenças nas formas de apresentação, na imagiologia e prognóstico [8]

Em termos clínicos, têm sintomatologia ligeira com sintomas respiratórios inespecíficos e graduais, podendo contudo ter dispneia significativa e hipoxemia. Geralmente, afeta homens (2:1) fumadores, na 4<sup>a</sup> e 5<sup>a</sup> décadas de vida. Muitos doentes melhoram com a cessação tabágica.[8]

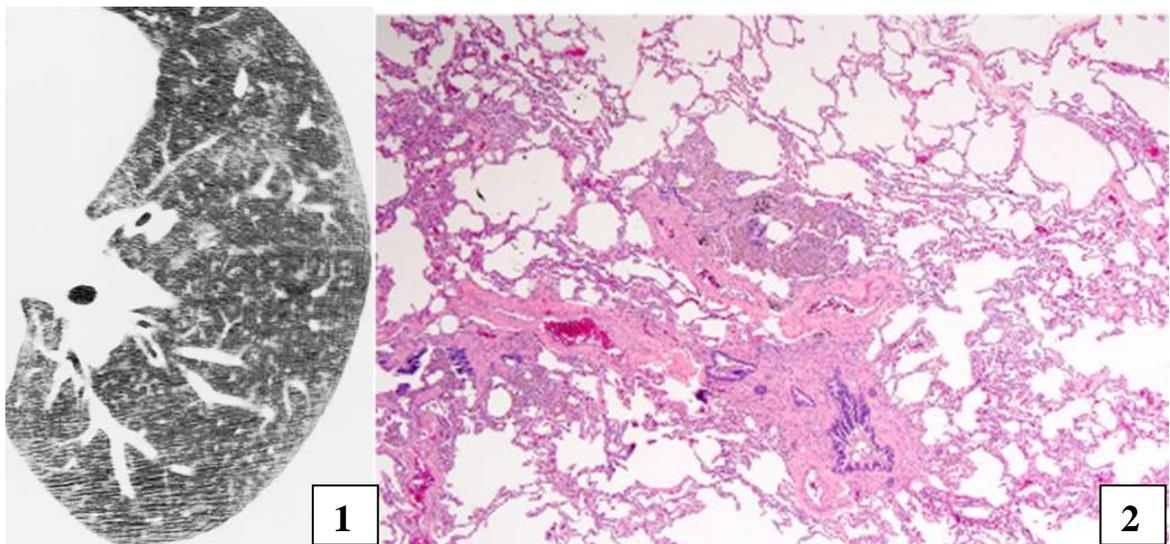
Nas provas de função respiratória em doentes sintomáticos pode haver uma ligeira diminuição da DL<sub>CO</sub> e ocasionalmente um aumento do volume residual. [8]

A LBA contém macrófagos com vários pigmentos que são indistinguíveis dos observados nos fumadores comuns e discreto aumento de neutrófilos. [8]

A radiografia torácica mostra espessamento da parede dos brônquios em 75% dos doentes, opacidade em vidro despolido em 60% e pode ser normal em 14%. A TAC-AR revela nódulos centrolobulares, atenuação em vidro despolido, e espessamento central ou

periférico da parede dos brônquios (Figura 11). O enfisema centrolobular nos lobos superiores é comum. As lesões podem reverter com a cessação tabágica. [8]

Na histologia, os bronquíolos respiratórios, ductos alveolares e alvéolos contêm aglomerados de macrófagos acastanhados. Os macrófagos intraluminais são acompanhados por um infiltrado de linfócitos e histiócitos. Há fibrose peribronquiolar discreta e expansão dos septos alveolares delimitados por células tipo II hiperplásicas e epitélio cuboide do tipo bronquiolar. O enfisema centrolobular é comum. [8]



**Figura 11.** TAC-AR da RB-ILD: nódulos centrolobulares e opacidades em vidro despolido (1). Histologicamente, os bronquíolos respiratórios e espaços alveolares têm macrófagos ligeiramente pigmentados, há leve espessamento das paredes dos bronquíolos respiratórios (2).[8]

#### **9.4.5. PNEUMONIA INTERSTICIAL DESCAMATIVA:**

A pneumonia intersticial descamativa (DIP) pode representar um estágio tardio da RB-ILD, muitas vezes associada ao tabagismo e com a mesma distribuição por gêneros e faixa etária. A dispneia e tosse seca têm um início insidioso e podem culminar na falência respiratória. O baqueamento digital surge em 50% dos casos. [8]

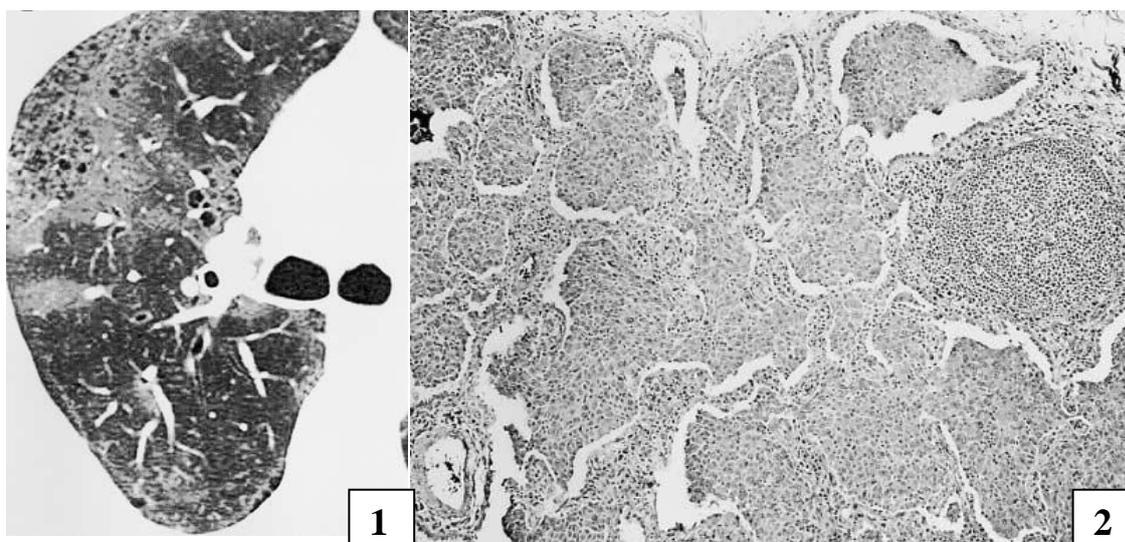
O prognóstico é geralmente bom e muitos doentes melhoram com a cessação tabágica e corticoterapia. A sobrevida aos 10 anos é de 70%. [8]

Nas provas de função ventilatória pode haver um padrão levemente restritivo e diminuição da DL<sub>CO</sub>. [8]

A LBA contém um aumento dos macrófagos alveolares com grânulos intracelulares e pode haver aumento dos neutrófilos, eosinófilos e linfócitos. [8]

A Radiografia do tórax é relativamente insensível para a detecção de DIP. Apresenta-se com atenuação em vidro despolido predominante nos lobos inferiores e periféricamente. [8]

Na TAC-AR, há opacidades em vidro despolido, maioritariamente nas bases e regiões periféricas, de forma heterogênea. As opacidades lineares irregulares e padrão reticular são frequentes, mas geralmente limitados às bases. O padrão em “favo de mel” é visível em menos de 1/3 dos casos e geralmente é periférico e limitado. Histologicamente há um envolvimento uniforme do parênquima, acumulação de macrófagos alveolares, espessamento fibrótico dos septos alveolares e inflamação intersticial ligeira a moderada. (Figura 12) [8]



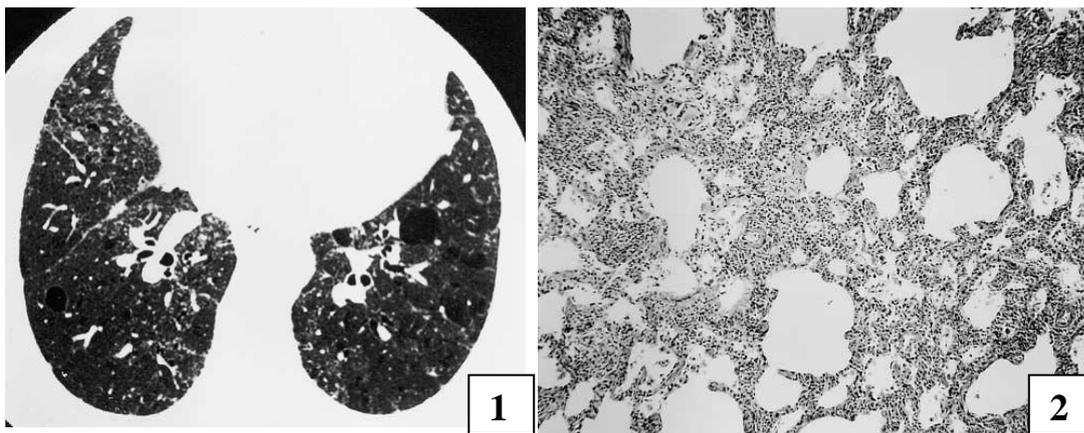
**Figura 14.** TAC-AR com opacidade em vidro fosco de predomínio periférico com algumas alterações quísticas (1). Histologicamente os espaços alveolares são difusamente envolvidos por marcada acumulação de macrófagos e há leve espessamento do interstício. As paredes alveolares estão moderadamente espessadas por tecido conjuntivo fibroso e algumas células de inflamação crónica. Os espaços alveolares estão preenchidos por macrófagos (2). [8]

#### 9.4.6. PNEUMONIA INTERSTICIAL LINFOCÍTICA (LIP):

É mais comum nas mulheres, na 5ª década de vida, com um início insidioso e aumento gradual da tosse e dispneia ao longo de 3 ou mais anos. A clínica caracteriza-se por febre, perda de peso, toracalgia e artralgias. As crepitações podem ser detetadas à medida que a doença progride e pode haver linfadenopatias, que estão mais associadas ao Síndrome de Sjögren. Pode também haver anemia ligeira e proliferação policlonal ou monoclonal de IgG e IgM. Os casos de LIP devem ser minuciosamente investigados com o objetivo de excluir qualquer causa conhecida ou associação com doenças do tecido conjuntivo e imunodeficiência, uma vez que a LIP idiopática é rara. Assim, a apresentação de LIP associa-se maioritariamente a condições sistémicas como artrite reumatoide, doença de Hashimoto, síndrome de Sjögren, anemia perniciosa, anemia hemolítica auto-imune, cirrose biliar primária, miastenia gravis, hipogamaglobulinémia, imunodeficiência combinada grave no VIH, entre outras. A corticoterapia geralmente melhora os sintomas. [8]

Na LBA mostra muitos linfócitos mas a imunofenotipagem destas células não deve revelar qualquer clonalidade. [8]

Na TAC-AR predominam as opacidades em vidro despolido, podendo ser visto padrão reticular em cerca de 50% dos doentes, quistos perivascularares e nódulos pulmonares. Histologicamente apresenta infiltração intersticial difusa de linfócitos T, macrófagos e células plasmáticas, com hiperplasia das células tipo II e ligeiro aumento dos macrófagos alveolares. A distribuição é predominantemente nos septos alveolares e é frequente a hiperplasia linfoide (MALT). (Figura 13) [8]



**Figura 13.** A TAC-AR mostra atenuação difusa em vidro despolido e múltiplos quistos (1). Histologicamente, há espessamento das paredes alveolares por infiltração moderada a grave de linfócitos e células plasmáticas. (2) [8]

### 9.5. FIBROELASTOSE PLEUROPARENQUIMAL IDIOPÁTICA (PPFE)

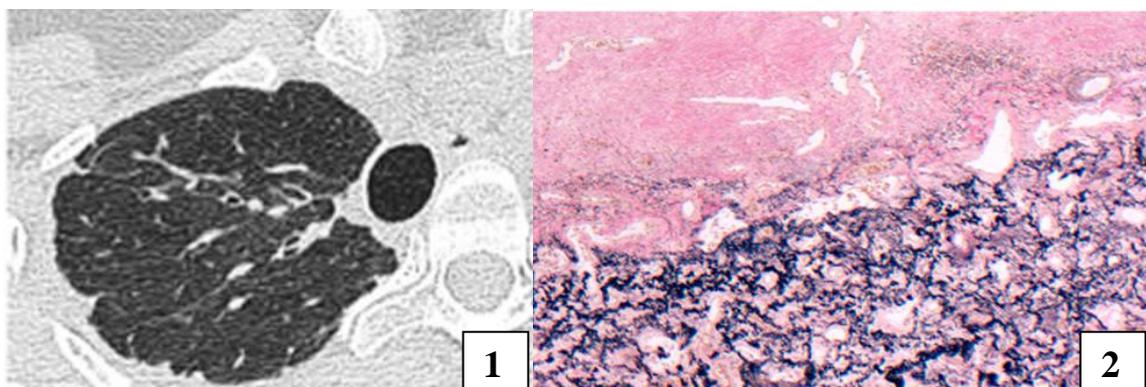
É uma condição rara que consiste de fibrose envolvendo a pleura e parênquima pulmonar subpleural, predominantemente nos lobos superiores.

A TAC-AR mostra consolidação subpleural densa, com bronquiectasias de tração, distorção arquitetural, e perda de volume no lobo superior.

Apresenta-se em adultos com uma idade média de 57 anos e não tem predileção por sexo. Aproximadamente, metade dos doentes têm infecções recorrentes. O pneumotórax é comum. Uma minoria tem doença intersticial pulmonar familiar e auto-anticorpos não-específicos. A progressão da doença ocorre em 60% dos doentes e a mortalidade é de 40%. [16]

### 9.6. FIBRINOSE AGUDA E PNEUMONIA EM ORGANIZAÇÃO (AFOP)

Os principais achados da TAC-AR são opacidades basais bilaterais e áreas de consolidação. Histologicamente há deposição de fibrina intralveolar, associada a pneumonia em organização (Figura 14). A AFOP pode ser idiopática ou estar associada a doenças cardiovasculares, pneumonite de hipersensibilidade e drogas. Como este padrão pode ser visto na pneumonia eosinofílica, esta deve ser excluída pela ausência eosinofilia periférica. [16]



**Figura 14.** A TAC-AR mostra, nos lobos pulmonares superiores opacidades irregulares e reticulares, com distorção do parênquima. Os lobos inferiores estão normais (1) Histologicamente há uma densa massa de fibras elásticas que se destacam da pleura espessada (2)

## **10. COMPLICAÇÕES DA FPI:**

Os doentes com FPI podem ter comorbilidades e complicações como exacerbação aguda, hipertensão pulmonar, infeções recorrentes, refluxo gastroesofágico, síndrome da apneia obstrutiva, obesidade, enfisema e aumento da incidência de cancro pulmonar. [6,31]

### **10.1. EXACERBAÇÃO AGUDA DA FPI**

A FPI tem geralmente uma apresentação insidiosa, com sinais e sintomas de insuficiência respiratória progressiva por meses a anos. Embora a sua natureza seja crónica, pode ocorrer uma fase de aceleração em qualquer etapa da história da doença, nomeadamente em doentes com UIP subclínica, sem causa identificável, levando à morte num período de algumas semanas a alguns meses. [1,12] A exacerbação aguda da FPI é definida pelo declínio rápido da função pulmonar durante o curso da doença, que não pode ser atribuído a infeções, embolia pulmonar ou falência cardíaca, e que pode culminar na morte.[1,10,31] Esta pode manifestar-se por agravamento agudo da dispneia com um mês de evolução, novos infiltrados pulmonares na TAC e deterioração da função pulmonar ou trocas gasosas. Estudos estimaram que a sua frequência em dois anos é de aproximadamente 10% e mortalidade de cerca de 60-70% em 3-6 meses. [1,12]

As exacerbações agudas ocorrem entre 10-50% dos doentes com FPI [32] e têm-se tornado cada vez mais importantes como um alvo terapêutico, pois são das principais causas de deterioração clínica. Parece não depender da função pulmonar, idade ou hábitos tabágicos. Não tem tratamento eficaz e expressa-se por dano alveolar difuso, com ou sem membranas hialinas, numerosos focos fibroblásticos, pneumonia organizativa e hemorragia com capilarite sobre um padrão de UIP que é característico de FPI. [1,8,10]

Um grupo de consenso ATS/ERS propôs os seguintes critérios de diagnóstico para a exacerbação aguda de FPI:

1. Agravamento da dispneia em menos de um mês,
2. Diminuição grave da PO<sub>2</sub> arterial,
3. Ausência de infecção pulmonar por aspirado endotraqueal ou LBA,
4. Achados radiológicos de opacidades em vidro despolido e consolidação bilaterais

sobrepostos a um padrão de UIP. [31]

Na agudização, histologicamente podem estar presentes os seguintes padrões: DAD, pneumonia em organização e grandes focos de fibroblastos sobrepostos a fibrose subjacente, sendo que os dois últimos têm melhor prognóstico que o primeiro.[1,10]

As características histológicas do DAD são caracterizadas por membranas hialinas, edema e inflamação aguda intersticial, enquanto que mais tarde, durante o espessamento septal alveolar e fase de organização com fibrose, há hiperplasia dos pneumócitos II e desorganização do espaço aéreo. O DAD é conhecido por também estar associado a muitas outras doenças pulmonares, como a pneumonia intersticial aguda (AIP), infecções pulmonares virais graves e a síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA). [20]

Deve suspeitar-se de uma exacerbação aguda quando surgem opacidades em vidro despolido (por vezes consolidações) extensas ou rapidamente progressivas, sob alterações fibróticas típicas de FPI. [19] A sua extensão e aparência na TAC-AR predizem o prognóstico, [33] podendo classificar-se dois padrões: áreas de opacidade no parênquima, principalmente na região periférica, e áreas de opacificação do parênquima que se espalham rapidamente por todo o pulmão com agravamento fulminante do curso clínico.[10]

Um estudo recente mostrou que há um aumento da expressão de biomarcadores durante a agudização. Comparativamente com os doentes que têm FPI, na agudização há um aumento da expressão dos genes CCNA<sub>2</sub> (regula o ciclo celular aumentando a proliferação das

células epiteliais e não as mesenquimatosas, está aumentado na FPI aguda o que desregula e lesa o epitélio) e  $\alpha$ -defensina.[10]

Durante a agudização também há um aumento de fibrócitos circulantes, pelo que podem servir como biomarcador da FPI e agudização da mesma. Percentagens de fibrócitos > 5% são preditores independentes de mortalidade precoce na FPI. [10]

## **10.2. HIPERTENSÃO PULMONAR**

A hipertensão pulmonar (HTP) caracteriza-se por pressão média na artéria pulmonar superior a 25 mmHg [10,12] e acompanha, frequentemente, a FPI, contribuindo substancialmente para a morbidade e mortalidade desta doença. A fibrose progressiva destrói progressivamente a vasculatura pulmonar o que poderia explicar a HTP, porém ainda não se demonstrou tal correlação. [1]

Em doentes com FPI, especialmente aqueles com doença avançada, a avaliação da presença de HTP pode ser útil na determinação do prognóstico e pode ter um papel no controlo da evolução da doença, triagem para o transplante pulmonar, decisão de potenciais terapêuticas. Marcadores indiretos, como a redução da  $DL_{CO}$ , necessidade de oxigénio suplementar, elevação do NT-proBNP, ou um mau desempenho no 6MWT, devem levantar a suspeita da presença de HTP e da necessidade de confirmação por cateterização, a fim de determinar a PAP. [10]

A HTP pode contribuir para a mortalidade pós transplante na FPI. Os fatores que podem contribuir para a HTP na FPI é a extensão da fibrose, hipoxemia local ou sistémica, tromboembolia pulmonar, disfunção cardíaca, predisposição genética e expressão variável de citocinas. [10]

### **10.3. ENFISEMA PULMONAR**

A sua prevalência em doentes com FPI é de 37-40% e é mais comum em homens fumadores com dispneia. Há preservação relativa do volume pulmonar, com diminuição da  $DL_{CO}$  e hipoxemia no exercício. O melhor preditor de mortalidade, nestes doentes, é o declínio do VEMS. [12] A concomitância destas patologias foi já devidamente identificada na literatura, sob o nome de Síndrome do enfisema e fibrose pulmonar combinados. Estes doentes apresentam globalmente um pior prognóstico.

### **10.4. REFLUXO GASTROESOFÁGICO**

Há uma grande prevalência de RGE na FPI (66-87%) e pode representar um fator de patogénese e progressão, por microaspirações que causam pneumonite e podem contribuir para a inflamação crónica das vias aéreas e fibrose. [6,12] As recentes recomendações da ATS/ERS/JRS/ALAT preconizam o tratamento agressivo do RGE nos doentes com FPI.

### **10.5. SÍNDROME DA APNEIA DO SONO**

Os doentes com FPI têm uma elevada prevalência de síndrome da apneia/hipopneia do sono (SAHS) e outros distúrbios respiratórios do sono. Não se encontrou correlação entre a gravidade da SAHS e parâmetros fisiológicos como CFV,  $DL_{CO}$  ou volumes pulmonares. [12]

## **10.6. OUTRAS COMPLICAÇÕES**

Os doentes com FPI têm maior risco de desenvolver carcinoma broncogénico cuja prevalência é de 5-10% e aumenta com a evolução da doença. Têm igualmente maior risco de doenças cardiovasculares. [12]

## **11. TRATAMENTO**

Antes de se instituir qualquer terapêutica, deve avaliar-se o estágio da doença e prever comorbidades que possam estar presentes e agravar o prognóstico. A abordagem destes doentes tem como objetivo a educação e autogestão, impedir o agravamento da doença (através de terapêutica farmacológica, não farmacológica e cuidados preventivos), tratar os sintomas (tosse, dispneia), identificar candidatos a transplante pulmonar e dar tratamento paliativo nas fases mais avançadas da doença.[12,34]

### **11.1. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO:**

As orientações do comité de ATS/ERS/JRS/ALAT de 2011 foram baseadas em evidências publicadas anteriormente para determinar a qualidade e a força de opções de tratamento existentes. [35] A força dum recomendação reflete a medida em que o tratamento médico confere de forma segura efeitos benéficos que compensam os efeitos indesejáveis dum tratamento, nos doentes para os quais as recomendações se destinam. [36]

Atualmente, as recomendações contra o uso dos seguintes agentes, na FPI, são fortes: corticosteróides, colchicina; ciclosporina A; corticosteróides e imunomoduladores combinados (p.e., azatioprina e ciclofosfamida); interferão  $\gamma$  1b; bosentan; etanercept. [6,37]

As recomendações contra o uso dos seguintes agentes, na FPI, são fracas, pelo que podem ser usados numa minoria de doentes: monoterapia ou combinação da acetilcisteína com azatioprina e prednisona; anticoagulantes. [6,37]

As recomendações a favor dos seguintes são fracas: Pirfenidona, corticosteróides nas exacerbações agudas e tratamento do refluxo gastroesofágico assintomático.

### 11.1.1. TRATAMENTOS SEM BENEFÍCIO RECONHECIDO

#### A) AGENTES ANTI-INFLAMATÓRIOS E IMUNOMODULADORES

- **MONOTERAPIA COM CORTICOSTERÓIDES:** suprimem a imunidade humoral e celular e diminuem as moléculas pró-inflamatórias. Apesar da FPI ter sido inicialmente considerada uma doença inflamatória, concluiu-se que a corticoterapia não é eficaz, não aumenta a sobrevida e o seu uso está associado a grande morbidade, pelos efeitos secundários. [6,7,36] As recomendações contra o seu uso na FPI são fortes. [38] Porém, na ausência de terapia alternativa, os corticosteróides podem ser considerados uma opção razoável em alguns doentes, como aqueles que têm pneumonia intersticial não específica ou exacerbação aguda da FPI. [35,36]
- **AZATIOPRINA:** é um imunossupressor que bloqueia a proliferação das células B e T e diminui os monócitos e granulócitos circulantes. Até ao momento, o seu uso em associação com corticosteróides não mostrou benefícios, nem está recomendado. [7,15]
- **CICLOFOSFAMIDA:** agente quimioterápico citotóxico que foi testado associado com corticosteróides e imunomoduladores, mas sem evidência de benefícios terapêuticos e com potenciais efeitos adversos significativos. [7,15]
- **EVEROLIMUS:** é um derivado da Rapamicina, inibidor da proliferação e usado como imunossupressor para impedir a rejeição de transplantes. Num estudo de 2011, associou-se a maior progressão da doença, comparativamente ao grupo de placebo, má tolerância na dose de 8 mg e não mostrou qualquer benefício comprovado nos doentes com FPI. [7]

## B. AGENTES ANTICOAGULANTES

A lesão repetida às células epiteliais alveolares (AEC) ativa a reparação e consequentemente a cascata de coagulação e o recrutamento de células inflamatórias. No pulmão com fibrose há aumento do fator tecidual e trombina, diminuição da proteína C com aumento da atividade pró-coagulante no espaço alveolar e *turnover* do colagénio. [7]

- **VARFARINA:** É um anticoagulante, inibidor da vitamina K. Um estudo de 2005 que comparou a associação de prednisona e anticoagulantes com a monoterapia de prednisona concluiu que a terapia anticoagulante aumentou a sobrevida livre de doença e a sobrevida na AE-FPI. Porém, o estudo ACE-IFP que comparou a Varfarina com um grupo placebo, associou-a a um aumento da mortalidade, nesta população de doentes, pelo que não se recomenda o seu uso. [37] As recomendações contra o uso da anticoagulação são fortes. [35,36] Não se excluiu, no entanto, que a terapia anticoagulante possa ter benefícios em doentes com exacerbação aguda da FPI ou outras indicações como doença tromboembólica documentada. [36]

## C. ANTAGONISTAS DO RECETOR DA ENDOTELINA E VASODILATADORES

Os estudos em animais e humanos sugeriram que a Endotelina-1 (ET-1) tem um papel relevante na FPI e está aumentada nesta. É um potente vasoconstritor, promove a proliferação dos fibroblastos, a diferenciação dos miofibroblastos, a síntese de colagénio e a mitose de células endoteliais. [7]

- **BOSENTAN:** é um antagonista do recetor da endotelina com propriedades anti-fibróticas e anti-inflamatórias. No estudo BUILD-1 (*Bosentan use in interstitial lung disease*), ao fim de um ano não houve eficácia superior ao placebo nos resultados do 6MWT. No estudo BUILD-3, o tempo de sobrevida não foi maior no grupo com este

fármaco. [25,39] Embora seja bem tolerado, não é uma opção viável no tratamento, pois é ineficaz. Assim, há uma forte recomendação contra o seu uso na FPI. [6,7,10] Por outro lado, este fármaco é eficaz no tratamento da hipertensão arterial pulmonar, a qual se caracteriza por remodelação progressiva da vasculatura. [25]

- **AMBRISENTAN E MACITENTAN:** são outros antagonistas dos recetores da endotelina. O Ambrisentan é mais seletivo e o Macitentan é mais potente. [6,10] Os ensaios clínicos ARTEMIS-IFP e MUSIC que compararam, respetivamente, o Ambrisentan e o Macitentan com o placebo concluíram que estes não são eficazes. [7] O estudo concluiu que o Ambrisentan aumenta a probabilidade de progressão da doença, hospitalizações por exacerbação, pneumonia e progressão da doença. [40]
- **SILDENAFIL:** É um vasodilatador, inibidor da fosfodiesterase-5, cujo uso foi aprovado para a hipertensão pulmonar idiopática. A sua ação vasodilatadora faz presumir que poderia melhorar a relação ventilação-perfusão na FPI. [7] Porém, um estudo de fase III concluiu que o tratamento com Sildenafil não melhorou a distância no 6MWT em comparação com placebo, embora se tenham observado pequenas melhorias no âmbito da dispneia e qualidade de vida. [25]

#### **D. ANTIFIBRÓTICOS E CITOCINAS/ INIBIDORES DA CINASE**

- **INTERFERON- $\gamma$  1b:** citocina imunorreguladora que limita a proliferação dos fibroblastos e a síntese do colagénio, podendo reverter o predomínio das citocinas dos linfócitos Th1 na FPI. O ensaio clínico prospetivo INSPIRE (2009) comparou a sobrevida nos grupos interferão e placebo. Um outro estudo avaliou que o interferão inalado é seguro e bem tolerado. Porém, recebeu uma forte recomendação contra o seu

uso, baseado nos custos elevados, riscos potenciais e na ausência de melhoria da mortalidade. [7,10,35,36].

- **ETANERCEPT:** É um inibidor do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) que está altamente expresso nos indivíduos com FPI. Polimorfismos funcionais desta citocina estão ligados a um risco aumentado de desenvolver a doença. Nenhum estudo até à presente data mostrou benefício no uso deste fármaco, pelo que as recomendações contra são fortes. [7,25]
- **IMATINIB:** é um inibidor da tirosina cinase com ação contra Bcr-Abl, c-kit, TGF- $\beta$  e o recetor do fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGFR) que estimula a mitogénese e quimiotaxia de células mesenquimatosas, como os miofibroblastos, e o aumento da produção de matriz extracelular (EMC). Um estudo de fase II, com 119 doentes, não encontrou nenhum benefício significativo do fármaco em comparação com o placebo em termos de tempo de progressão da doença. [25,41] Para além de não ter eficácia em humanos, tem muitas reações adversas, como erupção cutânea generalizada, diarreia e miopatia. [7]
- **CC-930:** é um inibidor da proteína cinase JNK, cuja ativação está associada ao agravamento da fibrose, inflamação e ambiente pró-coagulante nos doentes com FPI. A inibição da JNK nos pulmões humanos impede a diferenciação dos fibroblastos pelo TGF- $\beta$ 1, pelo que a sua inibição poderia potencialmente servir para fim terapêutico na FPI. Contudo, o benefício/risco não justifica a sua utilização. [7]

### 11.1.2. TRATAMENTOS SOB INVESTIGAÇÃO

#### A) ANTIOXIDANTES/IMUNOSSUPRESSORES/TERAPIA ANTI-INFLAMATÓRIA

- **N-ACETILCISTEÍNA (NAC):** Aumenta a síntese da glutathione que é um potente mediador antioxidante e diminui a fibrose em modelos animais. Esta encontra-se diminuída na FPI, pelo que a NAC pode ser usada na tentativa de prevenir a lesão oxidativa que precede a fibroproliferação.

Um estudo piloto, com duração de 12 semanas, demonstrou que a NAC oral elevou significativamente os níveis de glutathione na LBA e diminuiu o *stress* oxidativo. [31] Este estudo levou ao desenvolvimento de outro estudo multicêntrico, duplamente cego, randomizado (IFIGENIA) que avaliou a eficácia ao longo de um ano de altas doses (600 mg 3id) de NAC oral, juntamente com prednisona e azatioprina, em comparação com estes últimos dois sozinhos. A NAC reduziu significativamente a deterioração da CVF (em 9%) e o declínio da DL<sub>CO</sub>. [31]

O estudo PANTHER-IPF foi desenhado para determinar se esta terapia tripla poderia retardar a progressão da doença e melhorar a função pulmonar em doentes com FPI moderada. Este estudo comparou a terapia tripla com o regime de monoterapia NAC e placebo. [14,25,31] Porém, o braço da terapia tripla foi interrompido pelo aumento da mortalidade nesse grupo (11% para 1% do placebo), maior número de hospitalizações (29% vs. 8%) e maior prevalência de eventos adversos (31% vs. 9%), o que poderá dever-se ao efeito imunossupressor da azatioprina que aumenta o risco de infeções respiratórias, sobretudo nos mais idosos. [15,37,42,43]

A NAC inalada, em monoterapia, parece ter efeito favorável sobre a função pulmonar na doença menos avançada. [15,37,44] Alguns estudos mostraram uma

diminuição nos níveis de KL-6, na taxa de declínio da função pulmonar, aumento da capacidade de difusão e PO<sub>2</sub> capilar, e melhoria da extensão de vidro despolido; porém, até ao momento, existem poucos dados para a sua recomendação. [6,7,12]

As recomendações para a monoterapia com NAC são um “não fraco” e para a terapia tripla um “não forte”.

## **B) ANTIFIBRÓTICO/ ANTIOXIDANTE / ANTI-INFLAMATÓRIO**

- **PIRFENIDONA:** É o único fármaco aprovado para o uso clínico em doentes com FPI. [7,37] É um fármaco, administrado oralmente, com propriedades antipiréticas, analgésicas, anti-inflamatórias, anti-fibróticas, antioxidantes e anti TGF- $\beta$ 1, que inibe a proliferação de fibroblastos, a síntese de proteínas, acumulação de EMC, citocinas pró-fibrinogénicas, IL-6, IL-8, IL-12 e TNF- $\alpha$ , o que foi demonstrado em vários estudos *in vitro* e *in vivo*. [15,25,31] Como a fibrose é um processo irreversível, o objetivo desta terapêutica é retardar a sua progressão. [43]

Um ensaio Japonês de fase II terminou precocemente por um aumento das exacerbações agudas de FPI no grupo de placebo. Porém, no estudo [45] não se verificaram alterações significativas nas exacerbações entre os diferentes grupos.

O primeiro ensaio de fase III sobre a eficácia e segurança da Pirfenidona foi um estudo Japonês, multicêntrico, duplamente cego. Os doentes foram divididos em três grupos, um que recebeu doses elevada de Pirfenidona (1800mg/dia), doses baixas (1200 mg/dia) ou placebo, num ratio de 2:1:2. O objetivo principal era comparar a saturação arterial de oxigénio, por oximetria de pulso, no 6MWT. Porém, este objetivo foi alterado para se verificar a variação na CVF ao fim de 52 semanas. Concluiu-se que houve uma melhoria significativa no declínio da CVF e na sobrevida livre de

progressão no grupo com doses elevadas em comparação com o placebo.[31,43,45–47]

Os ensaios CAPACITY (004 e 006) foram dois ensaios randomizados, duplamente cegos, simultâneos, multinacionais e controlados por placebo, de fase III, destinados a avaliar a segurança e eficácia de Pirfenidona em doentes com FPI e insuficiência ligeira a moderada da função pulmonar. Os estudos 004 (Pirfenidona em altas doses vs. em baixas doses vs. placebo) e o 006 (Pirfenidona vs. placebo) tinham o objetivo de determinar a alteração na CVF ao fim de 72 semanas. Os ensaios não tiveram poder estatístico para avaliar a sobrevida. No estudo 004, o grupo com doses elevadas de Pirfenidona mostrou diminuir significativamente a queda da CVF mas, no estudo 006, não foram encontradas diferenças significativas, embora tenha havido uma redução no declínio da distância percorrida no 6MWT. [7,31,47]

Uma revisão publicada em 2010 da *Cochrane database*, envolvendo os ensaios referidos anteriormente, mostrou que a Pirfenidona melhorou a sobrevida livre de progressão em 30%, pelo que a Pirfenidona foi licenciada em 2011 na Europa para os doentes com doença ligeira a moderada. [15,31,46,47]

O ensaio clínico CAPACITY, randomizado e controlado por placebo pretendia avaliar o efeito da Pirfenidona na progressão da doença. Foi realizado na América do norte e do sul e na Austrália, e avaliou a capacidade vital em 52 semanas, a mortalidade para todas as causas, a distância percorrida no 6MWT, a sobrevida livre de progressão, e o declínio de 10% ou mais da CVF. Mostrou que a Pirfenidona é bem tolerada na dose diária de 2403 mg. [43]

Assim, vários estudos sugerem que a Pirfenidona tem efeitos positivos no tratamento destes doentes, reduzindo o declínio da função pulmonar e melhorando a sobrevida livre de progressão [3,7,10,37,48] Alguns doentes mostraram um aumento

da resistência ao exercício, bem como um aumento da sobrevida livre de progressão de doença. Uma das limitações é que está, apenas, indicada como tratamento de primeira linha apenas na doença ligeira a moderada, com  $DL_{CO} > 35\%$ ,  $CVF > 50\%$  e distância maior ou igual a 150 m no 6MWT. [25,37]

A dose diária aprovada, na Europa, é de 2403 mg, 3 id, e a duração mínima do tratamento é de 12 meses. [31]

Cerca de 50-58% da Pirfenidona liga-se às proteínas plasmáticas e tem um volume de distribuição de 70L. A Pirfenidona é metabolizada pelo citocromo P450 e por o CYP1A2 responsável por cerca de 48% do metabolismo total. Outras isoenzimas que desempenham um papel menor incluem CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP2E1. O principal metabolito é 5-carboxi-Pirfenidona e é inativo. A sua farmacocinética é linear e tem uma depuração de 13,8 L/h quando tomada com alimentos. A sua concentração sanguínea tem um pico ao fim de 1/2h, a semivida média é de aproximadamente 2,4 horas e o trato renal é responsável por mais de 95% da sua eliminação. [47]

O seu mecanismo de ação não é bem conhecido, mas pensa-se que atue em múltiplos alvos, devido à ação antioxidante, anti-TGF e anti-PDGF. [15]

O tratamento foi, geralmente, bem tolerado mas foram descritos alguns efeitos adversos mais comuns como as alterações gastrointestinais, fotossensibilidade/*rash* cutâneo, alterações laboratoriais hepáticas e tonturas. [25,31,43,47] As alterações hepáticas tendem a reverter após a cessação do tratamento. As provas hepáticas devem ser vigiadas antes do início do mesmo, mensalmente nos primeiros 6 meses de tratamento e, posteriormente, trimestralmente. Recomenda-se que se as aminotransferases forem superiores a 5 vezes ou mais o limite superior do normal, ou houver hiperbilirrubinemia e sintomas concomitantes, se suspenda o fármaco. [31]

Em relação às interações, é de esperar que ocorram com substâncias que inibam ou induzam o CYP1A2, tal como a fluvoxamina, potente inibidor que aumenta as concentrações da Pirfenidona até 4 vezes. Outros inibidores são a ciprofloxacina e amiodarona e exemplos de indutores do CYP1A2 são o tabaco e o Omeprazol.

As principais contra-indicações são a hipersensibilidade, a administração concomitante de Fluvoxamina, a gravidez, e a hepatopatia ou nefropatia graves (depuração da creatinina <30 ml/min). [6,7,12,37,47] As recomendações para a Pirfenidona são um “sim fraco” [35] devido aos custos elevados, efeitos colaterais e inconsistente melhoria da função pulmonar. [36]

### **C) REDE DE CITOCINAS ENVOLVIDAS NA ATIVAÇÃO IMUNE E ESTRUTURAL DE CÉLULAS**

- **INIBIDOR DO TGF- $\beta$ :** O TGF- $\beta$  é um agente pró-fibrótico e importante alvo terapêutico na FPI. Porém, também pode atuar como supressor tumoral, pelo que a sua inibição em doentes com FPI pode ser problemática, pois estes têm um aumento do risco de cancro pulmonar. Por esta razão o seu bloqueio direto tem sido afastado. [31]
- **ANÁLOGOS DA SOMASTATINA:** A expressão dos recetores de somatostatina, um regulador de secreção da hormona de crescimento, está aumentada nos doentes com FPI. O SOM230 e o octreótido, análogos da somatostatina, mostraram um efeito antifibrótico na fibrose pulmonar induzida em ratinhos, resultando numa redução da expressão de TGF- $\beta$  e CTGF. No entanto, são necessários mais estudos para confirmar estes achados. [7,49]
- **INIBIDORES DA IL-13, IL-4 e CCL2:** A IL-13 é uma potente estimuladora da proliferação fibroblástica e síntese de matriz extracelular, expressa pelos linfócitos TH<sub>2</sub>. Através da quimiocina CCL<sub>2</sub>, regula positivamente o TGF- $\beta$ 1, estimulando a

fibrose. [7,31] A quimiocina  $CCL_2$  tem atividade quimiotática para monócitos, basófilos, células T, células dendríticas imaturas e fibrócitos. [31] Vários anticorpos anti-IL-3 (QAX576, Tralokinumab, SAR156597) estão a ser testados.

- **TALIDOMIDA:** é um anti-angiogénico, imunomodulador e anti-inflamatório que pode atenuar a fibrose através da inibição do TGF- $\beta$ 1 e expressão do VEGF.[31] A talidomida também representa um promissor tratamento para a tosse persistente refratária, que afeta 80% dos doentes com FPI. [7,50]
- **INIBIDOR DE LOXL2:** A enzima lisil-oxidase está elevada em doenças fibróticas, nomeadamente na FPI e permite a ligação cruzada do colagénio tipo I. O anticorpo monoclonal humanizado GS-6624 (anteriormente AB0024) é um inibidor alostérico de LOXL2 que leva à redução do colagénio fibrilar, da ativação dos fibroblastos e de citocinas inflamatórias, incluindo o TGF -  $\beta$ 1. [7] A sua eficácia ainda está a ser avaliada. [7]

#### D) ANGIOGÉNESE E DEPOSIÇÃO DE COLAGÉNIO

Embora a angiogénese promova a reparação alveolar na FPI, o seu papel pode ser patogénico nesta mesma doença.

- **BIBF 1120:** é um inibidor da tirosina-cinase que suprime a angiogénese através dos recetores do fator de crescimento de fibroblastos (FGFR), plaquetas (PDGFR) e do endotélio vascular (VEGFR). O estudo TOMORROW provou que o BIBF-1120 provoca uma redução da perda de CVF, número de exacerbações e melhora a qualidade de vida.[7,12] Foram descritos efeitos adversos gastrointestinais e de hepatotoxicidade. [31]
- **DOXICICLINA:** Uma característica fundamental da FPI é a deposição excessiva de matriz extracelular (ECM) e rotura da membrana basal, que se pode dever a um

desequilíbrio entre a secreção de metaloproteinases (MMP) e dos seus inibidores (TIMPs), que estão em excesso. Estas proteases promovem uma resposta fibrótica como resultado das suas várias funções biológicas, pelo que a sua inibição representa um atrativo alvo terapêutico. A doxiciclina e inibidores das metaloproteinases parecem atenuar a fibrose; porém, é necessário mais investigação e ensaios clínicos maiores e controlados. [7]

#### **E) SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA.**

Este é um sistema regulador importante da pressão arterial e tanto a renina como a Angiotensina II (ANGII) parecem estar envolvidos na FPI. A ANGIO é uma hormona vasoativa poderosa que atua nos recetores que estão elevados na FPI, AT 1 e 2 e induz a apoptose das células epiteliais alveolares, células endoteliais da artéria pulmonar, proliferação, ativação e migração de fibroblastos, resultando em deposição anormal de componentes da ECM. Assim, a inibição da ANG II ou dos seus recetores, representa um alvo atraente para o tratamento da FPI, e a segurança e eficácia do Losartan estão a ser investigados. [7] O estudo [51] concluiu que o Losartan estabilizou a função pulmonar em doentes com FPI, ao longo de 12 meses, e que este é um agente promissor e de baixa toxicidade. Assim, são necessários mais estudos para testar a sua eficácia.

### 11.1.3. OUTROS AGENTES TERAPÊUTICOS POTENCIAIS.

- **MONÓXIDO DE CARBONO (CO):** o CO tem propriedades antiproliferativas bem descritas e há evidência de que é protetor na lesão pulmonar. Enquanto os mecanismos das propriedades antifibróticas do CO ainda não foram totalmente esclarecidos, estão a ser testadas doses baixas de CO em ensaios de fase II.
- **COTRIMOXAZOL:** parece aumentar a estabilidade das PII por mecanismos ainda não conhecidos, embora se coloquem as possibilidades de ação antibacteriana sobre uma infecção subclínica que agrave a inflamação e fibrose, ação antifúngica e modulação imune.[10] Embora até ao momento não se tenha conseguido provar que tenha efeito na progressão da doença, um estudo [52] fornece alguma evidência de que o tratamento com cotrimoxazol pode melhorar a sobrevivência nos doentes com FPI. Porém são necessários mais estudos para verificar estes resultados.
- **ATIVADOR DA TELOMERASE:** a telomerase estende os telómeros nas células em proliferação, as quais vão sofrendo um encurtamento durante o processo de envelhecimento. A reativação das telomerasas, por exemplo por manipulação da expressão da transcriptase reversa das telomerasas (TERT), pode evitar a perda ou até aumentar a reserva telomérica. A FPI, entre outras doenças, foi associada a mutações da telomerase o que deixa os epitélios suscetíveis à senescência. Entre as mutações envolvidas na FPI familiar, as mutações nos genes da telomerase representam cerca de 15%. Recentemente descobriu-se uma molécula ativadora da telomerase (GRN665 ou TAT2). O potencial terapêutico da GRN510 foi avaliado, num modelo murino, como protetor da FPI e mostrou que houve um aumento dos níveis da telomerase e uma melhoria sintomática da fibrose, pelo que o GRN510 pode revelar-se eficaz como terapêutica para a FPI e possivelmente outras doenças

que envolvam fibrose associada à idade. Porém, serão necessários estudos em seres humanos para confirmar a sua utilidade clínica. [53]

Apesar de mais de uma década de esforços para alterar o curso dramático desta doença e dos avanços significativos na compreensão da sua fisiopatologia, os mecanismos subjacentes à FPI permanecem mal compreendidos. No entanto, os avanços que têm sido feitos proporcionam esperança para a descoberta e desenvolvimento de modalidades de tratamento eficazes no futuro. A natureza da destruição causada no pulmão com UIP é tal que, mesmo que uma terapia revertesse a fibrose, não iria restaurar a função e estrutura pulmonar normais. Assim, o objetivo do tratamento não é melhorar a função pulmonar, mas está direcionado a reduzir ou, idealmente, impedir a progressão da doença, melhorando a sobrevida dos doentes, os seus sintomas e identificar e tratar as comorbilidades. Infelizmente, até à presente data só um agente terapêutico, a Pirfenidona, foi aprovado, na Europa e Ásia, pelo que é necessário o desenvolvimento de novas modalidades de tratamento. [7,31]

## **11.2. TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO:**

De forma semelhante a outras doenças pulmonares crônicas, existem evidências de que a reabilitação pulmonar pode melhorar, a curto prazo, a tolerância ao exercício, o estado de saúde e qualidade de vida. [10]

### **11.2.1. OXIGENOTERAPIA NO DOMICÍLIO**

A hipoxemia noturna é comum nos doentes com FPI e pode ter um impacto sobre a saúde e qualidade de vida, associando-se a níveis de energia reduzidos e défices no funcionamento social e físico durante o dia. Na ausência de dados específicos, recomenda-se administrar oxigenoterapia domiciliária antes de haver hipoxemia significativa em repouso ou se houver dessaturação no 6MWT ( $SaO_2 \leq 88\%$ ). [12] A recomendação pelo comité ATS/ERS para a oxigenoterapia a longo prazo nos doentes com FPI e hipoxemia clinicamente significativa é forte.[6,34,35] Recomenda-se a oxigenoterapia para todos os doentes que manifestem hipóxia noturna, no repouso ou induzida pelo exercício. A oxigenoterapia é benéfica aumentando a sobrevida, função neurofisiológica, capacidade de exercício e diminui a sensação de dispneia. [34]

### **11.2.2. VENTILAÇÃO MECÂNICA**

O uso de ventilação mecânica em doentes com falência respiratória tem recomendação fraca e qualidade de evidência baixa. Há uma grande taxa de mortalidade hospitalar associada à ventilação mecânica em doentes com FPI e falência respiratória. [6,32,35]

### **11.2.3. REABILITAÇÃO RESPIRATÓRIA**

Há um crescente número de estudos que atribuem um benefício modesto à reabilitação pulmonar nos doentes com FPI. Esta envolve uma intervenção multidisciplinar com o condicionamento aeróbico, flexibilidade, treino de força, palestras educativas, intervenções nutricionais, e apoio psicossocial. [6] A reabilitação é segura e eficaz, alivia os sintomas, reduz a duração das hospitalizações, aumenta a tolerância ao exercício, a qualidade de vida e diminui a ansiedade e depressão. [32,54,55] Contudo, não há benefício na sobrevivência a longo prazo. A reabilitação pulmonar bem-sucedida pode exigir alterações comportamentais como a perda de peso, adoção de exercício regular, aprendizagem de técnicas para utilização da respiração, conservação de energia e compreender a utilidade dos medicamentos e do oxigénio suplementar.

Esta é útil nos doentes em estádios mais precoces e, em contraste, parece ter benefícios mais pronunciados em doentes com pior estado funcional. (recomendação fraca, baixa qualidade da evidência). [6,11,12,35,54,56]

### **11.2.4. TRANSPLANTE PULMONAR**

Nos Estado Unidos, a FPI representa a segunda entidade clínica, a seguir ao enfisema, [11] mais prevalente nos transplantes pulmonares e é o único tratamento disponível para os estádios avançados da FPI, [32] permitindo melhoria funcional e aumento da sobrevida. As taxas de sobrevivência de cinco anos após o transplante de pulmão no IPF são estimadas em 50 a 56%. [13] Embora os resultados do transplante na FPI sejam piores do que em muitas outras doenças pulmonares, [57] é a única alternativa terapêutica eficaz, superando todas as terapêuticas farmacológicas. Assim, os doentes com FPI progressiva devem ser propostos para transplante pulmonar, independentemente do tratamento farmacológico, se não tiverem

contra-indicações (recomendação consistente, qualidade da evidência baixa).[12] A recomendação do transplante em doentes selecionados com FPI é forte. [6] As diretrizes gerais recomendam que doentes sintomáticos, com menos de 65 anos, devem ser referenciados para transplante se apresentarem DL<sub>CO</sub> inferior a 35 a 39% do previsto, dessaturação durante o 6MWT de pelo menos 88% e diminuição da CVF de pelo menos 10%, ao longo de um período de 6 meses. [11,31,32] No entanto, as diretrizes para referência para transplante da *Internacional Society for Heart and Lung Transplantation* recomendam que se avalie precocemente os doentes com FPI (histológica ou imagiológica), independentemente da CVF. [7]

Até ao momento não há nenhum estudo definitivo, prospetivo, randomizado, que confirme o benefício do transplante pulmonar único versus duplo, nestes doentes.[11]

A sobrevivência aos cinco anos, após o transplante pulmonar na FPI, é de 50%. [31] Embora o transplante do pulmão seja, atualmente, o único tratamento disponível, os benefícios devem ser cuidadosamente equilibrados com as desvantagens, que são a limitada disponibilidade de doadores de órgãos, o risco sempre presente de infeção ou rejeição, e a necessidade ao longo da vida de terapia imunossupressora. [31]

#### **11.2.5. TERAPIA GÉNICA E CELULAR**

A restauração do epitélio alveolar é um dos efeitos terapêuticos mais desejáveis na FPI, uma vez que se esgota prematuramente o potencial de renovação epitelial pelas células-tronco, possivelmente causado pelo encurtamento dos telómeros. [7]

Assim, é promissor o tratamento com células pluripotentes derivadas de tecidos embrionários ou adultos que se podem diferenciar em células epiteliais e endoteliais do pulmão, melhorando a lesão e fibrose, como foi demonstrado em vários estudos pré-clínicos.

[7] O estudo [58] que utilizou o tecido adiposo como fonte de células pluripotentes em doentes com FPI obteve resultados preliminares promissores, uma vez que não houve casos de reações clinicamente significativas de alergias, infecções, exacerbações agudas ou formação de tecido ectópico e, ao fim de 6 meses, houve uma melhoria ligeira na distância do 6MWT e na CVF.

A FPI resulta da morte das células epiteliais alveolares e na sua substituição por fibroblastos, pelo que esta terapêutica é dirigida de forma a estimular uma correta regeneração do epitélio. Durante a última década, a implantação de células estaminais com capacidade de proliferação e diferenciação em células alveolares foi levantada como estratégia terapêutica. As células-tronco mesenquimatosas são as mais estudadas e utilizadas, uma vez que tem capacidade de se diferenciar em muitos tipos celulares. Porém, os resultados obtidos são divergentes. Por um lado, verificou-se que são capazes de aderirem aos alvéolos e adotar um fenótipo de células epiteliais mas, por outro lado, também foi descrito que se diferenciam em fibroblastos, de modo que aumentam a intensidade da fibrose em vez de diminuir. Até ao momento, a melhor opção terapêutica é administração de células alveolares tipo II que reverteram a fibrinogénese em modelos animais. [12]

Embora a FPI não seja uma doença genética, existem vários polimorfismos relacionados com maior suscetibilidade. A terapia génica só foi realizada experimentalmente inibindo ou administrando a expressão de diferentes microRNA's. [12]

### **11.2.6. CUIDADOS PALIATIVOS**

Os cuidados paliativos visam melhorar a qualidade de vida dos doentes e familiares perante a inevitabilidade desta doença progressiva e até agora incurável. Assim, é importante identificar, avaliar e tratar os principais sintomas, como dor, dispneia ou tosse, considerar os efeitos adversos e custos da medicação, descontinuar fármacos que não são eficazes e reavaliar os doentes frequentemente. A discussão sobre os planos de fim de vida e o prognóstico deve ser uma conversa dinâmica que envolve as necessidades e desejos do doente. [12,34]

O tratamento da tosse e dispneia são indispensáveis para a qualidade de vida dos doentes com FPI e, como tal, os corticosteróides e a talidomida podem ser benéficos na tosse crónica e os opióides (morfina) podem ser usados na dispneia grave e tosse, com cuidadosa monitorização dos efeitos adversos. [6,32]

### **11.3. TRATAMENTO DAS COMORBILIDADES E COMPLICAÇÕES**

A FPI está frequentemente associada a comorbilidades e sintomas que afetam a sua qualidade de vida e devem ser detetadas e tratadas precocemente. [59]

#### **11.3.1. EXACERBAÇÃO AGUDA (EA-FPI)**

Quando se suspeita de exacerbação aguda, deve fazer-se uma TAC torácica de alta resolução, ecocardiograma, lavagem broncoalveolar e despiste de infeção. Muitos destes doentes requerem cuidados intensivos, particularmente na falência respiratória associada a instabilidade hemodinâmica, comorbilidades e hipoxemia grave, com necessidade de monitorização por gasometria e ventilação mecânica. O tratamento mais preconizado baseia-se em doses altas de corticosteróides associados ou não a imunossuppressores (azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, tacrolimus). [6,12,31,32,60,61] Não há ensaios controlados que demonstrem a sua eficácia ou recomendações quanto à dose e duração da corticoterapia. No estudo CAPACITY, a Pirfenidona mostrou ter um papel preventivo benéfico, associado a uma redução significativa do risco de exacerbações agudas. [32]

#### **11.3.2. ENFISEMA PULMONAR**

Recentemente foi descrita uma nova síndrome, a fibrose pulmonar combinada com enfisema (CPFE), que tem uma maior associação com o tabagismo, níveis inferiores de VEMS/CVF, redução marcada da DL<sub>CO</sub>, aumento do risco de desenvolver HTP e impacto negativo no prognóstico. [62] Deve aconselhar-se a cessação tabágica e introduzir oxigenoterapia na presença de hipoxemia. [59]

### **11.3.3. HIPERTENSÃO PULMONAR**

A incidência da hipertensão aumenta com a gravidade da doença. Os doentes com HTP e FPI têm mais dispneia, afeção grave da capacidade de exercício e aumento da mortalidade. Quando diagnosticada, devem excluir-se causas secundárias como SAHS, ICC e embolia pulmonar. A hipoxemia deve ser corrigida com oxigenoterapia e os doentes devem ser referenciados para transplante. Alguns estudos demonstraram melhoria na dispneia, pressão parcial de O<sub>2</sub>, DLC<sub>O</sub> e qualidade de vida com o uso de Sildenafil, pelo que atualmente é recomendado o uso de fármacos vasodilatadores em doentes com HTP moderada a grave (PAPm >35 mmHg por cateterização). No entanto, apresenta fraca recomendação e baixa qualidade de evidência.[12,59]

### **11.3.4. CANCRO DO PULMÃO**

A incidência do cancro do pulmão encontra-se aumentada na FPI e relaciona-se com o tabagismo e sexo masculino. Há um aumento significativo da mortalidade cirúrgica, maioritariamente por maior incidência de exacerbações agudas. Assim, deve minimizar-se a administração de fluídos, evitar elevadas concentrações de oxigénio e volume corrente intra-cirúrgicos. Os doentes com FPI só devem ser submetidos a ressecção cirúrgica do cancro após discussão dos potenciais riscos e benefícios. [59]

### **11.3.5. REFLUXO GASTROESOFÁGICO**

Cerca de 87% dos doentes com FPI têm DRGE [59] e mais de metade dos doentes são assintomáticos o que levantou a suspeição de que a lesão do tecido pulmonar é agravada por microaspiração repetida que desencadeia fibrose. Apesar de serem necessários estudos mais

aprofundados para demonstrar uma relação causal entre o tratamento do RGE e a melhoria da sobrevida, é razoável prescrever empiricamente IBP nestes doentes e recomendar modificações no estilo de vida, tais como a elevação da cabeceira da cama e modificações dietéticas. (recomendação fraca, muito baixa qualidade de evidência).[7,12,31] A monitorização do pH e cirurgia anti-refluxo podem ser consideradas em casos selecionados. [59]

#### **11.3.6. TROMBOEMBOLIA VENOSA**

Parece haver um aumento da incidência da tromboembolia venosa em doentes com FPI, a qual contribui para o aumento da mortalidade. Este aumento da incidência pode dever-se a uma diminuição da mobilidade ou ativação da cascata de coagulação na lesão pulmonar. Recomenda-se a profilaxia da tromboembolia em doentes hospitalizados que têm doenças intersticiais do pulmão. [59]

#### **11.3.7. DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA**

Vários estudos sugerem que há um aumento do risco de síndromes coronárias agudas nos doentes com FPI. O mecanismo é desconhecido mas pensa-se que a FPI acelera o processo aterosclerótico pelo aumento de produção de citocinas e fatores de crescimento que induzem a inflamação e um estado de pró-coagulação. Assim, recomenda-se que todos os doentes com sintomas de isquemia do miocárdio, calcificação das coronárias moderada a grave na TAC ou que irão realizar transplante pulmonar devam ser encaminhados para consultas de cardiologia e eventualmente realizar cateterismo cardíaco. [59]

### **11.3.8. SÍNDROME DA APNEIA DO SONO**

Dada a sua elevada prevalência na FPI e os efeitos adversos na qualidade de vida da hipoxemia noturna, deve considerar-se a realização de polissonografia do sono e a iniciação de suporte ventilatório com pressão positiva contínua das vias aéreas (CPAP) quando necessário. [59]

### **11.3.9. ANSIEDADE E DEPRESSÃO**

A sobrevivência reduzida destes doentes faz com que ansiedade e depressão sejam comuns. Os preditores independentes de depressão incluem a gravidade da dispneia, qualidade do sono, redução da CVF, dor e estado funcional. O tratamento da depressão pode reduzir a perceção da dispneia.

A depressão é mais comum nos doentes que têm comprometimento do sono. [34] Os médicos devem estar atentos a sintomas depressivos, iniciando, quando necessário, antidepressivos e terapia cognitiva comportamental. A reabilitação pulmonar, para além de aumentar a qualidade de vida e melhorar a dispneia, reduz os sintomas de ansiedade e depressão. [34,59]

### **11.3.10. VACINAÇÃO**

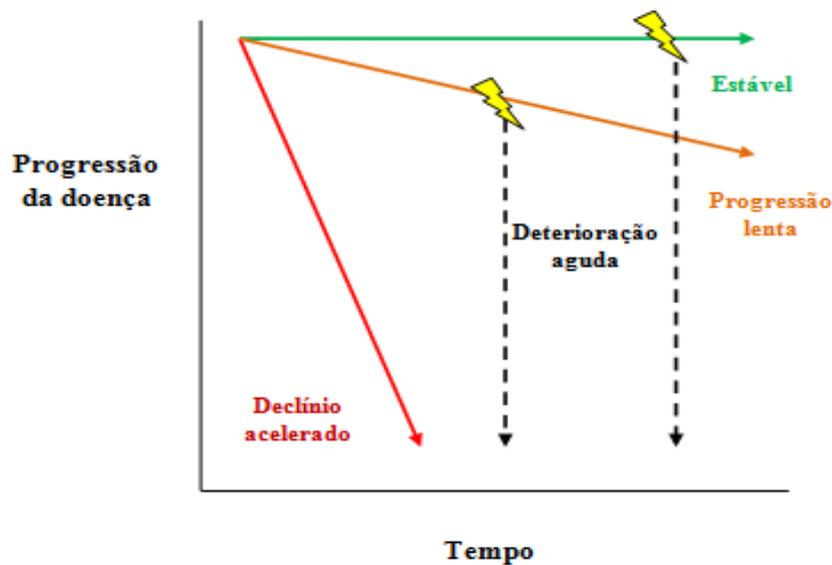
As vacinas da gripe e pneumocócica estão associadas a menor morbidade e mortalidade, pelo que todos os doentes com FPI devem receber a vacina da gripe anualmente e a pneumocócica de cinco em cinco anos. [34]

## 12. PROGNÓSTICO E EVOLUÇÃO

Não há tratamento eficaz para a FPI, em parte devido ao desconhecimento da patogênese, pelo que muitos doentes são referenciados para transplante pulmonar.[1]

O seu curso clínico é variável, podendo permanecer estável, sofrer um declínio gradual ou apresentar períodos de exacerbação aguda (Figura 2).[1,3,10,12]

Mais frequentemente, a doença evolui de forma assintomática por muitos anos, à medida que aumenta a fibrose pulmonar, conduzindo à dependência de oxigenoterapia e, por fim, à morte por falência respiratória ou por complicações de comorbilidades, estágio tardio em que há um padrão imagiológico em “favo de mel” e fibrose irreversíveis. [3]



**Figura 2. História natural da FPI.** Existem várias possibilidades de história natural na FPI. A maioria, dos doentes, tem uma “progressão lenta”, alguns permanecem “estáveis”, enquanto outros doentes têm um “declínio acelerado”. A minoria dos doentes pode ainda, ter uma “deterioração aguda” e imprevisível por razões desconhecidas ou complicações, como a pneumonia. Esta, pode ser fatal ou levar a um agravamento substancial da doença. A frequência relativa de cada uma das histórias naturais é desconhecida. [6]

A natureza imprevisível da FPI sublinha a importância de se identificar fatores que possam refinar o prognóstico, tais como os seguintes, possivelmente relacionados com pior prognóstico: idade superior a 70 anos, sexo masculino, comorbilidades (hipertensão pulmonar, enfisema, cancro), exacerbações agudas, grau de dispneia marcado, tabagismo, diminuição da capacidade de difusão do monóxido de carbono ( $DL_{CO}$ ), diminuição da capacidade vital forçada (CVF), elevado grau de fibrose na TAC de alta resolução (TAC-AR), número de focos de fibroblastos na histopatologia e biomarcadores específicos. [1,12]

## **13. CASO CLÍNICO**

### **Breve introdução**

Este caso demonstra como é realizado o diagnóstico, acompanhamento e tratamento de um doente com fibrose pulmonar idiopática.

### **História da doença atual:**

Doente do sexo masculino, 72 anos de idade, com quadro clínico de dispneia progressiva, cansaço fácil, tosse produtiva com expectoração mucosa, de agravamento noturno, com início há, cerca de, quatro anos. Sem antecedentes pessoais patológicos relevantes. O doente não apresenta quaisquer hábitos tabágicos ou alcoólicos, bem como alergias conhecidas. Relativamente à sua história ocupacional, trabalhou na indústria hoteleira, como empregado de mesa, e como construtor civil, durante seis anos (entre os 44 e 50 anos). Atualmente dedica-se à atividade agrícola e caça, nos tempos livres. Não se registaram exposições ambientais relevantes, com a exceção do contacto frequente com o cão, seu animal de estimação. Não se conhece contacto com doentes com tuberculose, viagens recentes para o exterior ou história familiar de doença respiratória.

### **Exame físico:**

Ao exame físico, o doente apresentava-se com bom estado geral, auscultação cardíaca normal e auscultação pulmonar com ferveores crepitantes basais bilateralmente.

### **Exames auxiliares de diagnóstico:**

A radiografia do tórax revelou, em ambos os campos pulmonares, acentuação do reforço das arborizações broncovasculares, hilares e peri-hilares bilateralmente. No andar médio

esquerdo, há um pequeno nódulo denso, bem definido de muito provável natureza granulomatosa residual. Verificou-se aumento do índice cardiotorácico. (Figura 17)



**Figura 17. Radiografia do tórax PA de doente com fibrose pulmonar idiopática.**

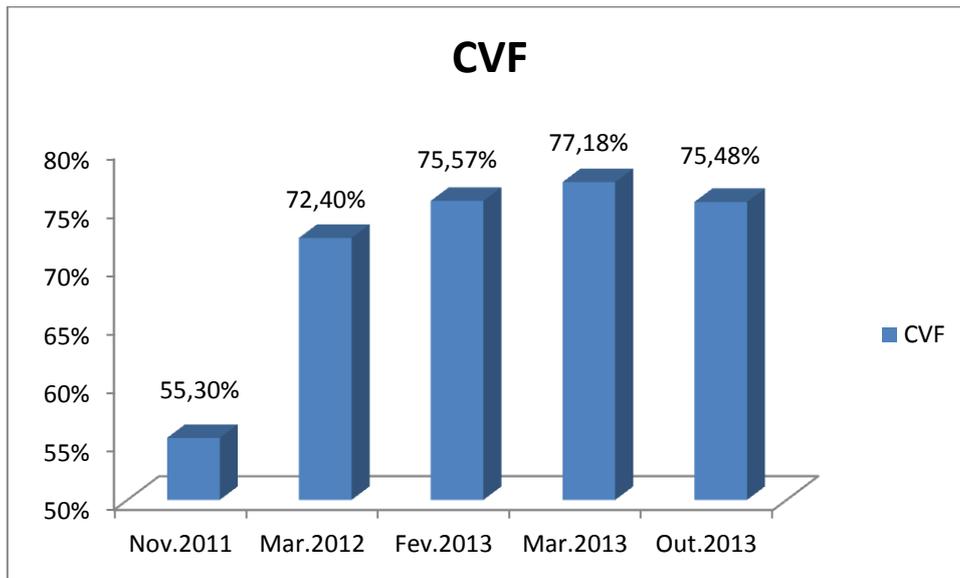
Posteriormente realizou-se TAC de alta resolução do tórax que revelou vários gânglios mediastínicos e hilares, os maiores com critérios de adenomegália, ectasia do ramo principal da artéria pulmonar (3.3 cm) e dos seus ramos (ramo direito com 2,9 cm e esquerdo com 3,3 cm). Na janela do pulmão, há distorção arquitetural pela presença de opacidades bilaterais irregulares reticulares e formações quísticas, de predomínio subpleural, configurando o aspeto em “favo de mel”, mais acentuado nos lobos inferiores, com discretas áreas em vidro despolido. Existem zonas de espessamento septal irregular e bronquiectasias de tração difusas bilateralmente. Sem derrame pleural ou pericárdico. Estas alterações são compatíveis com fibrose pulmonar, padrão UIP.

Realizaram-se exames cardíacos, nomeadamente ecocardiograma e Holter. O primeiro revelou ligeira dilatação na aurícula esquerda com restantes cavidades cardíacas e raiz dos grandes vasos de dimensões normais. O ventrículo esquerdo apresenta paredes de normal espessura. Boa função sistólica global. Não são aparentes alterações da motilidade segmentar.

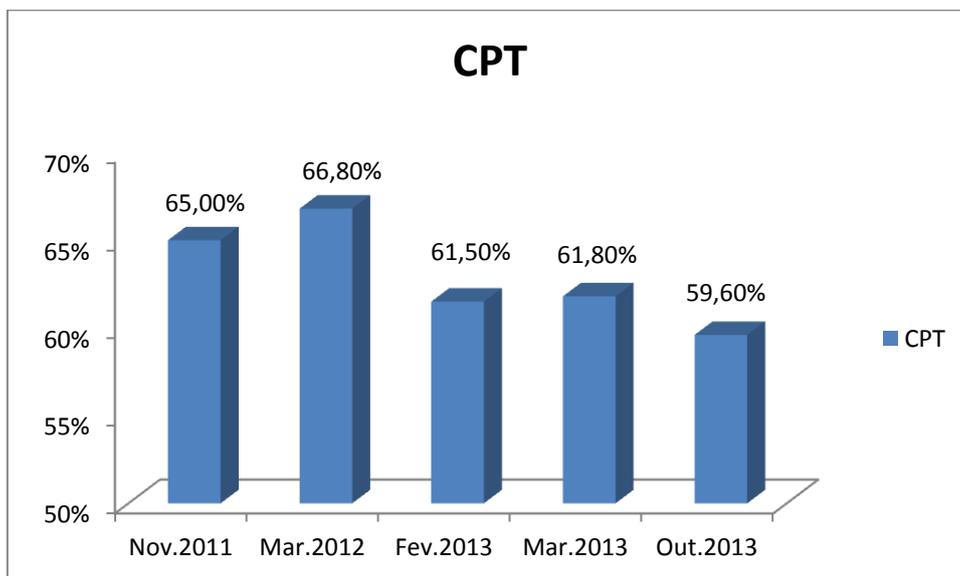
Verificaram-se alterações de tipo fibrodegenerativo nas válvulas mitral e aórtica (em relação com faixa etária). Por doppler, há sinais de regurgitação mitral e aórtica, de grau ligeiro. As restantes estruturas valvulares não têm alterações significativas. O pericárdio apresenta características normais. O ECG do Holter esteve em ritmo sinusal durante todo o registo, com frequência cardíaca entre 43 bpm e 114 bpm (média 61 bpm). Registaram-se extrassístoles supraventriculares raras, com 107 extrassístoles isoladas, 11 pares e 14 salvas de taquicardia supraventricular, a maior com 25 complexos. Registaram-se também, extrassístoles ventriculares muito raras polimórficas, com 17 isoladas. As conduções, auriculoventricular e intraventricular, estão dentro dos limites da normalidade. Sem alterações significativas da repolarização ventricular. Assintomático.

As análises sanguíneas não revelaram alterações dignas de registo. Foram negativas para imunoglobulinopatias e a eletroforese foi normal. Os doseamentos de anticorpos de doenças autoimunes sistémicas foram negativos, nomeadamente para o fator reumatoide, anticorpos antinucleares e citoplasmáticos (anti-ds-DNA, anti-SSA60, SSB, Sm, RNP e Scl70), vasculites e doença da membrana basal glomerular (anticorpos anti-cANCA e anti-pANCA), doenças hepáticas autoimunes (anticorpos anti-mitocondriais, anti-piruvato DH e anti-músculo liso), anemia perniciosa (anticorpos anti-células parietais gástricas) e síndrome antifosfolipídico (anti-cardiolipinas). A TSH, T3L e T4 L foram normais. Os marcadores tumorais também foram negativos (CEA, AFP, PSA, CA19.9, CA 72,4, CA125, CYFRA 21,1, SCC, neuroenolase específica).

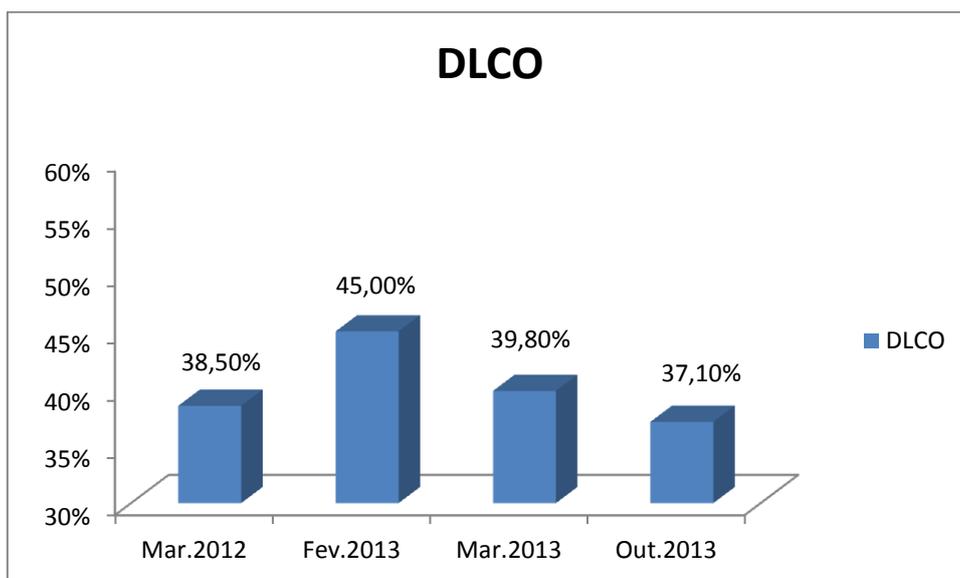
Os estudos funcionais respiratórios sugeriram uma limitação funcional moderada, com padrão restritivo moderado (valores de CVF entre 55,3% e 77,2%), diminuição da capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO entre 37,1% e 45% do valor previsto) e hipoxemia no repouso (pO<sub>2</sub> de 72mmHg). (Figuras 18-21)



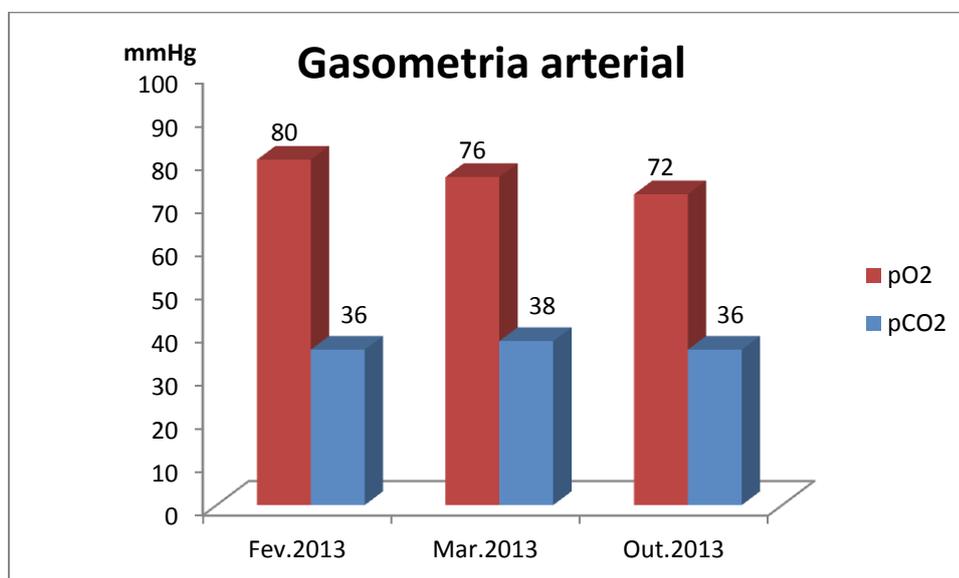
**Figura 18. Capacidade vital funcional**



**Figura 19. Capacidade pulmonar total**



**Figura 20. Difusão pelo monóxido de carbono**



**Figura 21. Gasometria arterial (o valor da saturação de oxigénio foi sempre de 95-96%).**

O doente realizou ainda, duas provas da marcha dos 6 minutos, as quais registaram dessaturações, com SpO<sub>2</sub> de 74 e 77%.

Realizou-se broncofibroscopia com lavagem broncoalveolar. A árvore brônquica esquerda e direita apresentavam ligeira atrofia da mucosa e secreções viscosas aderentes ao fibroscópio, que foram aspiradas e enviadas para análise microbiológica. Os orifícios apresentam-se todos permeáveis, esporões afilados e móveis.

A LBA revelou 8% de linfócitos, 8% de neutrófilos e relação CD4/CD8 de 2,58. O exame bacteriológico do aspirado brônquico apresentou cultura polimicrobiana, crescimento de flora comensal sem significado patogénico e a pesquisa de micobactérias foi negativa.

### **Diagnóstico**

De acordo com as recomendações internacionais, perante a clínica e os achados da TAC-AR, foi discutido em reunião multidisciplinar e atribuído o diagnóstico de FPI, sem necessidade de dados histológicos.

### **Tratamento**

Relativamente à medicação habitual deste doente, esta inclui a N-Acetilcisteína 600mg 3id (Fluimucil®) e Ranitidina. Neste momento, aguarda a introdução no mercado de Pirfenidona. Perante o 6MWT, foi solicitada autorização para prescrição de oxigénio líquido para deambulação.

## 14. CONCLUSÃO

A FPI é uma patologia de interesse crescente, que representa cerca de 55% de todas as pneumonias intersticiais idiopáticas. Geralmente tem uma clínica insidiosa, com sinais e sintomas de insuficiência respiratória progressiva por meses a anos; porém, embora a sua natureza seja crônica, pode ocorrer uma fase de aceleração, sem causa identificável, levando à morte num período de algumas semanas a meses. Apesar de uma grande variabilidade no tipo de evolução, é uma doença devastadora, sem cura que está inexoravelmente associada a um mau prognóstico.

Os principais diagnósticos diferenciais da FPI são as doenças do tecido conjuntivo, pneumonite de hipersensibilidade crônica, pneumoconioses (asbestose) e outras pneumonias intersticiais idiopáticas.

Excluídas causas de doença intersticial do pulmão, o padrão UIP na TAC torácica de alta resolução é muitas vezes suficiente para fazer o diagnóstico. O padrão de UIP é caracterizado por opacidades reticulares periféricas, subpleurais, predominantemente bilaterais nas bases, atenuação em vidro despolido (menos extenso que as opacidades reticulares) e padrão em “favo de mel” (quistos subpleurais), o que conduz à distorção do parênquima pulmonar com bronquiectasias.

No caso de dúvidas no diagnóstico ou ausência de UIP na TAC-AR, a FPI pode ser diagnosticada combinando-se com a biópsia pulmonar. De acordo com os resultados da TAC-AR e da biópsia pulmonar, podem fazer-se os seguintes diagnósticos de FPI: definitivo, provável ou possível. Assim, para uma maior precisão do diagnóstico é extremamente importante a discussão multidisciplinar, entre pneumologistas, imagiologistas e anatomopatologistas

O papel da LBA na FPI permanece controverso e não deve ser realizada na maioria dos doentes, apesar de ser útil para excluir outras condições, nomeadamente infeção ou

pneumonite de hipersensibilidade crónica. O indicador com maior impacto na LBA para diagnóstico de FPI é a ausência de linfocitose. A LBA pode ser solicitada quando a TAC-AR não é sugestiva ou há contraindicações para a realização de biópsia pulmonar.

A avaliação da função ventilatória não é específica e é caracterizada por um padrão restritivo, redução do volume pulmonar e capacidade pulmonar total, relação VEMS/CVF normal, diminuição da  $DL_{CO}$ , aumento  $P(A-a)O_2$  (diferença de pressão  $O_2$  alveolar-arterial) e diminuição da  $PO_2$  no repouso e exercício. Os testes usados para prever a gravidade da FPI são os testes de exercício cardiopulmonar (CPET) e a prova da marcha dos 6 minutos (6MWT).

Está indicado fazer testes serológicos para exclusão de doenças do tecido conjuntivo, mesmo na ausência de sinais e sintomas, uma vez que estas também se podem apresentar por um padrão UIP e têm melhor prognóstico do que os doentes com doença idiopática.

Os biomarcadores medem uma característica biológica num dado momento, relativamente a uma dada doença, correlacionando-se com a sua presença, progressão ou resposta à terapêutica e poderão vir a otimizar a inclusão de doentes na lista para transplante pulmonar. A sua utilização ainda parece futurista, mas pode vir a tornar-se uma rotina

Ultimamente tem havido um progresso importante na compreensão da fisiopatologia desta doença, o que permite o estudo e desenvolvimento de novos alvos terapêuticos. Porém, até ao momento a Pirfenidona é o único fármaco aprovado para os doentes com FPI. Assim, na FPI, as recomendações contra o uso dos seguintes agentes são fortes: corticosteróides, colchicina; ciclosporina A; corticosteróides e imunomoduladores combinados (p.e. azatioprina e ciclofosfamida); interferão  $\gamma$  1b; bosentan; etanercept. As recomendações contra o uso dos seguintes agentes são fracas, pelo que podem ser usados numa minoria de doentes: monoterapia de acetilcisteína ou combinação desta com azatioprina e prednisona e anticoagulantes. As recomendações a favor dos seguintes são fracas: Pirfenidona,

corticosteróides nas exacerbações agudas e tratamento ativo do refluxo gastroesofágico assintomático.

A FPI está frequentemente associada a comorbilidades e sintomas que afetam a sua qualidade de vida e devem ser detetadas e tratadas precocemente. Os doentes com FPI podem ter várias comorbilidades e complicações, como exacerbação aguda, hipertensão pulmonar, infecções recorrentes, refluxo gastroesofágico, síndrome da apneia do sono, enfisema e aumento da incidência de cancro pulmonar (mais no sexo masculino e fumadores).

Na sequência de exacerbação aguda, estes doentes podem necessitar de cuidados intensivos, particularmente na falência respiratória associada a instabilidade hemodinâmica, comorbilidades, hipoxemia grave. O tratamento mais preconizado baseia-se em doses altas de corticosteróides associados ou não a imunossuppressores (azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, tacrolimus).

Quanto ao enfisema, deve aconselhar-se a cessação tabágica e introduzir a oxigenoterapia na presença de hipoxemia.

A incidência da hipertensão aumenta com a gravidade da doença. Os doentes com HTP e FPI têm mais dispneia, afeção grave da capacidade de exercício e aumento da mortalidade. Os fármacos vasomotores estão indicados nos casos de HTP moderada a grave (PAPm > 35 mmHg por cateterização).

A maioria dos doentes com FPI têm DRGE, pelo que é razoável prescrever empiricamente IBP e recomendar modificações no estilo de vida, tais como a elevação da cabeceira da cama e cuidados dietéticos.

Vários estudos sugerem que há um aumento do risco de síndromes coronárias agudas nos doentes com FPI, pelo que devem ser referenciados para consultas de cardiologia e eventualmente realizar cateterismo cardíaco, na presença de sintomas.

A síndrome da apneia do sono é comum nos doentes com FPI e pode ter um impacto negativo sobre a saúde e qualidade de vida, associando-se a níveis de energia reduzidos e défices no funcionamento social e físico durante o dia. Na suspeição de hipoxemia noturna, deve considerar-se a realização de polissonografia do sono e a iniciação de suporte ventilatório com pressão positiva contínua das vias aéreas (CPAP), quando necessário.

Na ausência de dados específicos, recomenda-se administrar oxigenoterapia domiciliária quando se verifica hipóxia noturna, no repouso ou induzida pelo exercício.

A sobrevivência reduzida destes doentes faz com que a ansiedade e depressão sejam comuns. Deve ter-se em atenção os sintomas depressivos e iniciar, quando necessário, antidepressivos e terapia cognitiva comportamental.

As vacinas da gripe e pneumocócica estão associadas a menor morbidade e mortalidade, pelo que todos os doentes com FPI devem receber a vacina da gripe, anualmente, e a pneumocócica, de cinco em cinco anos.

Atualmente há, ainda, um crescente número de estudos que atribuem um benefício modesto à reabilitação pulmonar nos doentes com FPI, sendo útil no alívio dos sintomas e melhoria da qualidade de vida.

Até à presente data, o transplante pulmonar é o único tratamento disponível para os estádios avançados da FPI, permitindo melhoria funcional e aumento da sobrevida. Porém, a seleção dos doentes para transplante deve ser cuidadosamente equilibrada com as desvantagens, dada a limitada disponibilidade de doadores de órgãos, o risco sempre presente de infeção, rejeição, e a necessidade ao longo da vida de terapia imunossupressora.

Desta forma, os cuidados paliativos assumem especial relevância, nestes doentes, pelo que o tratamento da tosse e dispneia são indispensáveis para a qualidade de vida e, como tal, os corticosteróides e a talidomida podem ser benéficos na tosse crónica e os opióides

(morfina) podem ser usados na dispneia e tosse graves, com cuidadosa monitorização dos efeitos adversos.

## **15. AGRADECIMENTO**

A minha mensagem de agradecimento dirige-se a todos que tornaram esta Tese de Mestrado possível, nomeadamente:

Ao meu orientador Professor Doutor Carlos Robalo e co-orientadora Doutora Sara Freitas, pela disponibilidade, acompanhamento, rigor científico e supervisão ao longo de toda a elaboração deste trabalho.

Aos meus pais, irmã, namorado e amigos que me prestaram um apoio incondicional, durante esta jornada de seis anos de curso.

A todos, que acabo de mencionar, quero deixar os meus mais sinceros agradecimentos.

## 16. ABREVIATURAS

**AEC:** Células epiteliais alveolares.

**AFOP:** Fibrinose aguda e pneumonia organizada.

**AIP:** Pneumonia intersticial aguda.

**ALAT:** Sociedade torácica latino-americana

**ANGII:** Angiotensina II.

**ATS:** Sociedade torácica americana.

**BPC:** Biópsia pulmonar cirúrgica.

**COP:** Pneumonia organizada criptogénica.

**CPAP:** Pressão positiva contínua das vias aéreas.

**CPET:** Testes de exercício cardiopulmonar.

**CTGF:** Fator de crescimento do tecido conjuntivo.

**CV:** Capacidade vital

**CVF:** Capacidade Vital Forçada

**DAD:** Dano alveolar difuso

**DIP:** Pneumonia intersticial descamativa.

**DL<sub>CO</sub>:** Capacidade de difusão do monóxido de carbono.

**DPI:** Doenças Pulmonares Intersticiais.

**EA-FPI:** Exacerbação aguda da FPI.

**ECM:** Matriz extracelular.

**EMT:** Transição epitélio-mesenquimatosa.

**ERS:** Sociedade respiratória europeia.

**ET-1:** Endotelina

**FGF:** Fator de crescimento dos fibroblastos.

**FPI:** Fibrose Pulmonar Idiopática.

**HTP:** Hipertensão pulmonar

**ICC:** Insuficiência cardíaca congestiva.

**JRS:** Sociedade respiratória japonesa.

**LAM:** Linfangioleiomatose.

**LBA:** Lavagem broncoalveolar.

**LIP:** Pneumonia intersticial linfoide.

**NAC:** N-acetilcisteína.

**NSIP:** Pneumonia intersticial não específica.

**NT-proBNP:** N-terminal do pró-peptídeo natriurético cerebral.

**PAPm:** Pressão média na artéria pulmonar.

**PDGF:** Fator de crescimento derivado das plaquetas.

**PDGFR:** Recetor do fator de crescimento derivado das plaquetas.

**PID:** Pneumonia intersticial descamativa.

**PII:** Pneumonia intersticial idiopática.

**PPFE:** Fibroelastose pleuroparenquimal idiopática.

**RB-ILD:** Doença intersticial pulmonar associada a bronquiolite respiratória.

**RGE:** Refluxo gastroesofágico.

**SAOS:** Síndrome da apneia obstrutiva do sono.

**SARA:** Síndrome da angústia respiratória do adulto.

**SP:** Proteína surfactante.

**SRIF:** Fibrose intersticial relacionada com o tabaco.

**TAC-AR:** TAC de alta resolução.

**TEP:** Tromboembolia pulmonar.

**TSC:** Complexo de esclerose tuberosa.

**TVP:** Trombose venosa profunda.

**UIP:** Pneumonia intersticial usual.

**VATS:** Cirurgia toracoscópica vídeo-assistida.

**VC:** Volume corrente.

**VEMS:** Volume expiratório máximo no primeiro segundo.

**VEGF:** Fator de crescimento do endotélio vascular.

**6MWT:** Teste da caminhada dos 6 minutos.

## 17. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Caminati A, Harari S. IPF : New insight in diagnosis and prognosis. *Respir. Med.* 2010;104:S2–S10.
2. Cicchitto G, Sanguinetti CM. Idiopathic pulmonary fibrosis : the need for early diagnosis. *Multidiscip. Respir. Med.* 2013;8:1.
3. Bois RM. An earlier and more confident diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Resp Rev* 2012;21:141–6.
4. Wells A. The revised ATS/ERS/JRS/ALAT diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)-practical implications. *Respir. Res.* 2013;14 Suppl 1:S2.
5. Wells AU. Managing diagnostic procedures in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. Rev.* 2013;22:158–62.
6. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An Official ATS / ERS / JRS / ALAT Statement : Idiopathic Pulmonary Fibrosis : Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am. Thorac. Soc. Doc.* 2011;183:788–824.
7. Rafii R, Juarez MM, Albertson TE, Chan AL. A review of current and novel therapies for idiopathic pulmonary fibrosis. *J Thorac Dis* 2013;5:48–73.
8. ATS Board of Directors and ERS Executive Committee. American Thoracic Society / European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002;165:277–304.
9. Plönes T, Osei-Agyemang T, Elze M, Palade E, Wagnetz D, Loop T, et al. Morbidity and mortality in patients with usual interstitial pneumonia (UIP) pattern undergoing surgery for lung biopsy. *Respir. Med.* 2013;107:629–32.
10. Harari S, Caminati A. Update on diffuse parenchymal lung disease. *Eur Respir Rev* 2010;19:97–108.
11. O’Connell OJ, Kennedy MP, Henry MT. Idiopathic pulmonary fibrosis: treatment update. *Adv. Ther.* 2011;28:986–99.
12. Xaubet A, Ancochea J, Bollo E, Franquet T. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. *Arch. Bronconeumol.* 2013;
13. Zolak JS, de Andrade J a. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2012;32:473–85.
14. Mahendran S, Sethi T. Treatments in idiopathic pulmonary fibrosis : time for a more targeted approach? *Q J Med* 2012;105:929–34.
15. Hilberg O, Simonsen U, du Bois R, Bendstrup E. Pirfenidone: significant treatment effects in idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin. Respir. J.* 2012;6:131–43.

16. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch D a, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013;188:733–48.
17. Cottin V, Cordier J-F. Velcro crackles: the key for early diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis? *Eur Respir J* 2012;40:519–21.
18. Ryerson CJ, Collard HR. Update on the diagnosis and classification of ILD. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2013;19:453–9.
19. Sverzellati N. Highlights of HRCT imaging in IPF. *Respir. Res.* 2013;14:S3.
20. Kaarteenaho R. The current position of surgical lung biopsy in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Res.* 2013;14:1–10.
21. Luo Q, Han Q, Chen X, Xie J, Wu L, Chen R. The diagnosis efficacy and safety of video-assisted thoracoscopy surgery ( VATS ) in undefined interstitial lung diseases : a retrospective study. *Orig. Artic.* 2–7.
22. Blanco M, Rodríguez M, Albort J. Surgical lung biopsy for diffuse lung disease . Our experience in the last 15 years. *Rev. Port. Pneumol.* 2013;19:59–64.
23. Ohshimo S, Bonella F, Cui A, Beume M, Kohno N, Guzman J, et al. Significance of Bronchoalveolar Lavage for the Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:1043–7.
24. Cha S, Chang CS, Kim EK, Lee JW, Matthay MA, Golden JA, et al. Lung mast cell density defines a subpopulation of patients with IPF. *Natl. Inst. Heal.* 2013;61:98–106.
25. Cottin V. Changing the idiopathic pulmonary fibrosis treatment approach and improving patient outcomes. *Eur Resp Rev* 2012;21:161–7.
26. Manali ED, Lyberopoulos P, Triantafillidou C, Kolilekas LF, Sotiropoulou C. MRC chronic Dyspnea Scale : Relationships with cardiopulmonary exercise testing and 6-minute walk test in idiopathic pulmonary fibrosis patients : a prospective study. *BMC Pulm. Med.* 2010;:10:32.
27. Zhang Y, Kaminski N. Biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2012;18:441–6.
28. Huang H, Peng X, Nakajima J. Mini-Review Advances in the study of biomarkers of idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. *Biosci. Trends* 2013;7:172–7.
29. Cordeiro CR, Alfaro TM, Freitas S. Clinical case : Differential diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Res. Notes* 2013;6:S1.
30. Galvin JR, Frazier AA, Franks TJ. Collaborative Radiologic and Histopathologic Assessment of Fibrotic Lung Disease. 2010;255.

31. Adamali H, Maher T. Current and novel drug therapies for idiopathic pulmonary fibrosis. *Drug Des. Devel. Ther.* 2012;6:261–72.
32. Egan JJ. Follow-up and nonpharmacological management of the idiopathic pulmonary fibrosis patient. *Eur Resp Rev* 2011;20:114–7.
33. Fujimoto K, Taniguchi H, Johkoh T, Kondoh Y, Ichikado K, Sumikawa H, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: high-resolution CT scores predict mortality. *Eur. Radiol.* 2012;22:83–92.
34. Danoff S, Schonhoft EH. Role of support measures and palliative care. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2013;19:480–4.
35. Behr J. Evidence-based treatment strategies in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Resp Rev* 2013;22:163–8.
36. Behr J, Richeldi L. Recommendations on treatment for IPF. *Respir. Res.* 2013;14:S6.
37. Albera C, Ferrero C, Rindone E, Zanotto S, Rizza E. Where do we stand with IPF treatment ? *Respir. Res.* 2013;14:S7.
38. Richeldi L. Assessing the treatment effect from multiple trials in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Res* 2012;21:147–51.
39. King TE, Brown KK, Raghu G, Bois RM, Lynch DA, Martinez F, et al. BUILD-3 : A Randomized , Controlled Trial of Bosentan in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:92–9.
40. Raghu G, Behr J, Brown KK, Egan JJ, Kawut SM, Flaherty KR, et al. Original Research Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis With Ambrisentan. *Ann. Intern. Med.* 2013;158:641–649.
41. Daniels CE, Lasky JA, Limper AH, Mieras K, Gabor E, Schroeder DR, et al. Imatinib Treatment for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:604–10.
42. Wells AU, Behr J, Costabel U, Cottin V, Poletti V. Triple therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: an alarming press release. *Eur Respir J* 2012;39:805–6.
43. Potts J, Yogaratnam D. Pirfenidone: a novel agent for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann. Pharmacother.* 2013;47:361–7.
44. Sugiyama YU, Nakata KO, Yoshimura KU, Takeuchi MA. Efficacy of inhaled N-acetylcysteine monotherapy in patients with early stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirol. APSR* 2012;17:467–77.
45. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010;35:821–9.

46. Antoniou KM, Margaritopoulos GA, Siafakas NM. Pharmacological treatment of idiopathic pulmonary fibrosis : from the past to the future. *Eur Resp Rev* 2013;22:281–91.
47. Cottin V. The role of pirfenidone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Res.* 2013;14:S5.
48. Cano-jiménez E. Fibrosis pulmonar idiopática : tratamiento con pirfenidona. *Arch. Bronconeumol.* 2013;48:16–8.
49. Gb M, Ww Y, Cc L, Kc C, Ch C, Zf U, et al. Octreotide treatment of idiopathic pulmonary fibrosis : a proof-of-concept study. *Eur Respir J* 2011;39:4–7.
50. Horton MR, Hallowell RW. Revisiting thalidomide: fighting with caution against idiopathic pulmonary fibrosis. *Drugs Today (Barc).* 2012;48:661–71.
51. Couluris M, Kinder BW, Xu P, Gross-King M, Krischer J, Panos RJ. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with losartan: a pilot project. *Lung* 2012;190:523–7.
52. Shulgina L, Cahn AP, Chilvers ER. Treating idiopathic pulmonary fibrosis with the addition of co-trimoxazole : a randomised controlled trial. *Thorax* 2013;68:155–62.
53. Jourdan C, Saux L, Davy P, Brampton C, Ahuja SS, Fauce S, et al. A Novel Telomerase Activator Suppresses Lung Damage in a Murine Model of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *PLoS One* 2013;8.
54. Belkin A, Swigris JJ. Health-related quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis: where are we now? *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2013;19:474–9.
55. This L, Georges S, Question- R. Short of breath , short of benefit : Important considerations for the rehabilitation of IPF patients. *Respirol. APSR* 2011;16:1163–4.
56. Kozu R, Jenkins S, Senjyu H. Effect of disability level on response to pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirol. APSR* 2011;:1196–202.
57. Algar FJ, Espinosa D, Moreno P, Illana J, Cerezo F, Alvarez A, et al. Results of lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Transplant. Proc.* 2010;42:3211–3.
58. Tzouvelekis A, Koliakos G, Ntoliou P, Baira I, Bouros E, Oikonomou A, et al. Stem cell therapy for idiopathic pulmonary fibrosis : a protocol proposal. *J. Transl. Med.* 2011;9:182.
59. King C, Nathan SD. Identification and treatment of comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis and other fibrotic lung diseases. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2013;19.
60. Horita N, Akahane M, Okada Y, Kobayashi Y, Arai T. Tacrolimus and Steroid Treatment for Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Intern. Med.* 2011;50:189–95.

61. Sakamoto S, Homma S, Miyamoto A, Kurosaki A. Cyclosporin A in the Treatment of Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Intern. Med.* 2009;;109–15.
62. Pires FS, Mota PC, Melo N, Costa D, Jesus JM, Cunha R, et al. Fibrose pulmonar idiopática : apresentação clínica , evolução e fatores de prognóstico basais numa coorte portuguesa. *Rev. Port. Pneumol.* 2013;19.