

# Recomendações para o diagnóstico e tratamento da fibrose pulmonar idiopática

ALAT 2015

[Recommendations for the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis]

*Junho 2015*  
Publicação Oficial da  
Associação Latino-americana  
de Tórax (ALAT)



## Autores

### Revisores

Selman, Moisés<sup>3</sup>; Undurraga, Álvaro<sup>2</sup>

### Coordenadores

Buendía–Roldán, Ivette<sup>3</sup>

Caro Fabián, Matías<sup>1</sup>

Curbelo, Pablo<sup>5</sup>

Mejía, Mayra<sup>3</sup>

Noriega, Lorena<sup>4</sup>

### Colaboradores

Alberti, María Laura<sup>1</sup>

Estrada, Andrea<sup>3</sup>

Fernández, Martín Eduardo<sup>1</sup>

Florenzano, Matías<sup>2</sup>

Gaxiola, Miguel<sup>3</sup>

Guevara, Eric<sup>4</sup>

Jalilie, Alfredo<sup>2</sup>

Juárez, Fortunato<sup>3</sup>

Kierszenbaum, Mónica<sup>5</sup>

Mateos, Heidegger<sup>3</sup>

Meerovich, Ethel<sup>5</sup>

Nájera, Marcela<sup>3</sup>

Paulin, Francisco<sup>1</sup>

Pensado, Lya<sup>3</sup>

Pinzón–Cuca, Víctor<sup>4</sup>

Rodríguez, Juan Carlos<sup>2</sup>

Rodríguez–Barreto, Omar<sup>3</sup>

Vargas–Domínguez, Claudia<sup>3</sup>

Agradecemos aos laboratórios DOSA e Boheringer–Ingelheim por seu apoio nas reuniões do grupo de trabalho.

- 1 Hospital de Rehabilitación Respiratoria “María Ferrer”  
Buenos Aires, Argentina
- 2 Instituto Nacional del Tórax  
Santiago de Chile, Chile
- 3 Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias  
“Ismael Cosío Villegas”, México DF, México
- 4 Complejo Hospitalario de la Caja de Seguro Social  
Panamá, Panamá
- 5 Hospital Maciel  
Montevideo, Uruguay

## Índice

|                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------|----|
| Autores                                                   | 2  |
| Índice                                                    | 2  |
| Apresentação                                              | 3  |
| Introdução                                                | 4  |
| Definição                                                 | 5  |
| Classificação                                             | 5  |
| Epidemiologia, incidencia e prevalencia                   | 5  |
| História natural e fenótipos                              | 6  |
| Dados clínicos                                            | 9  |
| Avaliação funcional no diagnóstico<br>e seguimento na FPI | 9  |
| Radiologia                                                | 10 |
| Histopatologia                                            | 14 |
| Comorbidades associadas à FPI                             | 15 |
| Tratamento da FPI                                         | 16 |
| Conclusões                                                | 21 |
| Bibliografia                                              | 23 |

Departamento de Doenças Intersticiais da  
Associação Latino-americana de Tórax (ALAT)

### Correspondência:

Mayra Mejía  
Calzada de Tlalpan 4502. Tlalpan  
CP 14080. México DF. México  
e-mail: medithmejia1965@gmail.com

Número especial da Revista Educativa da ALAT

## respirar

© Associação Latino-americana de Tórax, ALAT. Junho 2015

www.alatorax.org

ISSN: 1688–6402

Todos os direitos reservados.

**Proibida sua reprodução sem autorização da ALAT.**

Contato por reproduções impressas:

Secretaria ALAT através de <https://www.alatorax.org/contacto>

# **Apresentação**

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma doença pulmonar crônica progressiva e fatal; muitas vezes é subdiagnosticada, por isso a identificação correta é essencial para o prognóstico e evolução dos pacientes.

A fim de rever os critérios internacionais para esta entidade e unificar a aplicação dos mesmos nos diferentes países da América Latina, o Departamento de Doenças Intersticiais da ALAT teve a tarefa de reunir os membros ativos da ALAT que trabalham em centros referência de FPI, que aceitaram em participar na elaboração destas Recomendações de maneira desinteressada.

Este documento tem como objetivo ajudar os médicos latino-americanos a padronizar o estudo de pacientes com FPI e chegar a um diagnóstico preciso e oportuno, por isso ele também conta com uma revisão dos tratamentos atuais para a FPI.

Os autores e colaboradores esperam que este projeto de publicação das Recomendações em FPI seja útil para o desenvolvimento da medicina respiratória latino-americana e que, além disso, continuando com as notáveis gestões que o Departamento concretizou nos últimos anos, seja o início de novos projetos e um incentivo claro para a integração de novos membros.

DEPARTAMENTO DE DOENÇAS INTERSTICIAIS – ALAT

# Introdução

As doenças pulmonares intersticiais difusas (DPID) representam um grupo de entidades heterogêneas de comportamentos variáveis, mas com características clínicas, funcionais e radiológicas muito semelhantes. Embora sejam consideradas patologias pouco frequentes, na prática clínica pneumológica foi relatado que podem representar até 15% das consultas a especialistas<sup>1</sup>, daí, o objetivo de haver realizado estas recomendações para unificar o conhecimento destas doenças.

Os autores e revisores consideram como objetivos deste documento: que seja fácil de ler, compreensível e prático para o médico, com aplicabilidade no seu meio e com aspectos específicos para a América Latina.

É proposta uma classificação geral de DPID (descrita na Tabela 1), onde se coloca ênfase nas pneumonias intersticiais idiopáticas (PII), já que geralmente são as mais frequentes e a este grupo pertence à fibrose pulmonar idiopática (FPI), a mais agressiva das doenças fibrosantes do pulmão (tabela 2). Esta entidade representa, em alguns lugares, até 50 a 60% da casuística de pneumonias intersticiais idiopáticas<sup>2</sup>. A partir de 2000, com a publicação do consenso da *ATS/ERS*, foram definidos os critérios para o diagnóstico, evolução e tratamento<sup>3</sup>.

Em 2011, foi atualizada a informação sobre esta doença com base nos avanços publicados para redefinir os critérios de diagnóstico e as novas recomendações de tratamento<sup>4</sup> (Tabela 3). Por isso, o nosso grupo teve como motivo principal começar esta série de revisões das DPID com a fibrose pulmonar idiopática.

**Tabela 1.**

Classificação da doença pulmonar intersticial difusa

| De causa conhecida                                                                                                                                                                                | Pneumonias Intersticiais idiopáticas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Outras                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Doença do tecido conjuntivo (DTC), pós inorgânicos (pneumoconiose), fármacos, radioterapia, pós orgânicos (pneumonite por hipersensibilidade), doenças hereditárias (ex. doença Hermansky-Pudlak) | <b>Comuns:</b> fibrose pulmonar idiopática, pneumonia intersticial não específica, bronquiolite respiratória associada a DPI, pneumonia intersticial descamativa, pneumonia organizada criptogênica, pneumonia intersticial aguda.<br><br><b>Raras:</b> pneumonia intersticial linfóide, fibroelastose pleuropulmonar.<br><br><b>Inclassificáveis</b> | Sarcoidose, histiocitose X (granulomatose de células de Langerhans), proteinose alveolar, microlitíase alveolar, linfangioleiomiomatose, eosinofilias pulmonares, amiloidose |

Modificado de Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 277–304, Am J Respir Crit Care Med 2013; 188: 733–748

**Tabela 2.**

Frequência relatada das PII, classificadas como comuns

|                                                          |        |
|----------------------------------------------------------|--------|
| Fibrose pulmonar idiopática                              | 47-64% |
| Pneumonia intersticial não específica                    | 14-36% |
| Pneumonia intersticial descamativa                       | 10-17% |
| Bronquiolite Respiratória – Doença Pulmonar Intersticial | 10-17% |
| Pneumonia organizada criptogênica                        | 4-12%  |
| Pneumonia intersticial aguda                             | < 2%   |
| Pneumonia intersticial linfóide                          | < 2%   |

Traduzido de Proc Am Thorac Soc 2006; 3: 285–292

**Tabela 3.**

Critérios diagnósticos ATS/ERS/JRS/ALAT

|                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.<br>Exclusão de outras causas conhecidas de doença intersticial difusa (por exemplo, exposições ambientais domésticas ou ocupacionais, doenças do tecido conjuntivo e toxicidade a fármacos) |
| 2.<br>Padrão de PIU na tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) em pacientes aos quais não tenha sido realizada biópsia pulmonar                                                    |
| 3.<br>Combinação de características específicas de pneumonia intersticial usual na TCAR e biópsia pulmonar                                                                                     |

Traduzido de Am J Respir Crit Care Med 2011;183: 788-824

## DEFINIÇÃO

A FPI é uma forma específica de doença pulmonar intersticial fibrosante de origem desconhecida limitada ao pulmão e localizada dentro das PII, sendo entre elas, a forma mais comum e a que apresenta um pior prognóstico de curto prazo. Ela ocorre principalmente em adultos mais velhos, é progressiva, crônica e irreversível. Tem um padrão radiológico e/ou histopatológico de pneumonia intersticial usual (PIU).

Trata-se de uma doença que, invariavelmente, se associa com mau prognóstico e, geralmente, termina com a vida do paciente, embora a história natural da mesma seja variável e imprevisível. Neste contexto, a média de sobrevivência é de três anos, mas pode haver pacientes com uma sobrevivência individual que pode variar de alguns meses a quase uma década.<sup>3-4</sup>

## CLASSIFICAÇÃO

Embora tenham sido propostas várias classificações em base à gravidade no momento do diagnóstico, atualmente não existe uma classificação universal e padronizada da FPI.

No entanto, este grupo propõe uma classificação prática que poderia ajudar o médico a reconhecer rapidamente a situação e os riscos futuros do paciente classificando-o entre os pacientes com alto risco de morte em curto prazo (2 anos) e de baixo risco no momento do diagnóstico, conforme preenchem ou não os critérios estáticos ou dinâmicos.

Os *critérios estáticos* são aqueles que ocorrem no momento do diagnóstico e os *critérios dinâmicos* são aqueles observados durante o acompanhamento da doença (Tabela 4).

Esta classificação pode ajudar a que nos posicionemos de modo mais personalizado frente a cada paciente e, assim, aplicar várias estratégias terapêuticas, tanto farmacológicas como não farmacológicas, dependendo do caso.

**Tabela 4.**

Pacientes com FPI com alto risco de morte em curto prazo (2 anos), pelo menos um critério

| Critérios Estáticos                                                                                                       | Critérios Dinâmicos                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Grau avançado de dispneia (Grau 3 ou 4 mMRC)                                                                              | Aumento do grau de dispneia                       |
| $DL_{CO} \leq 40\%$                                                                                                       | Queda da FVC > 10% em 6 meses                     |
| Dessaturação $\leq 88\%$ durante o teste de caminhada de 6 minutos (Deve-se valorizar o fator da altura sobre este valor) | Queda da $DL_{CO}$ > 15% em 6 meses               |
| Marcado faveolamento na TCAR de tórax                                                                                     | Progressão rápida dos sintomas (menos de 6 meses) |
| Hipertensão pulmonar associada                                                                                            |                                                   |
| Parâmetros gasométricos de Insuficiência respiratória                                                                     |                                                   |
| Enfisema combinado com FPI (mais de 10% de enfisema na TC)                                                                |                                                   |

Modificado de Am J Respir Crit Care Med 2011; 183:788–824

## EPIDEMIOLOGIA, INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA

Até o momento não se sabe com certeza qual é a prevalência e incidência real da FPI.

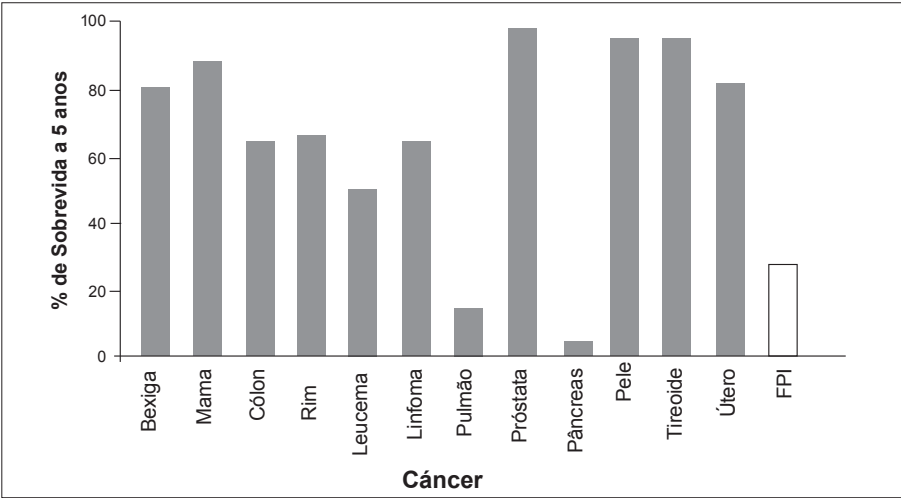
Os estudos sobre prevalência e incidência vêm dos Estados Unidos da América (EUA), Europa, Japão e Taiwan<sup>5-8</sup>. No momento da publicação dessas recomendações não temos informação epidemiológica na América Latina em relação à FPI.

A informação utilizada vem de bancos de dados gerados a partir de sistemas de atenção primária, seguros de saúde, certidões de óbito, revisão de anatomia patológica das autópsias e em alguns casos através de questionários a pneumologistas, por isso, em geral, não cumprem os critérios diagnósticos aceitos pelas guias internacionais ATS/ERS/JRS/ALAT de 2014 (tabela 3).

Além dos diferentes critérios de diagnóstico utilizados atualmente em diferentes partes do mundo, estima-se que a prevalência da FPI é:

- Nos EUA, de 14 a 27,9 casos por 100.000 habitantes utilizando uma definição estrita e entre 42,7 a 63 casos por 100.000 pessoas utilizando uma definição mais ampla da FPI.
- Na Europa, varia de 1,25 a 23,4 casos por 100.000 habitantes.
- No Japão, 2,95 casos por 100.000 habitantes.
- Em Taiwan de 6,7 casos por 100.000 habitantes utilizando

**Figura 1.**  
Sobrevida em 5 anos na FPI  
comparada com diferentes  
neoplasias. Traduzido de: Eur  
Respir Rev 2012; 21(124): 141-6.  
American Cancer Society, 2010



do uma definição de critério mais amplo e de 4,9 por 100.000 utilizando uma definição mais estrita.

Por outro lado, a incidência anual relatada de FPI é:

- Nos EUA varia entre 6,8 a 17,4 por 100.000 habitantes.
- Na Europa, varia entre 0,22 a 7,4 casos por 100.000 habitantes.
- Em Taiwan foi de 0,6 a 1,4 por 100.000 habitantes.

Um fato importante é que de acordo aos diferentes estudos se percebe que a incidência e a prevalência da FPI têm aumentado nos últimos anos<sup>9</sup>. No entanto, se desconhece se isso é real ou se é um melhor reconhecimento da doença, ou se é devido à pesquisa incidental na tomografia de tórax.

De acordo com as diretrizes sobre diagnóstico e tratamento da FPI da SEPAR de 2013, estima-se que na Espanha a FPI pode estar afetando cerca de 7.500 pessoas.<sup>10</sup>

Na América Latina (AL) não existem até o momento, dados epidemiológicos sobre esta doença, pelo qual se iniciou um registro de FPI envolvendo os centros identificados de referência no Departamento de Doenças Intersticiais da ALAT,

o que vai permitir conhecer alguns dados mesmo que não estejam incluídos todos os países da AL.

Por outro lado, quando se estratificam os dados epidemiológicos por sexo e idade fica claro que a FPI é predominante no sexo masculino (~ 2: 1) e o número de casos aumenta conforme a idade aumenta, especialmente em idosos acima de 75 anos<sup>11</sup> (Tabela 5).

A mortalidade ocasionada pela FPI é muito elevada e inclusive maior do que a descrita para alguns tipos de câncer<sup>12</sup> (Figura 1). No geral, a sobrevivência média estimada é de três anos.

Nos EUA, entre 1992 e 2003, relatou-se uma mortalidade atribuída à FPI de 61,2 mortes por 1.000.000 em homens e 54,5 por 1.000.000 em mulheres<sup>13</sup>. Por outro lado, há evidências que sugerem um aumento na mortalidade por FPI nas últimas duas décadas (Figura 2).

A causa mais frequente de morte é insuficiência respiratória devido à progressão da doença ou exacerbação aguda (60%), mas outras causas importantes de mortalidade são a doença coronariana, embolia pulmonar, infecções e câncer de pulmão.

**Tabela 5.**  
Prevalência e Incidência FPI/Idade e Gênero em Bernalillo County, New México 1988 a 1993.

| Grupo de Idade (anos) | Prevalência / 100.000 pessoas |          | Incidência / 100.000 Pessoas / ano |          |
|-----------------------|-------------------------------|----------|------------------------------------|----------|
|                       | Homens                        | Mulheres | Homens                             | Mulheres |
| 35 – 44               | 2,7                           | -        | 4,0                                | -        |
| 45 – 54               | 8,7                           | 8,1      | 2,2                                | 4,0      |
| 55 – 64               | 28,4                          | 5,0      | 14,2                               | 10,0     |
| 65 – 74               | 104,6                         | 72,3     | 48,6                               | 21,1     |
| > 75                  | 174,7                         | 73,2     | 101,9                              | 57,0     |

Traduzido de Am J Respir Crit Care Med 1994;150:967–72

## HISTÓRIA NATURAL E FENÓTIPOS

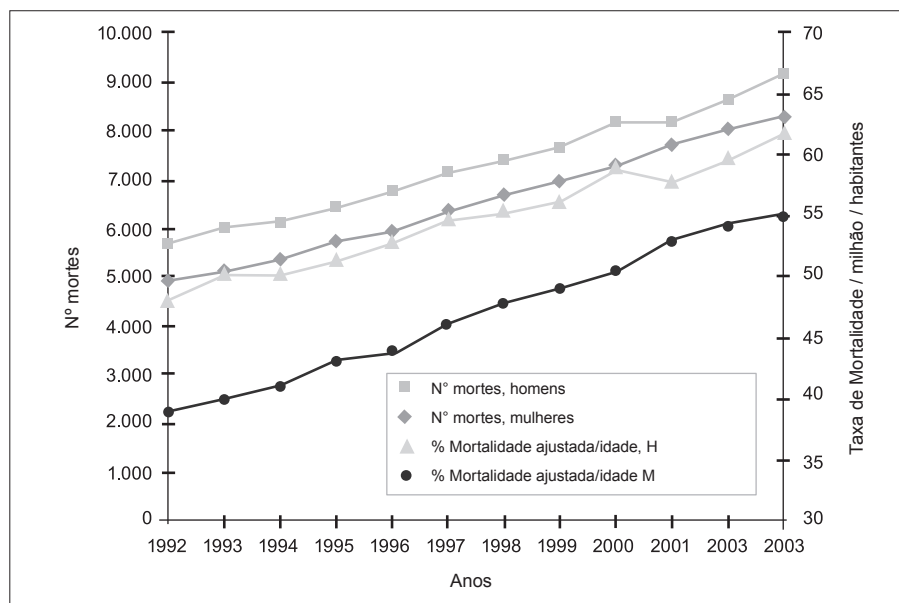
A tentativa de descrever diferentes fenótipos em pacientes com FPI deve-se à necessidade de encontrar pistas que possam prever o comportamento clínico, o prognóstico e resposta ao tratamento. A possibilidade de agrupar os pacientes com FPI segundo a presença de certas características clínicas conformando fenótipos<sup>14</sup>, talvez nos permita em um futuro realizar tratamentos mais personalizados e eficazes.

Em outras doenças respiratórias, como o câncer de pulmão, a asma brônquica e a doença pulmonar obstrutiva crônica, já existem vários tratamentos para os diferentes fe-

**Figura 2.**

Taxa de Mortalidade na FPI, 1992–2003 nos EUA. (Número de mortes / ano/ 1.000.000)

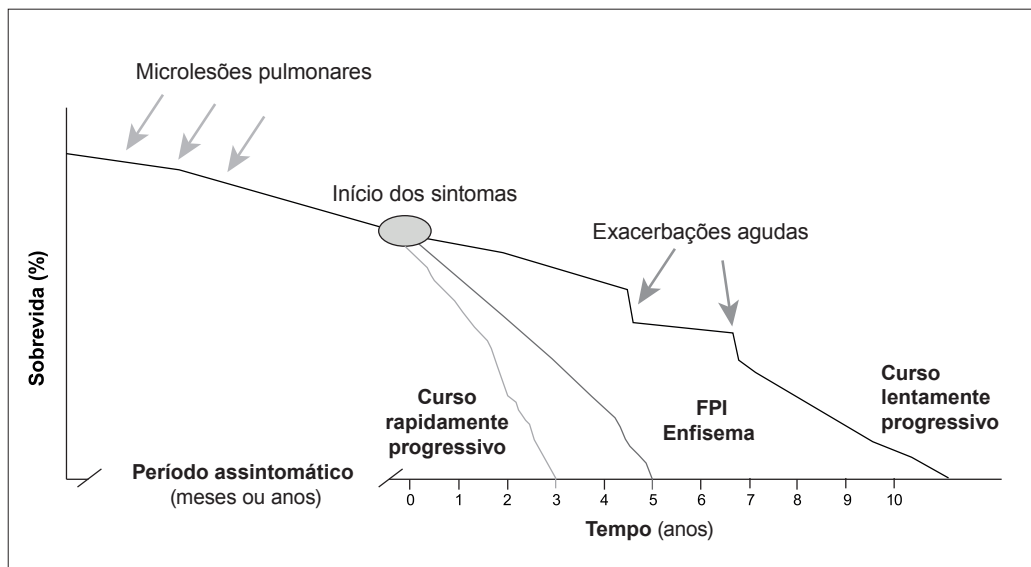
Traduzido de: Am J Respir Crit Care Med 2007; 176:278.



**Figura 3.**

Diferentes fenótipos de fibrose pulmonar idiopática

Traduzido de: Lancet 2011; 378 (9807): 1949-61



nótipos. A heterogeneidade que a FPI mostra, os complexos mecanismos patogênicos e os diferentes fenótipos de progressão obrigam a pensar, que, como em outras doenças respiratórias, é improvável a existência de um tratamento eficaz para todos os pacientes igualmente.

A história natural desta doença é difícil de prever. Hipoteticamente são descritos quatro fenótipos diferentes de acordo com a evolução da doença.<sup>4,15</sup> (Figura 3):

1. *Progressores lentos.*
2. *Progressores rápidos.*
3. *Pacientes que indiferentemente à sua progressão apresentam exacerbações agudas de sua FPI.*

4. *FPI com enfisema (síndrome combinada).*

Embora seja possível reconhecer estes padrões diferentes de comportamento retrospectivamente, até agora não há nenhuma ferramenta definitiva que nos permita reconhecer qual será o padrão de comportamento evolutivo de cada paciente individual prospectivamente.

O reconhecimento de preditores clínicos e/ou sorológicos para identificar diferentes fenótipos comportamentais poderá permitir uma melhor adaptação às estratégias terapêuticas.

Em continuação são descritos em maior detalhe os diferentes fenótipos da FPI conforme a sua evolução.

### Pacientes com progressão lenta, “*progressores lentos*”:

- A maioria dos pacientes com FPI evolui com uma deterioração lenta e progressiva da função pulmonar.
- São denominados “*progressores lentos*” aqueles pacientes que no momento do diagnóstico relatam sintomas de duração superior a 24 meses, ou que sobrevivem mais de 3 anos após o diagnóstico.
- Estes pacientes podem ter tempos de sobrevivência médios de até 6 anos (comparado com a sobrevivência média de 3 anos).
- Em relação à evolução funcional, costumam mostrar uma diminuição sutil da CVF, e/ou DL<sub>CO</sub>, com uma queda anual da CVF de aproximadamente 130 a 210 ml por ano.
- De 5 a 20% destes pacientes podem ter exacerbações (exacerbação aguda) que pode precipitar uma fase final de sua doença.

### Pacientes com progressão rápida, “*progressores rápidos*”

- Uma minoria de pacientes, entre 10 a 15%, tem uma rápida deterioração dos sintomas e da função pulmonar.
- São chamados de “*progressores rápidos*” aqueles pacientes que no momento do diagnóstico relatam sintomas de menos de 6 meses de evolução, com deterioração importante dos seus testes de função respiratória ou aqueles que mostram uma queda na CVF de mais do que 10% ou da DL<sub>CO</sub> de mais de 15% em 6-12 meses.
- Esta progressão rápida pode levar o paciente à insuficiência respiratória em um período de alguns meses a 1 ou 2 anos (contra a sobrevivência média de 3 anos dos progressores lentos).
- Comparado com o fenótipo de progressão lenta, nestes pacientes geralmente domina ainda mais o sexo masculino, história de tabagismo e apresentam diferente perfil de expressão gênica.

### FPI com evolução indistinta, que apresentam

#### “*exacerbações agudas*”<sup>16-18</sup>

- Pacientes que, independentemente do tipo de progressão, têm sua evolução alterada por episódios de rápida deterioração sem causa aparente (exacerbações agudas da FPI).
  - Esta exacerbação pode levar o paciente à morte, mas se isso não acontecer, inevitavelmente o leva a um grau mais baixo de sua função pulmonar do que anteriormente estava.
  - Afeta 5 a 20% dos pacientes com FPI na sua evolução.
  - Define-se “*exacerbação aguda*” da FPI como uma piora rápida da doença sem causa clara e é necessário descartar infecção, embolia pulmonar, insuficiência cardíaca e todas as causas que justifiquem o quadro 16 (Tabela 6).
  - Se não forem preenchidos os critérios da tabela 6, se denominará “*Suspeita de exacerbação aguda*”.
- Não se sabe até o momento, quais são os preditores de

**Tabela 6.**

Critérios clínicos para definir uma exacerbação aguda da FPI

|    |                                                                                                                                                 |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. | Diagnóstico prévio ou simultâneo de FPI                                                                                                         |
| 2. | Piora inexplicável ou desenvolvimento de dispneia nos últimos 30 dias                                                                           |
| 3. | TCAR com novas imagens em vidro fosco bilateralmente e/ou consolidação, sobrepostas ao padrão PIU                                               |
| 4. | Ausência de infecção pulmonar através de aspirado endotraqueal ou BAL                                                                           |
| 5. | Exclusão de causas alternativas incluindo: insuficiência cardíaca esquerda, embolia pulmonar ou uma causa identificável de lesão pulmonar aguda |

uma exacerbação aguda, embora haja alguma relação entre fatores predisponentes e o desenvolvimento da mesma (Tabela 7).<sup>17</sup> A importância das exacerbações agudas se deve à alta taxa de mortalidade, superior a 60%. Além disso, os pacientes que sobrevivem podem ter uma mortalidade anual de até 90% depois da alta hospitalar.

**Tabela 7.**

Fatores predisponentes de exacerbações agudas na FPI

|    |                                                                        |
|----|------------------------------------------------------------------------|
| 1. | Presença de refluxo gastroesofágico                                    |
| 2. | Sobrepeso ou obesidade                                                 |
| 3. | Baixa reserva da função respiratória                                   |
| 4. | Procedimentos invasivos (biópsia e/ou broncoscopia)                    |
| 5. | Ventilação mecânica (alto volume corrente e/ou alta FiO <sub>2</sub> ) |
| 6. | Balanço positivo de fluidos                                            |

### FPI com enfisema “*síndrome combinada*”<sup>19</sup>

- A associação de fibrose pulmonar idiopática com enfisema tem sido descrita como uma nova síndrome, com características clínicas, funcionais e prognóstico próprios.
- Sua apresentação clínica inclui dispneia, história de tabagismo (atual ou anterior) em 90% dos casos, enfisema nos lóbulos superiores, fibrose nos lóbulos inferiores e alterações nas trocas gasosas.
- Os estudos funcionais mostram uma capacidade pulmonar total conservada (CPT) com aumento do volume residual (RV) (“*volumes pulmonares pseudonormais*”).
- Também foi descrita uma CVF basal maior com respeito à FPI isolada e uma menor queda da CVF no seguimento, no entanto, a troca gasosa está severamente comprometida a partir do diagnóstico inicial.
- É frequentemente associada com hipertensão pulmonar, o que lhe confere um pior prognóstico (com a sobrevivência a um ano de 60%).

Além dos fenótipos descritos existem certas características clínicas de importância na avaliação desses pacientes, como a FPI assimétrica:

- A FPI é considerada assimétrica quando a lesão pulmonar predomina substancialmente em um dos dois pulmões.
- Um fato interessante é que esses pacientes apresentam com mais frequência a doença por refluxo gastroesofágico (DRGE) <sup>4</sup>, um maior envolvimento do pulmão direito e acima de tudo têm um maior envolvimento no mesmo lado do pulmão sobre o qual dormem.

Estes achados sugerem que a DRGE contribui na forma de progressão desta entidade. Inclusive se descreve que estes pacientes podem ser mais propensos a apresentar exacerbações agudas da doença.

## DADOS CLÍNICOS

A FPI deve ser considerada dentro dos diagnósticos diferenciais de todos pacientes adultos com dispneia crônica e progressiva ao longo do tempo, tosse seca e crepitações tipo “velcro” subescapulares.

No momento do diagnóstico, mais de 90% dos pacientes apresentam sintomas, sendo os mais comuns a tosse seca e a dispneia com o exercício, progressiva ao longo do tempo.

O grau de dispneia é muito importante, pois está relacionado com a depressão, pior qualidade de vida, maior comprometimento funcional, pior prognóstico e maior mortalidade.

Ao exame físico podem ser audíveis estertores crepitantes tipo “velcro” em 90% dos pacientes e aropaquias até em 50% deles. Por isso, propõe-se que os estertores crepitantes tipo “velcro” devam ser considerado como um alerta para o diagnóstico precoce da FPI <sup>20</sup>, sobretudo em pacientes com mais de 60 anos e se forem persistentes ao longo do tempo.

A detecção de sinais ou sintomas sistêmicos exige que a equipe médica multidisciplinar descarte uma doença do tecido conjuntivo (DTC) associada, porque a FPI é uma doença limitada ao pulmão, e os sinais e/ou sintomas que o médico deve explorar e que frente à sua presença exigem aprofundar sobre a presença de uma DTC são:

- Síndrome seca (xeroftalmia e/ou xerostomia).
- Úlceras orais.
- Debilidade muscular.
- Artrite/artralgias.
- Fenômeno de Raynaud.
- Rigidez matinal.
- Disfagia.
- Manifestações dermatológicas.
- Manifestações oculares.

O atraso no diagnóstico da FPI desde o início dos sintomas até a primeira consulta é de 2 a 3 anos <sup>21</sup>. As razões para

tal atraso podem ser por fatores relacionados com o paciente, como a resistência no reconhecimento dos sintomas que anunciam uma doença e mascaramento dos sintomas pelo sedentarismo que a dispneia aos esforços gera; fatores ligados à própria doença que passa despercebida porque geralmente se apresenta com uma forma lenta; e fatores ligados ao médico, que pode não reconhecer este tipo de patologias por ser uma doença de baixa prevalência.

Além disso, demonstrou-se que quanto mais atraso na consulta com um centro especializado em DPID, maior o risco de morte, independentemente da gravidade da FPI.

## AVALIAÇÃO FUNCIONAL NO DIAGNÓSTICO E SEGUIMENTO DA FPI

Os exames de função pulmonar mostram a gravidade no momento do diagnóstico, têm valor prognóstico e evolutivo, permitem o monitoramento da resposta ao tratamento e ajudam a definir o momento de referência para um transplante pulmonar.

Os estudos funcionais de avaliação diagnóstica inicial e conforme a acessibilidade deverão ser os mais completos possíveis, incluindo espirometria, volumes pulmonares, difusão de monóxido de carbono ( $DL_{CO}$ ) e o teste de caminhada de 6 minutos (TC6) com oximetria de pulso (tabela 8).

A FPI mostra de maneira característica um padrão restritivo com redução da CVF, CPT, do índice  $FEV_1/CVF > 80\%$  e comprometimento da transferência de gases com diminuição da  $DL_{CO}$  e hipoxemia de repouso que é exacerbada com o exercício, ou normoxemia em repouso com aparecimento de hipoxemia com o exercício.

Uma  $CVF < 50\%$  do que o previsto ou a  $DL_{CO} < 50\%$  no momento do diagnóstico se correlacionam com uma pior sobrevivência, o mesmo se aplica à dessaturação abaixo de 88% em exercício no teste da caminhada de 6 minutos. Entretanto, não foi determinado o valor da distância percorrida neste teste para o monitoramento do tratamento e prognóstico do paciente.

Os parâmetros de seguimento e monitoramento do tratamento que têm sido mais utilizados incluem a CVF e a  $DL_{CO}$ . <sup>22</sup> Diferentes estudos têm mostrado boa correlação entre os dois parâmetros com o curso clínico e sobrevivência dos pacientes com FPI.

Uma queda da CVF de 10% e/ou da  $DL_{CO}$  de 15% em um período de 6 meses são preditores de progressão acelerada da doença e mortalidade precoce. No entanto, ambos os parâmetros têm as suas limitações. A CVF pode ter valores mais elevados no início (pseudonormalidade) e mostrar uma queda menor temporária em pacientes com enfisema associado. Por outro lado, a  $DL_{CO}$  é menor nos pacientes com enfisema ou hipertensão pulmonar associada.

**Tabela 8.**

Parâmetros funcionais de avaliação diagnóstica e seguimento na FPI

|                                         |                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Exames funcionais no diagnóstico</b> | Espirometria difusão de monóxido de carbono (DL <sub>CO</sub> )<br>Teste da caminhada de 6 minutos                                                                                                         |
| <b>Exames funcionais no seguimento</b>  | Capacidade Vital Forçada (CVF) a cada 6 meses<br>Teste da caminhada de 6 minutos, a cada 6 meses ou de acordo com o programa de reabilitação respiratória<br>DL <sub>CO</sub> de acordo ao critério médico |

\* Não se recomenda o seguimento seriado com TCAR de tórax

De ambos os parâmetros, a CVF é recomendada como um parâmetro de acompanhamento visto que:

1. É o parâmetro melhor estudado, o que reúne mais evidências quanto à segurança, validade e sensibilidade.
2. Os poucos ensaios clínicos positivos em FPI (Capacity, estudo japonês) mostraram um efeito favorável sobre a CVF e não mostraram melhora na diminuição da DL<sub>CO</sub>.
3. A CVF é uma manobra simples e não tem as dificuldades técnicas da DL<sub>CO</sub> em pacientes com baixa CV.
4. A CVF não apresenta limitações quanto à sua acessibilidade nem custos.
5. A CVF deve ser feita a cada 6 meses.

O seguimento pode ser completado com o teste da caminhada de 6 minutos 23, especialmente em pacientes com hipertensão pulmonar, onde há baixa correlação da evolução com a CVF ou a DL<sub>CO</sub>. Também, deve ser feita como parâmetro de acompanhamento nos pacientes com plano de reabilitação respiratória, sabendo que a distância mínima clinicamente significativa de melhoria foi sugerida como de 30 metros.

## RADIOLOGIA

Na América Latina, em geral, os estudos radiológicos para explorar o sistema respiratório são interpretados por radiologistas gerais, porque a percentagem de radiologistas com formação específica nesta área, ainda é muito limitada. No México, por exemplo, o único hospital que oferece esse tipo de formação é o Instituto Nacional de Doenças Respiratórias “Ismael Cosío Villegas” (INER). É um programa de treinamento com duração de um ano após o qual se recebe o título de “Alta Especialidade em Medicina; Radiologia Torácica” endossado pela Universidade Nacional Autônoma do México. O número de graduados deste curso não excede 8, incluindo alguns alunos da América Central e do Sul.

## Avaliação da FPI por Imagem

A radiografia de tórax pósterioanterior (RXPA) é uma ferramenta útil para determinar que um paciente com dispneia (de esforço progressiva) e/ou tosse tem uma DPID. Posteriormente, é a TCAR que desempenha um papel fundamental no diagnóstico diferencial, prognóstico e acompanhamento destes pacientes

A TCAR na aquisição sequencial (“aquisição corte a corte”) mostra resultados semelhantes aos observados em cortes espessos anatomopatológicos. Ela é feita com uma técnica que inclui sempre as fases de inspiração e de expiração máximas em pacientes que pela primeira vez fazem o exame; ocasionalmente, são necessárias explorações adicionais em decúbito ventral, bem como a modificação do protocolo se o paciente tiver sintomas que dificultem a exploração de rotina, como na insuficiência respiratória grave. Neste último caso, a exploração é realizada em forma helicoidal/volumétrica (“aquisição contínua”), que tem as vantagens de poder realizar o estudo em uma única e curta exploração em inspiração máxima, reformatar as imagens em espessuras várias e executar reconstruções multiplanares de alta qualidade; no entanto, a dose de radiação é maior e as imagens são menos definidas do que as obtidas pela exploração sequencial de rotina.

As imagens da TCAR têm atualmente um papel primordial no diagnóstico da DPID <sup>24</sup>, especialmente nos pacientes com suspeita de FPI, e é a técnica indiscutível para o diagnóstico. O objetivo é identificar os achados típicos do padrão de PIU e distingui-los dos padrões menos específicos presentes nas Outras PII (Tabela 9).

- A TCAR pode limitar substancialmente o diagnóstico diferencial para muitos casos de DPID.
- Em algumas ocasiões pode fazer um diagnóstico com certeza suficiente sem a necessidade de confirmação por biópsia pulmonar cirúrgica, de modo que a TCAR é atualmente uma ferramenta essencial para a avaliação dos pacientes com suspeita de FPI.

É importante familiarizar-se com o padrão tomográfico PIU da FPI <sup>25</sup> já que no contexto clínico apropriado, isso é suficiente para estabelecer o diagnóstico da entidade sem a necessidade de comprovação por biópsia pulmonar cirúrgica, que pode ser evitada somente quando a TCAR mostra um padrão de certeza típico de PIU.

O valor preditivo positivo da TCAR no diagnóstico da FPI é de 90 a 100% (tabela 10).

O consenso oficial ATS/ERS/JRS/ALAT 2011 <sup>4</sup> (tabela 9) estabelece que, na TCAR o diagnóstico de certeza da PIU é baseado na identificação dos quatro achados «típicos»:

1. O comprometimento pulmonar deve ter um predomínio basal e localização subpleural.
2. Presença de reticulação evidente.
3. Existência de «favo de abelha» com/sem bronquiectasias/bronchiolectasias de tração.

**Tabela 9.**

Critérios por TCAR na FPI

Traduzido de Am J Respir Crit Care Med 183: 788-824, 2011

| Padrão usual                                                                        | Possível                                                                            | Incompatível<br>(Qualquer uma das 7 características)                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Subpleural, Predomínio basal                                                        | Subpleural, Predomínio basal                                                        | Predomínio de lóbulos altos ou médios                                 |
| Anormalidades reticulares                                                           | Anormalidades reticulares                                                           | Predomínio peribroncovascular                                         |
| Favo de mel com ou sem bronquiectasias                                              | Ausência de características que apareçam como incompatíveis (ver a terceira coluna) | Extenso vidro fosco (extensão maior que as anormalidades reticulares) |
| Ausência de características que apareçam como incompatíveis (ver a terceira coluna) |                                                                                     | Micronódulos<br>(bilateral nos lóbulos superiores)                    |
|                                                                                     |                                                                                     | Discretos cistos (múltiplos bilaterais distantes do favo de mel)      |
|                                                                                     |                                                                                     | Atenuação em mosaico (bilateral, em três ou mais lóbulos)             |
|                                                                                     |                                                                                     | Consolidação segmentos / lóbulos bronco-pulmonar                      |

**Tabela 10.**

Alterações tomográficas na FPI. Consenso 2011 ATS/ERS/JRS/ALAT.

|                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Opacidade reticular basal, subpleural e bilateral, diagnóstico possível de padrão usual                                                                |
| Diagnóstico definitivo com «favo de mel», característica mais específica do padrão usual                                                               |
| Características na TCAR: espaços aéreos císticos agrupados, de diâmetro variável (3 – 20 mm), distribuição subpleural e com parede grossa bem definida |
| «Favo de mel» em distribuição apropriada, valor preditivo positivo para padrão histológico de pneumonia intersticial usual (PIU) na faixa de 90–100%   |

Respiratory Research 2013, 14 (Suppl 1): S2

4. Demonstrar a ausência de resultados considerados excludentes de um padrão de PIU.

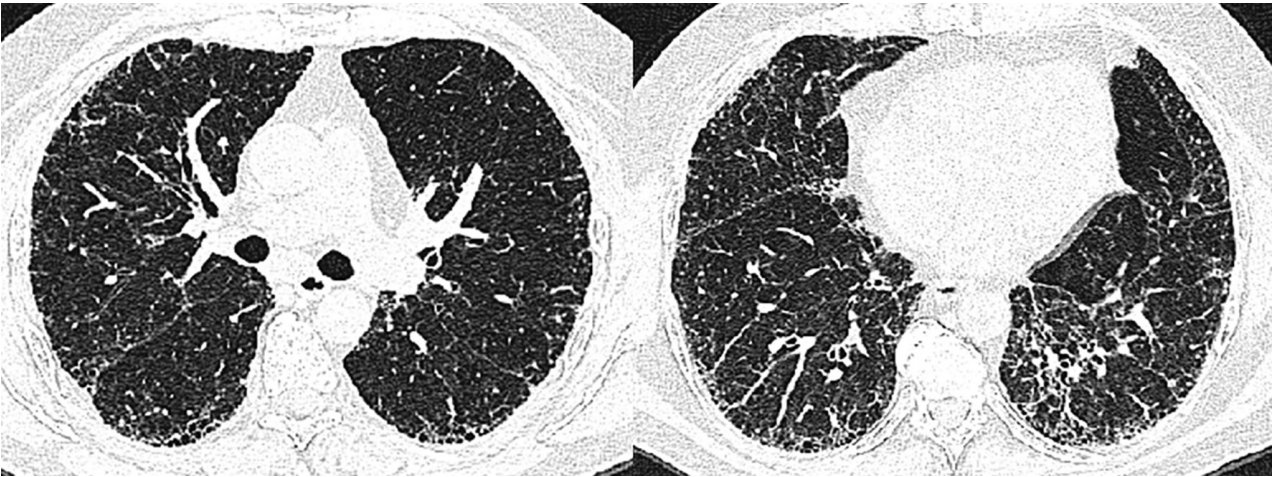
Estas alterações têm tipicamente uma distribuição basal e periférica, muitas vezes são irregulares (Imagem 1). O “favo de mel” consiste de espaços aéreos císticos de diâmetros variados (3-20 mm) agrupados em várias linhas, onde estes cistos compartilham paredes bem definidas (Imagem 2), achado essencial para diagnosticar com certeza o padrão de PIU.

As características tomográficas de um padrão definitivo de PIU podem ser vistas em forma assimétrica em 25% dos casos <sup>26</sup> (Imagem 3). Este padrão de distribuição de fibrose é mais comum na FPI do que nas outras DPID fibróticas.

Quando não há faveolamento visível, o diagnóstico através da TCAR é o de possível padrão de PIU; nestes casos, o

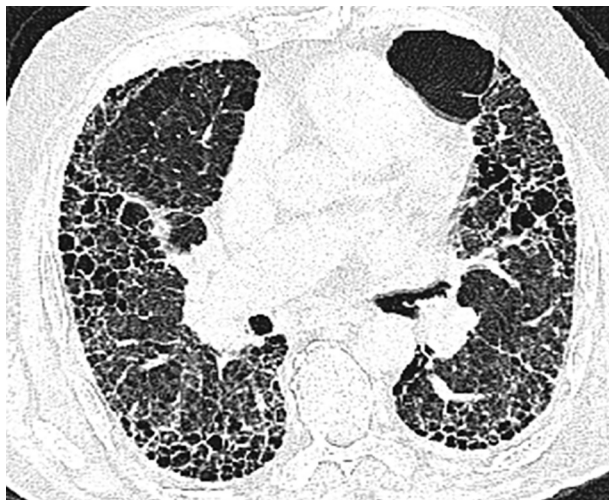
**Imagem 1.**

Padrão típico de PIU; nesta imagem você pode ver as características do mesmo: a) comprometimento com predomínio basal e localização subpleural, b) a presença de reticulação, c) a coexistência de “favo de mel” com/sem bronquiectasia/ bronquiolectasias de tração, d) ausência de achados considerados excludente do padrão PIU



## Imagem 2.

O “favo de mel” consiste de espaços aéreos císticos de diâmetros variados (3-20 mm) agrupados em várias linhas, onde estes cistos compartilham paredes bem definidas, achado essencial para diagnosticar com certeza o padrão de PIU



diagnóstico definitivo da FPI deve ser confirmado por biópsia cirúrgica, se não houver contraindicação médica pelo alto risco operatório (tabela 10).

## Protocolo para realizar a TCAR (Anexo 1) e glossário (Anexo 2) <sup>25</sup>

## Imagem 3.

As características tomográficas de um padrão definitivo de PIU podem ser vistas em forma assimétrica em 25% dos casos (seta), tal padrão de distribuição de fibrose é mais comum na FPI do que nas outras DPID fibróticas.



## HISTOPATOLOGÍA

O diagnóstico histológico de pneumonia intersticial usual (PIU) <sup>4</sup> é feito de forma mais precisa, quando há evidência de doença crônica ativa. A cronicidade está representada pela fibrose e a imagem de “favo de mel” microscópica, e a atividade está representada por focos de fibroblastos.

O “favo de mel” consiste em uma série de espaços alveolares irregulares, de diferentes tamanhos, com paredes finas, forrados com epitélio cúbico ou bronquilar; estes espaços

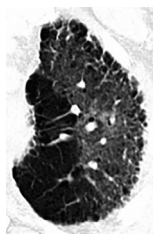
## Anexo 1.

### Protocolo para TCAR de pulmão

| Decúbito dorsal                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Modo de aquisição; sequencial</p> <p>Fases: inspiração e expiração máxima</p> <p>Espessura do corte: 1 mm</p> <p>Intervalo: 10 mm</p> <p>mAs: 200</p> <p>kV: 120-140</p> <p>Tempo de rotação: 0.5 - 1 seg. (por corte; 23 cortes aprox.)</p> <p>Filtro: definido; 60; janela de reconstrução; pulmão</p> <p>FOV: deve-se incluir todo o pulmão, desde lóbulos superiores até os inferiores</p> <p>Matriz de reconstrução; 512 x 512</p> <p>Dose aproximada: 3.36 mGy, em cada fase, 6.72 mGy em total, nas duas fases</p>                                                                                           |
| Decúbito ventral                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <p>Modo de aquisição; sequencial</p> <p>Fases: inspiração e expiração máxima</p> <p>Espessura de corte: 1 mm</p> <p>Intervalo: 10 mm</p> <p>mAs: 200</p> <p>kV: 120-140</p> <p>Tempo de rotação: 0.5 - 1 seg. (por corte; 23 cortes aprox.)</p> <p>Filtro: definido; 60; janela de reconstrução; pulmão</p> <p>FOV: deve-se incluir todo o pulmão, desde lóbulos superiores até os inferiores</p> <p>Matriz de reconstrução; 512 x 512</p> <p>Dose aproximada: 3,36 mGy, em cada fase, 6,72 mGy em total, nas duas fases</p>                                                                                           |
| Técnica para paciente “difícil”<br>(insuficiência respiratória grave)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <p>Modo de aquisição: Helicoidal (volumétrico)</p> <p>Fase: Inspiração máxima; uma só inspiração</p> <p>Espessura de corte: 3-5 mm</p> <p>Intervalo: 3-5 mm</p> <p>mAs: 200</p> <p>kV: 120-140</p> <p>Tempo de rotação: 0.5 - 1 seg.</p> <p>Pitch: 1 (se utiliza intermediário para melhor qualidade de imagem)</p> <p>Reconstruções: 1 x 1 mm</p> <p>Filtro: definido, 60; janela de reconstrução; pulmão</p> <p>FOV: deve-se incluir todo o pulmão, desde lóbulos superiores até os inferiores</p> <p>Matriz de reconstrução; 512 x 512</p> <p>Dose aproximada: 25,05 mGy</p> <p>Duração da exploração: 6,8 seg.</p> |

## Anexo 2.

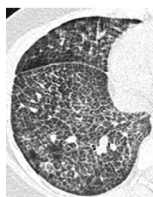
Glossário dos termos mais comuns usados na abordagem radiológica da FPI



**Vidro fosco:** Aumento da atenuação do parênquima pulmonar por meio do qual é ainda possível observar o percurso das vias aéreas e os vasos pulmonares



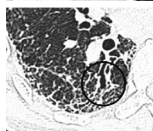
**Espessamento septal interlobular:** É observado como linhas 1 a 2 cm de comprimento que se estendem perpendicularmente à pleura, separadas por 1 ou 2 cm, e que podem formar imagens poligonais.



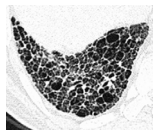
**Padrão reticular:** Caracterizado por inúmeras opacidades lineares entrelaçadas que se assemelham a uma malha ou rede.



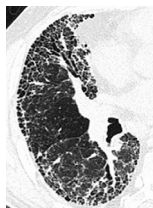
**Distorsão da arquitetura:** Caracterizada por anomalias no deslocamento dos brônquios, vasos, fissuras, ou septos causadas por doença pulmonar localizada ou difusa.



**Bronquiectasias por tração:** Dilatação brônquica irregular causada por uma fibrose pulmonar retrátil.



**Padrão em favo de mel:** Agrupamento de espaços aéreos de aspecto cístico com paredes bem definidas e tamanhos variáveis (...), normalmente com predominância subpleural e associados a outros achados de fibrose.



**Comprometimento periférico ou subpleural:** refere-se ao comprometimento do interstício mostrando predominância da localização subpleural.

## Bibliografia do Anexo 2

1. Fundamentals of High-Resolution Lung CT; Common findings, common patterns, common diseases, and differential diagnosis; Brett M. Elicker; W. Richard Webb Lipincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer Business, 2013.
2. Atlas of interstitial lung disease pathology; Pathology with high resolution CT correlations; Andrew Churg, Nestor L. Muller. Lipincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer Business, 2014.
3. Fleischner Society, glossário radiológico del tórax; Radiology: Vol. 246; 3-March 2008

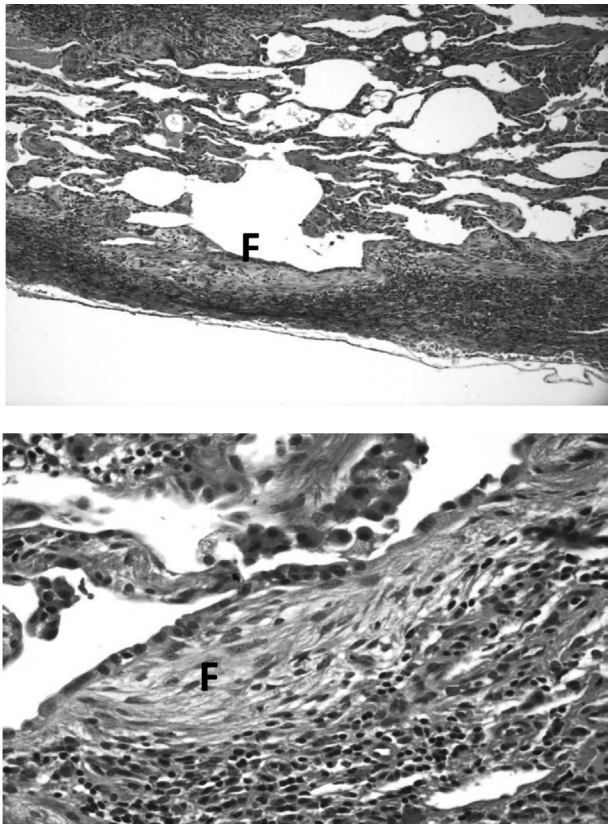
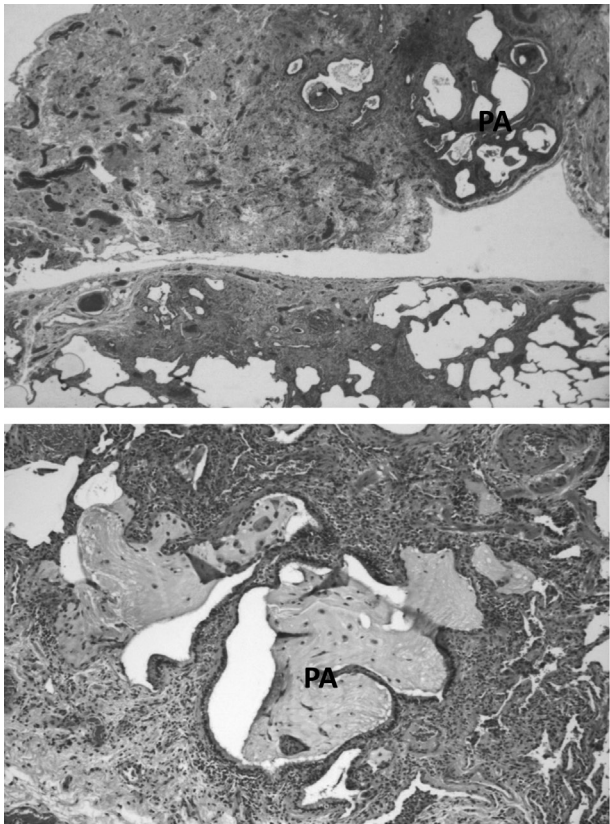
Tabela 11.

Características histológicas. Traduzido de Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 788-8

| Padrão PIU (Todos os critérios)                                                                                           | Provável PIU                                                                                                      | Possível PIU (Todos os critérios)                                                                         | Não PIU (Todos os critérios)                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 1) Evidência de fibrose marcada/ distorsão da arquitetura ± favo de mel de predomínio subpleural/distribuição parasseptal | 1) Evidência de fibrose marcada/ distorsão da arquitetura ± favo de mel                                           | 1) Salpicado ou envolvimento difuso do parênquima pulmonar por fibrose com ou sem inflamação intersticial | 1) Membranas hialinas                                              |
| 2) Presença de envolvimento irregular do parênquima pulmonar pela fibrose                                                 | 2) Ausência de envolvimento irregular ou de focos fibroblásticos, mas não ambos                                   | 2) Ausência de outros critérios para PIU (ver o padrão PIU)                                               | 2) Pneumonia organizada                                            |
| 3) Presença de focos de fibroblastos                                                                                      | 3) Ausência de características contra um diagnóstico de PIU (ver quarta coluna) ou só alterações em «favo de mel» | 3) Ausência de características contra um diagnóstico de PIU (ver quarta coluna)                           | 3) Granulomas                                                      |
| 4) Ausência de características contra um diagnóstico de PIU (ver quarta coluna)                                           |                                                                                                                   |                                                                                                           | 4) Marcada inflamação distante do faveolamento                     |
|                                                                                                                           |                                                                                                                   |                                                                                                           | 5) Predominante nas vias aéreas                                    |
|                                                                                                                           |                                                                                                                   |                                                                                                           | 6) Outras características sugestivas de um diagnóstico alternativo |

Imagem 4.

Cortes de histopatologia em paciente com FPI, onde se observa o faveolamento (PA) e os focos de miofibroblastos (F)



então muitas vezes cheios de mucina e detritos celulares, macrófagos e neutrófilos, e estão rodeados por fibrose densa que muitas vezes mostra músculo liso intercalado.

Os focos de miofibroblastos estão, geralmente, entre a

interface da densa fibrose periférica e o tecido pulmonar central menos comprometido. Estes focos estão compostos de fibroblastos dentro de uma matriz edematosa mixóide; os fibroblastos com frequência estão dispostos com seu núcleo

fusiforme paralelamente à superfície alveolar onde em forma sobreposta estão delimitados por células epiteliais cuboidais reativas. Os focos de fibroblastos frequentemente podem ser confundidos com corpos de Masson.

Esta variação no estado de fibrose, desde crônica até ativa dentro do mesmo espécime de biópsia, é o que tem sido chamado de heterogeneidade espacial e temporal, assim, que, dependendo do estágio de evolução estes achados serão encontrados <sup>4</sup> (tabela 11 e imagem 4).

## Autoanticorpos na FPI

Como parte do estudo dos pacientes com FPI é para descartar a doença sistêmica, recomenda-se realizar pelo menos a determinação do fator reumatoide (FR), anticorpos antinucleares anticorpos (FAN) com o título e padrão.

Reserva-se a determinação de anticorpos específicos e anticorpos anti-peptídeos citrulinados (CCP) conforme o caso e a disponibilidade de cada centro.

É importante frisar que a positividade (moderada) de anticorpos em pacientes sem manifestações associadas às DTC é um dilema comum na prática. Nestes casos, é importante consultar um reumatologista e acompanhar de perto esses autoanticorpos. <sup>27</sup>

Além disso, a doença não caracterizada do tecido conjuntivo (DNCTC) afeta os pacientes que apresentam manifestações clínicas de DTC com autoanticorpos, mas, que não cumpre os critérios para uma DTC definida. <sup>28</sup>

Não se sabe com certeza qual é a história natural desses pacientes; alguns sugerem que o comportamento do seu pulmão se assemelha às DTC, enquanto outros pensam que é um grupo intermediário entre a FPI e as DPID associadas com a DTC. <sup>29</sup>

Há alguma evidência de que os pacientes com FPI e anticorpos positivos se comportam como os pacientes com FPI com anticorpos negativos. Entretanto, pareceria não existir esta semelhança entre os pacientes com FPI e anticorpos positivos e aqueles com DNCTC <sup>30-31</sup>, já que estes são mais jovens, predomínio do sexo feminino, títulos mais elevados de FAN e menos frequentemente na TCAR, de um padrão típico de PIU.

Além disso, pode ser encontrado PIU em pacientes com DTC definida, sendo a mais citada a artrite reumatoide (AR), onde a sobrevivência de pacientes com DPID associada à AR com padrão de PIU é semelhante à dos pacientes com FPI.

32-34

## COMORBIDADES ASSOCIADAS À FPI

É importante fazer uma avaliação integral destes pacientes, uma vez que não é incomum a presença de comorbidades que requerem atenção adicional; entre as quais encontramos frequentemente <sup>4</sup>:

## Hipertensão pulmonar

A HP é comum na FPI com uma prevalência de 32%, e ainda maior em pacientes com doença pulmonar avançada (46% nos pacientes com FPI em lista de espera para transplante de pulmão) e na síndrome combinada com enfisema. <sup>35-36</sup>

A presença da HP tem sido associada com menores valores de DL<sub>CO</sub>, menor distância percorrida na caminhada de 6 minutos e maior requerimento de oxigênio suplementar, o que determina uma pior sobrevida..

## Doença do refluxo gastroesofágico na FPI

A associação da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) com FPI foi relatada há muito tempo, mas a relação temporal e a causalidade entre as duas não foi estabelecida. A DRGE foi invocada como agente promotor de dano epitelial alveolar e fibrose pulmonar. Estudos histológicos apoiam esta hipótese e foi descrito um padrão de fibrose centrolobular associada.

A DRGE pode estar favorecida pela disfunção do esfíncter esofágico inferior por tração extrínseca devido ao aumento da pressão negativa intratorácica que ocorre em condições que reduzem a elasticidade pulmonar, tais como a doença intersticial pulmonar.

O tabagismo favorece o relaxamento do esfíncter esofágico inferior e desenvolvimento da DRGE. A relação causal entre tabagismo, DRGE e fibrose pulmonar não foi bem estabelecida. Estudos limitados e com poucos pacientes constataram uma elevada e variável prevalência da DRGE em FPI, de 35 a 94%. Raghu 37 relatou uma prevalência de 87% em 65 pacientes com FPI.

A DRGE pode ser assintomática e subestimada pelo monitoramento do pH em um número considerável de pacientes e tem sido postulada como uma possível causa de exacerbação aguda da FPI.

Ainda não foi recomendada a avaliação diagnóstica da DRGE sistematicamente na FPI, no entanto muitos centros a recomendam, não só o estudo do refluxo ácido, mas também para o refluxo alcalino por impedanciometria e manometria esofágica.

## Transtornos respiratórios do sono associados à FPI

Distintos distúrbios do sono têm sido associados à FPI, da alteração da qualidade e arquitetura do sono, taquicardia e dessaturação noturna até uma alta prevalência da síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS).

Foram relatadas prevalências de até 88% de SAOS em pacientes com FPI avaliados com polissonografia (PSG) 38, em que a escala de Epworth e o questionário de transtornos do sono não foram considerados como métodos úteis de avaliação diagnóstica para esta população.

Embora alguns centros incluam a PSG na avaliação diagnóstica inicial de pacientes com FPI, no momento atual não

pode haver nenhuma recomendação universal para este exame.

Se houver disponibilidade, recomenda-se a oximetria noturna valorizando um padrão de dessaturação que possa inferir uma provável SAOS.

## TRATAMENTO DA FPI

### Considerações gerais

A terapia atual tenta deter o processo de fibrose progressiva, aliviar os sintomas causados pela doença e identificar e tratar as complicações.

Várias pesquisas recentes sugerem fortemente que a FPI apresenta diferentes fenótipos clínicos e, portanto é um desafio para o futuro identificar e possivelmente conseguir diferentes regimes e algoritmos para o tratamento de diferentes tipos e abranger vários alvos. Na verdade, existem atualmente várias drogas em investigação, incluindo ensaios de Fase II com diferentes alvos moleculares.

Em 2011, a ATS/ERS/JRS/ALAT publicou as recomendações terapêuticas baseadas em evidências para o diagnóstico e tratamento da FPI.<sup>4</sup> Desde então surgiram diversas diretrizes nacionais que diferiram parcialmente do consenso.

Na FPI só agora se vislumbra um tratamento farmacológico específico. Os medicamentos utilizados até um passado muito recente não se originaram de ensaios clínicos controlados como veremos abaixo. É também importante considerar o tratamento geral que visa controlar os sintomas e as comorbidades.

## Tratamento farmacológico

### Terapia clássica

A recomendação internacional de 2003 fundamentava a racionalidade da terapia no argumento vigente neste momento, que a doença era basicamente inflamatória e isso levava secundariamente à fibrose.

Os corticosteroides e os citotóxicos, principalmente a azatioprina e a ciclofosfamida, eram a base do esquema terapêutico.<sup>39</sup> O consenso de 2011 não recomendou o uso de anti-inflamatórios. As recomendações de tratamento foram divididas de acordo com as evidências disponíveis e de acordo com os resultados do equilíbrio entre os efeitos desejáveis contra efeitos adversos.<sup>4</sup> As recomendações foram então, algumas, fortemente negativas e outras fracamente negativas, não existindo qualquer recomendação positiva para a publicação do documento (tabela 12).

As fortemente negativas são aquelas terapias que não mostraram nenhum benefício: corticosteroides como monoterapia, a colchicina e a ciclosporina.

As fracamente negativas são aquelas que exigem melhores dados e uma maior certeza sobre os benefícios e riscos, mas que poderiam ser úteis em pacientes selecionados.

Em relação ao esquema clássico utilizado, com prednisona e imunomoduladores tais como azatioprina ou ciclofosfamida<sup>40</sup>, não foi recomendado sem unanimidade quanto à força das recomendações. Posteriormente ao consenso de 2011 apareceu o estudo PANTHER, patrocinado pelo Instituto Nacional de Saúde dos EUA (NIH), sobre «*Prednisona, azatioprina e N acetilcisteína (NAC) para a fibrose pulmonar*». O estudo de três braços compara a terapia tripla clássica e a NAC como monoterapia, com placebo. Os resultados demonstraram que a terapia tripla teve maior mortalidade e admissões hospitalares do que os pacientes que receberam placebo, por isso seu uso foi suspenso e hoje este tratamento não é recomendado em pacientes com FPI.

O braço do estudo que compara a NAC com placebo ainda está em curso e provavelmente vamos ter resultados em breve.

O estudo PANTHER produziu grande controvérsia entre os que se dedicam a esta doença e, embora tenham sido publicados comentários que colocam em cheque os resultados aparentemente tão categóricos do estudo PANTHER, todos os consensos estão de acordo em não iniciar este esquema em pacientes recentemente diagnosticados.

Uma situação diferente são os pacientes que estiveram por muito tempo com este esquema, com boa tolerância e aparente estabilização da doença. Embora não possamos certificar que essa estabilização se deva à terapia e não ao curso natural da doença em determinado paciente, é razoável, e com pleno conhecimento e aprovado pelo paciente, continuar com o mesmo esquema.

**Tabela 12.**

Quadro de resumo dos principais fármacos testados na FPI. Foi considerado como resultado objetivo primário positivo nesta tabela os medicamentos que reduziram a progressão da doença. Até o momento não há nenhuma evidência de que qualquer um destes medicamentos melhore significativamente os pacientes com FPI

| Fármaco                                 | Autor     | Ano  | Resultado objetivo primário | Recomendação do CONSENSO 2011 |
|-----------------------------------------|-----------|------|-----------------------------|-------------------------------|
| Interferon $\gamma$                     | Raghu     | 2005 | (-)                         | Não ++                        |
| Acetilcisteína, azatioprina, prednisona | Demmets   | 2005 | (+)                         | A maioria não (-)             |
| Acetilcisteína, azatioprina, prednisona | Raghu     | 2011 | (-)                         | Não++                         |
| Bosentana                               | King      | 2008 | (-)                         | Não++                         |
| Interferon $\gamma$                     | King      | 2008 | (-)                         | Não ++                        |
| Etanercepte                             | Raghu     | 2008 | (-)                         | Não ++                        |
| Bosentana                               | Build 3   | 2009 | (-)                         | Não ++                        |
| Ambrisentana                            | Artemio   | 2010 | (-)                         |                               |
| Pirfenidona                             | Taniguchi | 2010 | (+)                         | A maioria não (-)             |
| Sildenafil                              | IPF NET   | 2010 | (-)                         |                               |
| Pirfenidona                             | Noble     | 2010 | (+)(-)                      | Pirfenidona                   |
| Nintedanib                              | Richeldi  | 2011 | (+)                         |                               |
| Warfarina                               | Noth      | 2012 | (-)                         | A maioria não (-)             |
| Prednisona / azatioprina                | Panther   | 2012 | (-)                         | Não ++                        |

### Terapias com recomendação positiva

A N-acetilcisteína (NAC) é uma substância precursora do antioxidante glutatona, que está baixo em pacientes com FPI. Foi proposta em 2005 como um agente terapêutico<sup>41</sup> (em combinação com azatioprina e prednisona). Os resultados mostraram que os pacientes tratados com azatioprina, prednisona e NAC tinham uma queda menor da capacidade vital forçada e da DL<sub>CO</sub>, em comparação com azatioprina e prednisona, mas, infelizmente, o ensaio teve um abandono de 30% e, principalmente, não teve um braço com placebo e um com NAC sozinha.

O estudo não mostrou uma diferença na mortalidade, na qualidade de vida, na capacidade de exercício ou nas alterações radiológicas. Desde a publicação deste estudo, a NAC foi incluída em regimes terapêuticos como uma opção razoável para uma minoria de pacientes.

De acordo com os resultados finais do braço da NAC versus placebo do estudo PANTHER, a NAC não mostrou benefício na preservação da CVF em pacientes com doença leve - moderada, pelo qual atualmente seu uso não é recomendado.<sup>42</sup>

A pirfenidona é uma piridona com efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes, antagonista dos efeitos do fator de crescimento transformante  $\beta$ 1 (TGF  $\beta$ 1) *in vitro*.

Também age como um antifibrótico alterando a expressão, síntese e acúmulo de colágeno, inibindo o recrutamento, a proliferação e a expressão das células produtoras de matriz extracelular.

Os primeiros estudos sugeriram benefícios para os pa-

cientes com FPI tratados com o medicamento. Posteriormente, houve duas comunicações do Japão<sup>43-44</sup>; a primeira foi suspensa pela comissão de revisão, por encontrar significativamente menos exacerbações no grupo tratado. A segunda encontrou menor queda da CVF no grupo tratado e também uma diferença positiva na sobrevida livre de doença, ambas com significância estatística.

No entanto, houve objeções metodológicas para estes ensaios pelo que um terceiro estudo internacional foi realizado<sup>45</sup> incluindo dois ensaios paralelos semelhantes: um deles atingiu seu objetivo primário com um resultado positivo em relação a uma queda menor da CVF no grupo não tratado; o outro ensaio não atingiu este objetivo e não alcançou uma significância estatística.

Após o último consenso de 2011, foi realizada uma meta-análise dos três estudos principais obtendo resultados claros a favor dos pacientes tratados com pirfenidona. É importante observar que os dados até à data apenas mostravam que este medicamento reduzia a queda dos testes funcionais e provavelmente estabilizava alguns pacientes, mas não parecia melhorar substancialmente a doença.

Com base no exposto, reconhece-se que a recomendação para seu uso, embora negativa fraca pode ser uma possibilidade terapêutica para uma minoria de pacientes: considerando os efeitos secundários gastrointestinais, as anormalidades das enzimas hepáticas que podem ocorrer, a fotossensibilidade e o rash cutâneo, recomenda-se informar detalhadamente aos pacientes antes de tomar a decisão de usá-lo.

Na União Europeia, os consensos realizados em 2012 e 2013, decidiram recomendar a pirfenidona como o tratamento padrão da FPI em pacientes com CVF > 50% e DL<sub>CO</sub> > 35%.

Em 2014, a FDA aprovou a droga para uso nos EUA de acordo com os resultados do estudo ASCEND<sup>46</sup> realizado em 555 pacientes diagnosticados com FPI corroborado com CVF entre 50 e 90% e DL<sub>CO</sub> entre 30 e 90%, aleatorizados 1:1, tratados durante 52 semanas em 127 centros de diversas partes do mundo. O objetivo principal foi observar a queda da CVF no final do tratamento e os objetivos secundários: sobrevida livre de progressão da doença, distância percorrida na C6M, todas as causas de mortalidade e mortalidade relacionada com o tratamento. Os resultados foram positivos: os pacientes tratados com pirfenidona diminuíram significativamente a progressão da doença medida por alterações na queda da percentagem de CVF a partir da basal, 16,5% no grupo tratado, em comparação com o grupo placebo, no qual esteve em 31,8%; Além disso, 22,7% dos pacientes com pirfenidona

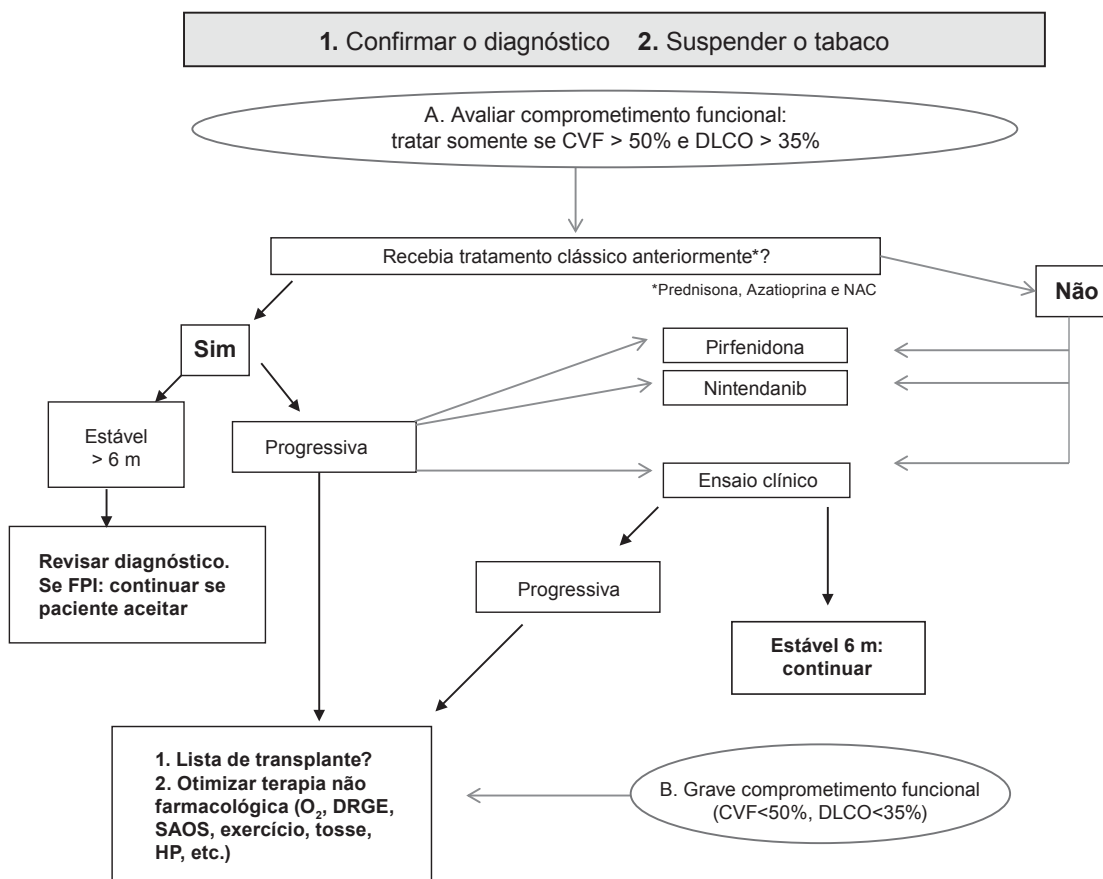
não apresenta queda na CVF contra 9,7% no grupo placebo. Além disso, foram demonstradas mudanças positivas e significativas na C6M e durante o tempo livre de doença. A suspensão do tratamento devido a eventos adversos foi 14,4% para pirfenidona e 10,8% para placebo. Conclui-se que o perfil risco-benefício é favorável em pacientes com FPI tratados com pirfenidona.

Na maioria dos países da AL a pirfenidona ainda não está disponível e obtê-la é caro, limitando a sua prescrição. No entanto, os resultados recentemente comunicados abrem uma porta de esperança para estes pacientes, embora, ainda é necessário que os pacientes que usam esta droga sejam seguidos por mais tempo para definir a sua verdadeira eficácia.

O nintendanib é uma molécula do grupo das de antitirozinases não seletivo e inibe três quinases do receptor: fator de crescimento derivado das plaquetas (PD-GF), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e fator de crescimento dos fibroblastos (FGF), o que poderia reduzir o processo fibrótico.

**Figura 4.**

O algoritmo de tratamento da FPI deve estar sujeito à avaliação clínica contínua que nos permitirá escolher qual a forma mais adequada de manejo de acordo à evolução de cada paciente, tentando individualizar o mesmo.



Com base nas informações disponíveis sobre os resultados da fase II (três doses versus placebo em 432 pacientes), a dose de 150 mg a cada 12 horas foi a que mostrou menor redução na queda da CVF, número de exacerbações e melhorou a qualidade de vida.<sup>47</sup>

Estes resultados positivos foram muito encorajadores e deram origem a estudos internacionais de fase III: os resultados on line dos estudos INPULSIS-1 e 2 realizados em paralelo, multinacionais, aleatorizados, contra placebo 3: 2 para pesquisar a eficácia da droga em pacientes com FPI com um total de 513 e 548 pacientes, respectivamente, com diagnóstico de FPI com CVF  $\geq$  50% e DL<sub>CO</sub> entre 30% a 79% em doses de 150 mg duas vezes ao dia ou placebo durante 52 semanas. O objetivo primário foi o declínio anual (ml/ano) da CVF e os objetivos secundários foram a alteração no questionário Saint George e o tempo para a primeira exacerbação aguda.

O objetivo primário foi alcançado já que a diminuição na queda da CVF foi significativamente menor no grupo de nintendanib em comparação com placebo em ambos os grupos.

No INPULSIS-2 houve significativamente menor deterioração no questionário de qualidade de vida de Saint George e no risco de exacerbação aguda. Os efeitos adversos relatados mais frequentemente nos grupos que receberam nintendanib foram diarreia 61,5% versus 18,6% (INPULSIS-1) e 63,2% versus 18,3% (INPULSIS-2).

Com estes resultados, concluímos que 150 mg de nintendanib a cada 12 horas retarda a progressão da doença ao reduzir significativamente a queda da CVF a 52 semanas e está associado a um perfil aceitável de efeitos secundários.<sup>48</sup>

A recomendação sugerida para escolher o tratamento do paciente com FPI é mostrada na Figura 4 com o algoritmo do manejo terapêutico.

## Tratamento Não farmacológico

### Supressão do tabaco

Existem atualmente informações suficientes sobre o tabagismo e algumas formas de DPID, onde a FPI se apresenta estatisticamente mais frequente em fumantes comparados aos não fumantes, tanto em formas esporádicas como familiares, também têm sido propostos vários mecanismos pelos quais o fumo pode participar nas repetidas microlesões do epitélio respiratório. Portanto, é indispensável que o paciente pare de fumar a partir do momento do diagnóstico.

### Oxigênio suplementar

É característico da perturbação funcional destes pacientes que apresentem hipoxemia durante exercício, que vai piorando à medida que a doença progride, até aparecer mesmo em repouso.

Em estágios relativamente avançados da doença, os pacientes podem ter uma saturação basal de hemoglobina muito pouco alterada, mas cai de maneira evidente com o

exercício e essa queda deve ser o parâmetro utilizado para a indicação de oxigenoterapia.

Existem poucos dados na literatura para dar suporte a esta indicação e pelo menos um estudo retrospectivo não encontrou vantagens na sobrevida. O consenso de 2011 marca o uso de oxigênio como uma recomendação forte, mas sem unanimidade. No entanto, muitos médicos que tratam esses pacientes compartilham a experiência que a oxigenoterapia melhora a capacidade de exercício e a qualidade de vida. Em alguns pacientes com apneia do sono, com quedas súbitas da saturação de oxigênio, é conveniente usá-lo ao dormir.

## Reabilitação pulmonar

Os pacientes com DPID apresentam dispneia progressiva que piora frequentemente com o exercício, fadiga, falta de condicionamento e piora da qualidade de vida.

A reabilitação pulmonar pode gerar um avanço no controle dos sintomas, melhora no desempenho das atividades diárias, dos exercícios e melhora na qualidade de vida relacionada à saúde, apesar das mudanças na função pulmão destes pacientes.

Os programas de reabilitação pulmonar incluem exercício de condicionamento aeróbico, sessões de educação, intervenção nutricional e apoio psicossocial.

Em estudos controlados, esses programas mostraram uma melhoria na capacidade de executar o teste 6M, bem como a qualidade de vida, mas estes programas não estão disponíveis na maior parte dos países, já que são caros e requerem pessoal especializado (fisioterapeutas ou médicos especializados em reabilitação pulmonar e terapeutas físicos respiratórios). Além disso, o consenso 2011 recomenda a reabilitação pulmonar com um fraco grau de evidência.

Apesar dos serviços de reabilitação pulmonar não estarem disponíveis em algumas unidades, o médico responsável tem o recurso de estimular e insistir com o paciente que, na medida do possível, mantenha um plano de exercícios simples baseado em caminhada diária com oxigênio, o que pode aliviar as condições de falta de condicionamento físico que muitos desses pacientes têm em etapas mais avançadas de sua doença.

## Transplante pulmonar

A experiência a nível mundial e de vários centros da América Latina demonstram que a sobrevida do transplante pulmonar em pacientes com FPI é de 50-60% em 5 anos.

Estes valores excedem em muito a sobrevida média esperada nos pacientes com fibrose pulmonar em progressão e, portanto, apoiam o valor dessa indicação.

O transplante pulmonar, no entanto, é uma terapia cara que é realizada em poucos centros e que requer que o candidato permaneça perto do lugar onde o procedimento é realizado, antes e depois do transplante, por longos períodos. Por tudo isto, esta indicação deve ser considerada com mui-

to cuidado para evitar viagens, despesas e falsas expectativas para os pacientes.

### **Tratamento das complicações e comorbidades Exacerbações agudas**

A terapia comumente recomendada é altas doses de corticoides, especificamente 1 g de metilprednisolona por dia durante três dias consecutivos para continuar posteriormente com doses elevadas de corticosteroides por via oral, mas com redução progressiva da dose.

A recomendação é fraca, sem evidências concretas e é justificada pela alta mortalidade do quadro.

### **Hipertensão pulmonar**

O epoprostenol e bosentana têm sido usados em pequenas séries de pacientes e não há experiência suficiente.

Além disso, a sildenafila, em um pequeno grupo de pacientes, mostrou melhorar o teste da caminhada e a hemodinâmica pulmonar. O Consenso 2011 sugere uma prova de terapia vasomoduladora nas hipertensões graves, mas, co-

mo uma recomendação fraca, dada a má qualidade da evidência disponível.

### **Doença por refluxo gastroesofágico**

A recomendação do consenso internacional não é conclusiva a respeito, mas sugere, com uma indicação fraca, tratar a maioria dos pacientes e inclusive os assintomáticos.

Existem fundamentos muito pobres na literatura e existe o risco potencial de pneumonias e osteoporose com o tratamento crônico da DRGE com inibidor da bomba de prótons. É uma área em discussão, embora recentemente tenha sido publicado um polêmico estudo retrospectivo de pacientes com terapia antirrefluxo que mostrou uma associação com melhora da sobrevida na FPI. Este trabalho foi criticado por sua metodologia e é claro que se necessitam mais pesquisas sobre o problema.

# Conclusões

Um esquema rápido para o manejo e tratamento do paciente com FPI seria::

- Confirmar o diagnóstico e antiguidade da doença (anamnese, exclusão de outras causas de fibrose, análise da TCAR), discutir em reunião multidisciplinar e decidir se os estudos invasivos devem ser feitos (lavado bronquioloalveolar [BAL] e biópsia cirúrgica) especialmente nos casos inconclusivos.
- Avaliação Funcional: escala de dispneia, espirometria, DLCO, teste da caminhada de 6 minutos.
- Avaliação em casos especiais:
  - a. FPI + enfisema, casos avançados, DLCO muito baixa: ecocardiograma BDD e medida de PAP.
  - b. História sugestiva + comprometimento radiológico unilateral: pesquisar DRGE.
  - c. História + obesidade, + hipoxemia desproporcionada fazer oximetria noturna e/o polissonografia.

1. Decidir tentativa terapêutica com fármacos (figura 4).
2. Sempre estimular o exercício controlado, avaliar necessidade de oxigênio (noturno); avaliar/ tratar comorbidades.
3. Controle em 4–6 meses (de acordo com a antiguidade da doença), ver tabela 6 (página 8).
4. Análise da evolução semestral em reunião multidisciplinar com clínicos, radiologistas e patologistas.

## Propostas de educação continuada

Em 2013 foi informado o número de instituições acadêmicas na AL para formação de recursos humanos na área de pneumologia 49 (Tabela 13), detectando que dos 19 países há 15 com menos de 5 instituições e inclusive 3 países não contam com nenhuma, resultando no número de formados por ano, em média, de 11 com uma faixa de 1 a 75. Determinou-se que o total de pneumologistas de adultos nestes países é de 6706

**Tabela 13.**

Número de estabelecimentos acadêmicos e duração (anos) dos programas de treinamento na AL para formação de recursos humanos na área de pneumologia, de acordo com dados dos Arquivos de Bronconeumologia 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2013.07.011>. Entretanto, na reunião para produzir este documento, o Panamá relatou que o número de graduados por ano é menor, assim, estes dados devem ser confirmados.

| País        | Sedes de especialidad | Años de entrenamiento |            |       | Egresos por año |
|-------------|-----------------------|-----------------------|------------|-------|-----------------|
|             |                       | Medicina Interna      | Neumología | Total |                 |
| Argentina   | 20                    | 1 - 3                 | 3          | 4 - 6 | 20              |
| Bolivia     | 3                     | 1                     | 3          | 4     | 6               |
| Brasil      | 27                    | 2                     | 2          | 4     | 75              |
| Chile       | 2                     | 3                     | 2          | 5     | 6               |
| Colombia    | 5                     | 3                     | 2          | 5     | 5 - 8           |
| Costa Rica  | 4                     | 2                     | 2          | 4     | 3 - 6           |
| Cuba        | 3                     | 1                     | 3          | 4     | 3 - 8           |
| Dominicana  | 2                     | 3                     | 3          | 6     | 4               |
| Ecuador     | 1                     | 3                     | 3          | 6     | 1               |
| El Salvador | 1                     | 3                     | 2          | 5     | 2               |
| Guatemala   | 0                     |                       |            |       |                 |
| Honduras    | 0                     |                       |            |       |                 |
| Panamá      | 2                     | 1 - 4                 | 3          | 4 - 7 | 30              |
| Paraguay    | 2                     |                       | 3          | 3     | 6 - 8           |
| Perú        | 8                     |                       | 3          | 3     | 10              |
| México      | 6                     | 1 - 4                 | 3          | 4 - 7 | 30              |
| Nicaragua   | 0                     |                       |            |       |                 |
| Uruguay     | 1                     | 1                     | 2          | 3     | 2               |
| Venezuela   | 4                     | 1 - 3                 | 2          | 3 - 5 | 9               |

**Tabela 14.**

Centros de referência para DPI a nível da AL, pesquisa ALAT publicada em Respirar, junho de 2013; 5 (2): 5-9. Só foram incluídos nesta tabela os centros que responderam à pesquisa realizada pela ALAT.

|                                                         |                          |
|---------------------------------------------------------|--------------------------|
| Hospital de Rehabilitación Respiratoria "María Ferrer"  | Buenos Aires, Argentina  |
| Hospital Británico                                      | Buenos Aires, Argentina  |
| Hospital de Clínicas. "José de San Martín"              | Buenos Aires, Argentina  |
| Hospital Universitario "Fundación Favaloro".            | Buenos Aires, Argentina  |
| Instituto Diagnóstico                                   | Buenos Aires, Argentina  |
| Hospital Cetrágnolo                                     | Buenos Aires, Argentina  |
| Instituto de Rehabilitación respiratoria.               | Córdoba, Argentina       |
| Hospital das clínicas da Sao Paulo – Incor              | Sao Paulo, Brasil        |
| Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo      | Sao Paulo, Brasil        |
| Santa Casa de Porto Alegre                              | Porto Alegre, Brasil     |
| Hospital Nossa Senhora da Conceicao                     | Porto Alegre, Brasil     |
| Hospital Universitario Pedro Ernesto                    | Rio de Janeiro, Brasil   |
| Instituto Nacional del Tórax                            | Santiago, Chile          |
| Hospital Universitario San Ignacio                      | Bogotá, Colombia         |
| Hospital Santa Clara                                    | Bogotá, Colombia         |
| Fundación Neumológica Colombiana                        | Bogotá, Colombia         |
| National Jewish Health, Denver                          | Colorado, EUA Latino     |
| Rhode Island Hospital/Pbrown University                 | Rhode Island, EUA Latino |
| Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) | México DF, México        |
| IMSS La Raza Hospital Gaudencio González Garza          | México DF, México        |
| Hospital General Regional de Orizaga                    | Veracruz, México         |
| Hospital Juan Max Boettner                              | Asunción, Paraguay       |
| INERAM O IPS Hospital Central                           | Asunción, Paraguay       |
| Hospital Rebagliati                                     | Lima, Perú               |
| Hospital Carrión                                        | Lima, Perú               |
| Hospital Maciel                                         | Montevideo, Uruguay      |
| Hospital Universitario de los Andes                     | Mérida, Venezuela        |

**Tabela 15.**

Projetos para desenvolver em FPI / AL, que estão baseados nas principais necessidades reconhecidas agora e, portanto, as propostas de planos a serem desenvolvidos para atingir os objetivos de médio prazo.

| Necessidades                 | Planos a serem desenvolvidos                                                                                                                               |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Diagnóstico precoce</b>   | Capacitação de médicos da atenção primária, para referência precoce<br>Criação de um registro Latino-americano de FPI<br>Discutir desenho e infraestrutura |
| <b>Diagnóstico completo</b>  | Educação médica continuada para pneumologistas, radiologistas, patologistas<br>Rede de Centros de referência ALAT para apoio em diagnósticos               |
| <b>Acesso a medicamentos</b> | Projetos de investigação regionais<br>Guia de tratamento que possa ser usado localmente para recomendações às autoridade da área da saúde                  |

e, tendo em conta a população total em milhões, conclui-se que há 1,20 pneumologistas adultos por 100.000 habitantes.

Por outro lado, a partir do levantamento de DPID na AL realizado pelo Departamento de Doenças Intersticiais da ALAT em 2013, foram identificados os centros de referência de FP na AL <sup>50</sup> (Tabela 14) detectando que a Argentina tem o maior número (7 centros), seguido pelo Brasil (5), no entanto, nos outros países é uma prioridade o estabelecimento de estratégias que permitam o envio eficaz e rápido desses pacientes para um diagnóstico oportuno.

Neste contexto, fica claro que o **Departamento de Doenças Intersticiais da ALAT, com a ajuda de todos os membros, deve gerar e promover estratégias para atingir esta finalidade**, de modo que se propõem as seguintes ações:

- Registro de pacientes com FPI nos centros dos membros pertencentes ao departamento de intersticiais da ALAT registrados em Montevideu 2012 (para conhecer a frequência aproximada do problema).
- Curso nos locais ou itinerantes para treinar médicos de outras especialidades, a fim de suspeitar de FPI maneira inicial (medicina geral e medicina interna).
- Oficinas de radiologia, clínica e de histopatologia para pneumologistas, radiologistas e patologistas para promover o diagnóstico multidisciplinar das DPID, em colaboração com as sociedades locais.
- Estadias curtas, com revisão teórica prévia em centros de referência identificados na América Latina para estimular a formação de centros nos países que não os possuem.

Alguns projetos propostos em longo prazo seriam a gradação em doenças intersticiais com endosso universitário e/ou da ALAT, assim como a criação da rede de centros de referência em DPID da ALAT para apoiar o diagnóstico em países que ainda não possuem centros próprios.

Em resumo, as necessidades e os planos a serem desenvolvidos são mostrados na Tabela 15.

## BIBLIOGRAFIA

- Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, Smith CJ, West J, Tata LJ. Incidence and Mortality of Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Sarcoidosis in the UK. *Thorax*. 2006; 61: 980–5
- Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and Prevalence of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174: 810–6
- American Thoracic Society/ European Respiratory Society. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and treatment International Consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161: 646–664
- Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 14:788–824
- Hodgson U, Laitinen T, Tukiainen P. Nationwide prevalence of sporadic and familial idiopathic pulmonary fibrosis: evidence of under effect among multiplex families in Finland. *Thorax*. 2002; 57: 338–42
- Navaratnam V, Fleming KM, West J, et al. The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the UK. *Thorax*. 2011; 66: 462–467
- Chih-Cheng Lai, Cheng-Yi Wang, Hsin-Ming Lu, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in Taiwan e A population-based study. *Respiratory Medicine*. 2012; 106: 1566 –1574
- Fernandez Perez ER, Daniels CE, Schroeder DR, et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis a population-based study. *Chest* 2010; 137: 129–137
- Collard HR. Epidemiology of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Clinical Epidemiology*. 2013; 5: 483–492
- Xaubet A, Ancochea J, Bollo E, Fernández-Fabrellas E, et al. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. *Arch Bronconeumol*. 2013;49:343–353
- Taskar V, Coultas D. Exposures and idiopathic lung disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 2008;29:670–9
- du Bois RM. An earlier and more confident diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2012; 21: 141–6
- Olson AL, Swigris JJ, Lezotte DC, et al. Mortality from pulmonary fibrosis increased in the United States from 1992 to 2003. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176: 277–84
- Selman M, et al. Accelerated variant of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Clinical behavior and gene expression pattern. *PlosOne*. 2007; 5 e 482
- King TE Jr, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 2011; 378 (9807): 1949–61
- Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176: 636–43
- Song JW, Hong SB, Lim CM, Koh Y, Kim DS. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur Resp J*. 2011; 37: 356–63
- Konishi K, Gibson KF, Lindell KO, et al. Gene expression profiles of acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180: 167–75
- Cottin V, Nunes H, Brillet PY, et al.; Groupe d'Etude de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires (GERM O P). Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J*. 2005 ;26:586–93
- Cottin V, et al. Velcro crackles: the key for early diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis? *Eur Resp J*. 2012; 40: 519–521
- Lamas DJ, Kawut SM, Bagiella E, et al. Delayed access and survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184: 842–847
- Collard HR, King TE Jr, Bartelson JS, Vourlekis MI, Schwarz, and KK Brown. 2003. Changes in Clinical and Physiologic Variables Predict Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168: 538–542
- Swigris J, Wamboldt FS, Behr J, M du Bois R, King TE, Raghu G, Brown KK. The six minute walk in idiopathic pulmonary fibrosis, longitudinal change and minimum importance difference. *Thorax*. 2010; 65: 173–7
- Lynch DA, Godwin JD, Safrin S, et al. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 14: 488–93
- Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Muller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008;14: 697–722
- Tcherakian C, Cottin V, Brillet PY, et al. Progression of idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from asymmetrical disease. *Thorax*. 2011;14:226–31
- Lee JS, Kim EJ, Lynch KL, et al: Prevalence and clinical significance of circulating autoantibodies in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Medicine*. 2013;107: 249–255
- Vij R, Noth I, Stek ME. Autoimmune—features interstitial lung disease: A distinct entity. *Chest*. 2011; 140: 1292–1299
- Gómez Carrera L, Gema Bonilla H: Manifestaciones pulmonares de las enfermedades del colágeno. *Arch Bronconeumol*. 2013;49:249–26
- Fischer A, West SG, Swigris JJ, Brown KK, du Bois MR. Connective Tissue Disease–Associated Interstitial Lung Disease : A Call for Clarification. *Chest*. 2010; 138:251–256
- Kinder BW, Collard HR, Koth L, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease? *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176: 691–697
- Kim EJ, Collard HR, King TE Jr. Rheumatoid arthritis–associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern. *Chest*. 2009; 19: 794–796
- Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, Webb WR, Ryu JH, Van Uden JH, Lee JS, King TE Jr, Collard HR. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis–associated interstitial lung disease. *Eur Resp J*. 2010; 35: 1322–132
- Rojas-Serrano J, González-Velázquez E, Mejía M, Sánchez-Rodríguez A, Carrillo G. Interstitial lung disease related to rheumatoid arthritis: Evolution after treatment. *Reumatol Clin*. 2012; 8: 68–71
- Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF: Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2006; 129: 746–752
- Jankowich MD, Rounds SI, Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema Syndrome. *Chest*. 2012; 141:222–231
- Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, Curtis JR, Spada C, Hayes J, Sillery JK, Pope CE II, Pellegrini CA. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Resp J*. 2006; 27: 136–142
- Lancaster LH, Mason WR, Parnell JA, Rice TW, Loyd JE, Milstone AP, Collard HR, Malow BA. Obstructive sleep apnea is common in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2009; 136: 772–778
- Raghu G, Anstrom KJ, King TE, et al Prednisone, azathioprine and N-Acetyl cysteine for pulmonary fibrosis. *N Eng J Med*. 2012 ; 366: 1968–1977
- Wells A, Kelleher W. Idiopathic Pulmonary fibrosis Pathogenesis and Novel Approaches to Immunomodulation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187: 677–679
- Demedts M, Behr J, Buhl et al. High dose of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Eng J Med*. 2005; 353: 2229–2242
- The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Randomized Trial of Acetylcysteine in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370:2093-101.
- Taniguchi, Ebina, Kondoh, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Resp J*. 2010; 35:821–829
- Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et al Double blind, placebo controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1040–1047
- Noble P.W., Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glasberg MK, et al Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet*. 2011; 377:1760–1769
- King TE, Bradford WZ, Castro-Bernadine S, et al ASCEND study group: A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Eng J Med*. 2014; 370: 2083–92
- Richeldi L, Costabel U, Selman M, et al Efficacy of a tyrosin kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Eng J Med*. 2011; 365: 1079–1087
- Richeldi L, Du Bois R, Raghu G, et al Efficacy and safety of nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Eng J Med*. 2014; 370: 2071–82
- Vázquez-García JC, et al. Salud respiratoria en América Latina: número de especialistas y formación de recursos humanos. *Arch Bronconeumol*. 2014;50:34–9
- Curbelo P. Encuesta de EPID en Latinoamérica–ALAT 2013. *Respirar*. 2013; 5:5–8.

## Abreviaturas

|                       |                                                                                |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| DPID                  | Doença pulmonar intersticial difusa                                            |
| PII                   | Pneumonias intersticiais idiopáticas                                           |
| FPI                   | Fibrose pulmonar idiopática                                                    |
| ATS                   | <i>American Thoracic Society</i>                                               |
| ERS                   | <i>European Respiratory Society</i>                                            |
| PIU                   | Pneumonia Intersticial Usual                                                   |
| ALAT                  | Associação Latino-americana de Tórax                                           |
| JRS                   | <i>Japanese Respiratory Society</i>                                            |
| SEPAR                 | Sociedade Espanhola de Patologia do Aparelho Respiratório                      |
| AL                    | América Latina                                                                 |
| CVF                   | Capacidade vital forçada                                                       |
| DL <sub>CO</sub>      | Difusão pulmonar de monóxido de carbono                                        |
| CPT                   | Capacidade pulmonar total                                                      |
| VR                    | Volume residual                                                                |
| DRGE                  | Doença por refluxo gastroesofágico                                             |
| DTC                   | Doença do tecido conjuntivo                                                    |
| C6M                   | Caminhada de 6 minutos                                                         |
| VEF <sub>1</sub> /CVF | Relação volume expirado forçado no primeiro segundo / Capacidade vital forçada |
| CV                    | Capacidade vital                                                               |
| RXPA                  | Radiografia pósterioanterior de tórax                                          |
| TCAR                  | Tomografia computadorizada de alta resolução                                   |
| FR                    | Fator reumatoide                                                               |
| FAN                   | Anticorpos antinucleares                                                       |
| CCP                   | Anticorpos anti-peptídeos citrulinados                                         |
| DNCTC                 | Doença não caracterizada do tecido conjuntivo                                  |
| AR                    | Artrite reumatoide                                                             |
| HP                    | Hipertensão pulmonar                                                           |
| SAOS                  | Síndrome da apneia obstrutiva do sono                                          |
| PSG                   | Polissonografia                                                                |
| NIH                   | Instituto Nacional de Saúde (siglas em inglês)                                 |
| NAC                   | N-Acetil cisteína                                                              |
| FDA                   | <i>Food and Drug Administration</i>                                            |
| LBA                   | Lavado bronquioloalveolar                                                      |
| SGRQ                  | Questionário respiratório Saint George                                         |
| PAP                   | Pressão arterial pulmonar                                                      |