



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
FACULDADE DE MEDICINA

LETÍCIA YUKIMI LUSTOSA OKAJIMA  
RAFAËLLE LAURENCE PESSÔA DEMONTIS

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO, CLÍNICO, TOMOGRÁFICO, HISTOPATOLÓGICO  
E TERAPÊUTICO DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE FIBROSE  
PULMONAR IDIOPÁTICA DE COMPLEXO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO DO  
ESTADO DO PARÁ**

BELÉM  
2022

LETÍCIA YUKIMI LUSTOSA OKAJIMA  
RAFAËLLE LAURENCE PESSÔA DEMONTIS

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO, CLÍNICO, TOMOGRÁFICO, HISTOPATOLÓGICO  
E TERAPÊUTICO DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE FIBROSE  
PULMONAR IDIOPÁTICA DE COMPLEXO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO DO  
ESTADO DO PARÁ**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado como  
requisito para obtenção de grau em Medicina pela  
Universidade Federal do Pará.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Lúcia Helena Messias Sales

BELÉM  
2022

**LETÍCIA YUKIMI LUSTOSA OKAJIMA  
RAFAËLLE LAURENCE PESSÔA DEMONTIS**

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO, CLÍNICO, TOMOGRÁFICO, HISTOPATOLÓGICO  
E TERAPÊUTICO DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE FIBROSE  
PULMONAR IDIOPÁTICA DE COMPLEXO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO DO  
ESTADO DO PARÁ**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito para obtenção de grau em  
Medicina pela Universidade Federal do Pará

**Banca examinadora:**

---

Prof<sup>a</sup>. Dra. Lúcia Helena Messias Sales

Faculdade de Medicina/ICS/Universidade Federal do Pará  
Complexo Hospitalar UFPA/EBSERH

---

Prof. Dr. Cleonardo Augusto da Silva / UFPA

Faculdade de Medicina/ICS/Universidade Federal do Pará  
Complexo Hospitalar UFPA/EBSERH

---

Prof. Dr. Saul Rassy Carneiro / UFPA

Faculdade de Medicina/ICS/Universidade Federal do Pará  
Complexo Hospitalar UFPA/EBSERH

**Aprovado em:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Conceito:** \_\_\_\_\_

Aos meus pais, Johnny e Bernadete, minha fonte inabalável de amor e inspiração.

Aos meus irmãos, Masayuki e Mayumi, com os quais compartilho a vida, os sonhos e as vitórias.

Ao Bruno, meu grande companheiro e incentivador.

**Letícia Okajima**

Dedico este trabalho, e toda minha trajetória acadêmica e profissional, ao meu avô Olímpio de Andrade Pessôa (*in memoriam*), que firmou em seu vasto legado a importância dos estudos.

Aos meus pais, Natalina e Xavier, e irmã, Marina, que sempre me questionaram, ansiosos, sobre o famoso trabalho de conclusão de curso.

**Rafaëlle Demontis**

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, pelo alicerce constante, pela força para seguirmos em busca dos nossos sonhos e por nos ter capacitado para elaborarmos este trabalho.

À Nossa Senhora de Nazaré, que como filhas nos adotou e pelo acalento protetor em períodos de tormento.

Aos nossos pais, pelo esforço e dedicação em nossas vidas, por vibrarem conosco em nossas conquistas e por serem acolhimento em nossas derrotas.

À nossa orientadora Prof<sup>a</sup>. Dra. Lúcia Helena Messias Sales, que nos transmitiu seus conhecimentos e sua experiência com tanta dedicação e paciência, e que abriu as portas de sua casa para nos receber – transformando nossos ideais em realizações.

Aos nossos amigos, que já estavam conosco e aos conquistados no decorrer da longa jornada acadêmica e que estiveram ao nosso lado desde então, dividindo rotina e nos alegrando nesta caminhada.

À Jéssyca Medeiros, peça que completa nosso trio, pela amizade, carinho e cuidado conosco durante todo o período da faculdade.

A todos que direta e indiretamente fizeram parte da nossa formação e de nossas vidas.

À Universidade Federal do Pará, inegável “maior do Norte”, por ter sido morada nestes seis anos de nossas vidas que jamais serão esquecidos e pelo privilégio de poder carregar seu nome e sua história.

"Que a educação empregue toda a sua arte e todas as suas forças a enriquecer o espírito, que atinja esse objetivo e que não cesse até que o jovem sinta que este bem é um verdadeiro prazer e coloque nele a sua força, a sua glória e a sua alegria."

(LOCKE, John, 1728)

## RESUMO

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma doença do interstício pulmonar de etiologia desconhecida que se manifesta por fibrose progressiva e que acomete principalmente tabagistas de idade avançada. Dada a carência de estudos epidemiológicos nacionais devido ao seu diagnóstico complexo, torna-se relevante a elaboração de estudos sobre o perfil da doença para que sua abordagem diagnóstica seja difundida. O objetivo desse trabalho foi descrever o perfil clínico, epidemiológico, tomográfico, histopatológico e terapêutico dos pacientes com diagnóstico de fibrose pulmonar idiopática atendidos no Ambulatório de Doenças Pulmonares Raras do Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB). Trata-se de estudo descritivo, observacional, transversal, retrospectivo e qualiquantitativo baseado em 12 pacientes com diagnóstico de FPI, definido segundo critérios da Sociedade Fleischner de 2018, atendidos no HUJBB entre 2017 e 2021. A coleta de dados foi realizada via busca ativa de prontuários físicos e eletrônicos disponíveis no Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários (AGHU) da instituição. Foi constatado que 58,3% dos pacientes eram do sexo masculino e a idade média da amostra foi de  $73,8 \pm 8,2$ . Observou-se predomínio da raça parda (91,7%), equivalência entre indivíduos naturais da capital e do interior do estado (ambos 41,7%) e maioria de indivíduos com ensino superior completo (33,3%). Os dados da avaliação clínica demonstraram como achados mais frequentes: estertores finos, tosse, expectoração e estertores grossos. Quanto à escala de dispneia modificada, o maior número de pacientes apresentou-se na categoria 3. A média da saturação periférica de oxigênio em ar ambiente foi de  $94,6\% \pm 2,9$ , enquanto a dos pacientes em oxigênio suplementar foi de  $87,5\% \pm 4,9$ . A comorbidade mais observada foi a hipertensão arterial sistêmica (50%); a história de tabagismo foi positiva em 66,7% dos pacientes, com carga tabágica média em anos-maço de  $36,8 \pm 33,3$ ; e histórico de exacerbações agudas e internações hospitalares estiveram presentes no prontuário de 33,3% dos pacientes. O padrão de pneumonia intersticial usual (PIU) mais frequente à tomografia computadorizada foi PIU típico (50%), sendo observado maior número de manifestações clínicas e maior quantidade de tabagistas nessa amostra. À biópsia, predominou o padrão PIU definitivo (75%). O padrão ventilatório restritivo foi o mais frequente; a média da capacidade vital forçada foi de  $75,36\% \pm 20,2$ ; da distância caminhada em seis minutos foi de 319 metros  $\pm 15,6$  e da saturação de oxigênio ao final do exame de  $94\% \pm 2,8$ . A totalidade dos pacientes apresentava indicação de uso de antifibrótico, sendo a maioria de nintedanibe (66,7%), sendo também o fármaco mais relacionado a efeitos adversos. A maioria (66,7%) dos pacientes apresentou registro de dificuldade na obtenção da medicação e apenas 16,7% relatou realização de tratamento

fisioterápico. Concluiu-se que, de modo geral, o perfil dos pacientes com diagnóstico de FPI inseridos no estudo corroborou com o perfil encontrado na literatura e se destacou a necessidade de estudos para melhor caracterização da doença no Brasil e no estado do Pará.

Palavras-chave: fibrose pulmonar idiopática; doença pulmonar intersticial; perfil epidemiológico; padrão PIU.

## ABSTRACT

Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) is an interstitial lung disease of unknown etiology expressed by progressive fibrosis and that affects mainly smokers of advanced age. Given the lack of national epidemiological studies as a result of its complex diagnosis, it is important to develop studies about the profile of the disease so its diagnostic approach is disseminated. The objective of this study was to describe the clinical, epidemiological, tomographic, histopathological and therapeutic profile of patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis treated at the Medical Clinic for Rare Pulmonary Diseases of the João de Barros Barreto University Hospital (HJBB). This is a descriptive, observational, cross-sectional, retrospective and quali-quantitative study based in 12 patients diagnosed with IPF, defined according to the Fleischner Society's 2018 criteria, treated at HJBB between 2017 and 2021. The data collection was performed via active search of paper-based and electronic medical records available in the institution's platform. It was found that 58.3% of the patients were male and the mean age of the sample was  $73.8 \pm 8.2$ . There was a predominance of mixed race (91.7%), an equivalence between individuals born in the capital and the upstate (both 41.7%) and a majority of individuals with bachelor's degree (33.3%). Clinical evaluation data showed as the most frequent findings: inspiratory fine crackles, cough, expectoration and coarse crackles. As for the modified dyspnea scale, the largest number of patients were classified in category 3. The mean peripheral oxygen saturation in room air was  $94.6\% \pm 2.9$ , while the one of patients under supplemental oxygen was  $87.5\% \pm 4.9$ . The most observed comorbid condition was systemic arterial hypertension (50%); smoking history was positive in 66.7% of patients, with a mean smoking history in pack-years of  $36.8 \pm 33.3$ ; and history of acute exacerbations and hospitalizations were present in the medical records of 33.3% of the patients. The most frequent UIP pattern on computed tomography was typical UIP (50%), being associated with a greater number of clinical manifestations and greater amount of smokers in this sample. On biopsy, the definitive UIP pattern predominated (75%). The restrictive ventilatory pattern was the most frequent; the mean forced vital capacity was  $75.36\% \pm 20.2$ ; distance walked in six minutes was 319 meters  $\pm 15.6$  and oxygen saturation at the end of the exam was  $94\% \pm 2.8$ . All patients had indications for antifibrotic use, most of them of nintedanib (66.7%), also being the drug most related to adverse effects. The majority (66.7%) of the patients had a record of difficulty in obtaining medication and only 16.7% reported having undergone physical therapy. It was concluded that, in general, the profile of patients diagnosed with IPF included in the

study corroborated findings in the literature and highlighted the need for studies to better characterize the disease in Brazil and in the state of Pará.

Keywords: idiopathic pulmonary fibrosis; Interstitial lung disease; Epidemiological profile; UIP pattern.

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Distribuição absoluta e percentual por sexo dos indivíduos com FPI atendidos em hospital de referência entre 2017 e 2021.....	40
Gráfico 2 – Distribuição absoluta por faixa etária ao diagnóstico dos pacientes com FPI atendidos em hospital de referência entre 2017 e 2021.....	41
Gráfico 3 – Divisão absoluta e percentual por raça dos indivíduos com FPI atendidos em hospital de referência entre 2017 e 2021.....	41
Gráfico 4 – Divisão absoluta e percentual por escolaridade dos pacientes com FPI atendidos em hospital de referência entre 2017 e 2021.....	42
Gráfico 5 – Manifestações clínicas e respectivas frequências absolutas e percentuais de pacientes com FPI atendidos em hospital de referência entre 2017 e 2021.....	43
Gráfico 6 – Distribuição absoluta e percentual da dispneia por categoria do mMRC dos pacientes com FPI atendidos em hospital de referência entre 2017 e 2021.....	43
Gráfico 7 – Distribuição absoluta e percentual por história de tabagismo dos indivíduos com FPI atendidos em hospital de referência entre 2017 e 2021.....	45
Gráfico 8 – Distribuição absoluta e percentual dos padrões tomográficos PIU dos pacientes com FPI atendidos em hospital de referência entre 2017 e 2021.....	45
Gráfico 9 – Distribuição absoluta e percentual dos padrões histopatológicos PIU dos pacientes com FPI atendidos em hospital de referência entre 2017 e 2021.....	46
Gráfico 10 – Padrões ventilatórios à prova de função pulmonar e respectivas frequências absolutas e percentuais de pacientes com FPI atendidos em hospital de referência entre 2017 e 2021 .....	47
Gráfico 11 – Distribuição absoluta e percentual da indicação terapêutica inicial de antifibrótico em pacientes com FPI atendidos em hospital de referência entre 2017 e 2021 .....	47
Gráfico 12 – Distribuição absoluta da realização da terapêutica antifibrótica por fármaco em pacientes com FPI atendidos em hospital de referência entre 2017 e 2021 .....	48
Gráfico 13 – Ocorrência de efeitos adversos por antifibrótico em uso e respectivas frequências absolutas em pacientes com FPI atendidos em hospital de referência entre 2017 e 2021.....	48

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Descrição dos padrões PIU à TCAR segundo critérios da Sociedade Fleischner em 2018 .....	24
Tabela 2 – Descrição dos padrões PIU à biópsia pulmonar cirúrgica segundo critérios da Sociedade Fleischner em 2018.....	27
Tabela 3 – Distribuição em valores absolutos e percentuais da naturalidade dos pacientes com FPI atendidos em hospital de referência entre 2017 e 2021 .....	42
Tabela 4 – Prevalência absoluta e percentual de comorbidades registradas em prontuário de pacientes com FPI atendidos em hospital de referência entre 2017 e 2021 .....	44
Tabela 5 – Prevalência em valores absolutos de variáveis clínica por padrão tomográfico PIU nos indivíduos com FPI atendidos em hospital de referência entre 2017 e 2021 .....	46

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>13</b>
<b>1.1</b>	<b>Objetivo geral</b> .....	<b>15</b>
<b>1.2</b>	<b>Objetivos específicos</b> .....	<b>15</b>
<b>2</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	<b>16</b>
<b>2.1</b>	<b>Dados epidemiológicos</b> .....	<b>16</b>
<b>2.2</b>	<b>Fisiopatologia</b> .....	<b>17</b>
<b>2.3</b>	<b>Apresentação clínica</b> .....	<b>19</b>
2.3.1	Exacerbações .....	20
<b>2.4</b>	<b>Prognóstico</b> .....	<b>21</b>
<b>2.5</b>	<b>Diagnóstico</b> .....	<b>22</b>
2.5.1	Achados tomográficos chaves para o diagnóstico de PIU.....	23
2.5.2	Padrões tomográficos .....	24
2.5.3	Padrões histopatológicos .....	27
2.5.4	Biópsia .....	28
<b>2.6</b>	<b>Avaliação complementar</b> .....	<b>29</b>
2.6.1	Prova de função pulmonar .....	29
2.6.2	Teste de caminhada de seis minutos.....	30
<b>2.7</b>	<b>Estratégia terapêutica</b> .....	<b>31</b>
2.7.1	Tratamento farmacológico.....	31
2.7.2	Tratamento não farmacológico.....	34
2.7.3	Cuidados paliativos.....	35
2.7.4	Transplante pulmonar .....	36
<b>3</b>	<b>CASUÍSTICA E MÉTODOS</b> .....	<b>38</b>
<b>3.1</b>	<b>Tipo de pesquisa</b> .....	<b>38</b>
<b>3.2</b>	<b>Local</b> .....	<b>38</b>
<b>3.3</b>	<b>População e amostra do estudo</b> .....	<b>38</b>
<b>3.4</b>	<b>Coleta de dados</b> .....	<b>38</b>
<b>3.5</b>	<b>Análise dos dados</b> .....	<b>39</b>
<b>3.6</b>	<b>Aspectos éticos</b> .....	<b>39</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>40</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>49</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>57</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>59</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Como descrito por Drake *et al.* (2020); Maqhuzu *et al.* (2020) e pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (2012), as doenças pulmonares intersticiais (DPIs) consistem em um grupo heterogêneo de pneumopatias fibroinflamatórias que afetam o interstício alveolar do pulmão – sendo classificadas em: causas ou associações conhecidas; pneumonias intersticiais idiopáticas; linfoides; granulomatosas e miscelânea.

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é a patologia mais comum do subgrupo das pneumonias intersticiais idiopáticas e se situa entre as doenças pulmonares intersticiais mais frequentes, estando associada a altas taxas de morbidade e mortalidade (PIRES *et al.*, 2013).

Almeida (2020) e Raghu *et al.* (2011) definem a FPI como pneumonia intersticial fibrosante crônica de causa desconhecida e limitada aos pulmões, caracterizada pelo padrão de pneumonia intersticial usual (PIU) tanto na tomografia computadorizada quanto no exame histopatológico. A doença é marcada pela piora progressiva da dispneia e da função pulmonar, sendo associada a um mau prognóstico. O diagnóstico da FPI é desafiador, exigindo colaboração multidisciplinar de pneumologistas, radiologistas e patologistas para integrar tanto os dados clínicos quanto a interpretação dos padrões radiológicos da doença.

A FPI deve ser suspeitada em todos os adultos com dispneia crônica inexplicada associada ao esforço. Sua incidência aumenta com a idade, apresentando-se principalmente na sexta e sétima década de vida, sendo rara em pacientes com menos de 50 anos. A doença é mais comum em homens e em tabagistas prévios ou atuais (RAGHU *et al.*, 2011; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2012).

Os pacientes sob suspeita de FPI são inicialmente investigados para causas de DPI, como exposições ambientais, ocupacionais e toxicidade de drogas. Se nenhuma causa potencial é identificada, os achados clínicos e radiológicos são avaliados para determinar ou excluir o diagnóstico de FPI. O diagnóstico é fechado se houver associação entre a apresentação clínica, o padrão da tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) de tórax e o padrão histopatológico típico da FPI, quando necessário (RAGHU *et al.*, 2018).

Segundo Sgalla *et al.* (2018) e Wuyts *et al.* (2012), a etiologia da FPI permanece pouco compreendida, mas diversos fatores de risco já foram associados à doença, como tabagismo e envelhecimento. A fisiopatologia, que ainda é objeto de estudo, sugere um distúrbio no qual tais fatores geram microlesões repetidas ao epitélio, gerando distorção da arquitetura pulmonar. Histologicamente, a FPI apresenta regiões alternadas de parênquima pulmonar normal, inflamação intersticial, fibrose e faveolamento.

A apresentação clínica da FPI é inespecífica, consistindo em dispneia progressiva e tosse seca. O exame físico demonstra estertores inspiratórios em velcro nas bases pulmonares em até 90% dos casos. O baqueteamento digital é observado em 30% a 40% dos casos, enquanto a perda de peso e a alteração do estado geral são menos comuns. Cianose e sinais de insuficiência ventricular direita podem ocorrer em estágios mais avançados, juntamente com insuficiência respiratória. Por ser uma doença rara, o diagnóstico de FPI é frequentemente desconsiderado, sendo seus sintomas atribuídos ao tabagismo, à doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou até mesmo ao envelhecimento (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2012; SGALLA; BIFFI; RICHELDI, 2015).

A história natural da doença é muito variada, mas geralmente ocorre de maneira lenta e progressiva. Pode, ainda, haver declínio rápido da função pulmonar, com evolução para óbito em 6 a 12 meses do diagnóstico. Em outros casos, observa-se exacerbação aguda durante a evolução, caracterizada por agravamento respiratório súbito, hipoxemia e aparecimento de novos infiltrados radiológicos, sem causa identificável (BADDINI-MARTINEZ *et al.*, 2020).

A FPI tem um prognóstico ruim, com uma expectativa de vida média após diagnóstico de apenas três anos em pacientes sem uso de terapia antifibrótica. Com a progressão da doença, há redução da função pulmonar e da capacidade vital forçada (CVF), ocasionando piora da dispneia e da qualidade de vida do paciente (MAHER; STREK, 2019).

Segundo Baddini-Martinez e Pereira (2015), a estimativa da incidência, prevalência e mortalidade da FPI no Brasil constitui-se em um problema, pois ainda não há estudos robustos de caracterização epidemiológica da doença no país.

A elaboração de estudos de incidência de FPI é de grande relevância nacional, pois apresenta importância não apenas no âmbito epidemiológico, mas também do ponto de vista econômico para que sejam previstos custos com sua abordagem e manejo, uma vez que existem drogas aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o tratamento da doença (BALDI, 2017).

Ademais, muitos dos estudos epidemiológicos de FPI que hoje são encontrados na literatura foram realizados antes da publicação dos critérios diagnósticos atuais ou mesmo antes do uso generalizado da tomografia computadorizada de alta resolução, que é mais sensível e específica para diagnosticar a FPI do que a radiografia de tórax (PÉREZ *et al.*, 2010).

Baldi (2017) considera de fundamental importância que futuros estudos sejam realizados para que se determine de maneira mais confiável os dados epidemiológicos da FPI no Brasil. O autor aponta como urgente a criação de um registro nacional da doença.

Dessa forma, o presente estudo visa contribuir para a melhor caracterização nacional da FPI por meio da descrição do perfil epidemiológico, clínico, tomográfico, histopatológico e terapêutico da doença, objetivando favorecer subsídios para seu manejo e poder atuar como uma ferramenta auxiliar na definição de políticas públicas relacionadas à FPI.

### **1.1 Objetivo geral**

Descrever o perfil clínico-epidemiológico, tomográfico, histopatológico e terapêutico dos pacientes com diagnóstico de fibrose pulmonar idiopática atendidos no Ambulatório de Doenças Pulmonares Raras da Unidade do Sistema Respiratório do Hospital Universitário João de Barros Barreto.

### **1.2 Objetivos específicos**

- a) descrever o perfil encontrado nos pacientes com diagnóstico de fibrose pulmonar idiopática atendidos no serviço e correlacionar com o descrito em literatura, por meio de variáveis epidemiológicas: sexo, idade ao diagnóstico, raça, naturalidade e escolaridade;
- b) descrever o perfil encontrado em pacientes com diagnóstico de fibrose pulmonar idiopática atendidos no serviço e comparar com o descrito em literatura, por meio de variáveis clínicas: tosse, expectoração, estertores finos, baqueteamento digital, grau de dispneia, saturação periférica de oxigênio, uso de oxigênio suplementar, comorbidades, tabagismo, história de exacerbação e registro de internação;
- c) descrever os padrões tomográficos e histopatológicos dos pacientes com diagnóstico de fibrose pulmonar idiopática atendidos no serviço e correlacionar com o descrito em literatura;
- d) descrever o perfil encontrado nos pacientes com diagnóstico de fibrose pulmonar idiopática atendidos no serviço e comparar com o descrito em literatura, por meio de variáveis de função pulmonar: padrão ventilatório, capacidade vital forçada ao diagnóstico, distância percorrida ao teste de caminhada de seis minutos e saturação periférica de oxigênio em ar ambiente ao final do teste de caminhada de seis minutos;
- e) descrever o perfil terapêutico dos pacientes atendidos no serviço e correlacionar com o descrito em literatura, por meio das seguintes variáveis: indicação antifibrótica inicial, presença de efeitos adversos ao uso dos fármacos, acesso à terapêutica recomendada e realização de fisioterapia.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Dados epidemiológicos

Segundo Olson *et al.* (2018), dados epidemiológicos de fibrose pulmonar idiopática possuem grande variação e os baixos números refletem a subnotificação, o desconhecimento e a falta de diagnóstico da doença – reflexo da inconsistência entre os métodos de coleta de dados e dos termos de classificação utilizados.

Apesar dessas adversidades, a fibrose pulmonar idiopática é a DPI mais diagnosticada no Brasil e é consenso entre os estudos que a doença é mais prevalente em homens (75%); em indivíduos com mais de 50 anos, sendo a média de idade 67 anos; e possui estreita relação com tabagismo. Ainda, observa-se uma curva ascendente da incidência e da mortalidade no decorrer dos anos – podendo decorrer de maior quantidade de diagnósticos, maior sobrevivência da população ou de fatores ambientais (BADDINI-MARTINEZ; PEREIRA, 2015; RICHELDI *et al.*, 2015; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2012).

Estima-se que a prevalência de FPI varie de 2 a 29 casos a cada 100.000 habitantes na população geral. Uma revisão sistemática global avaliou, por meio de estimativa conservadora, que a incidência da doença gira em torno de 3 a 9 casos por 100.000 habitantes na América do Norte e Europa, e constatou incidências menores na América do Sul e Ásia. Já um estudo no Reino Unido estimou a incidência geral de FPI em 4,6 a cada 100.000 habitantes ao ano, e observou que a incidência aumentou 11% ao ano entre 1991 e 2003 (GRIBBIN *et al.*, 2006; HUTCHINSON *et al.*, 2015; RAGHU *et al.*, 2011).

Baddini-Martinez e Pereira (2015) realizaram um estudo de incidência e prevalência da FPI no Brasil a partir de índices de dois artigos internacionais e de resultados do recenseamento populacional brasileiro de 2010. A partir desses dados, estimaram a incidência anual de casos de FPI entre 6.841 e 9.997 casos (3,5 a 5,1 por 100.000 habitantes) e a prevalência entre 13.945 e 18.305 casos (7,1 a 9,4 por 100.000 habitantes). Como a FPI é muito rara em jovens, limitaram a análise apenas a faixas etárias a partir dos 55 anos, e a nova prevalência projetada foi de 9.986 a 16.109 casos (5,1 a 8,3 por 100.000 habitantes). Devido à escassez de dados brasileiros, o referido estudo estimou o número de acometidos a partir de dados de outros países, o que tornou a abordagem pouco acurada.

Já o estudo de Rufino *et al.* (2013) analisou dados de incidência e mortalidade da FPI no Brasil disponíveis no site do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (TABNET/DATASUS) entre 1996 e 2010, sendo observada elevação de ambos os parâmetros

ao longo do período. Em 2010, a incidência foi de 4,48 casos por 1.000.000 de habitantes e a mortalidade de 12,11 óbitos por 1.000.000 de habitantes.

Olson *et al.* (2007) investigaram as taxas de mortalidade por FPI através dos registros de óbitos dos Estados Unidos de 1992 a 2003. A taxa de mortalidade foi de 5,08 por 100.000 habitantes ao ano no período estudado.

Róldan *et al.* (2019) apresentaram resultados baseados no Registro Latinoamericano de Fibrose Pulmonar Idiopática (REFIPI), demonstrando taxa de mortalidade dos pacientes de 13% no primeiro ano de acompanhamento sendo, desses, 81% relacionados à fibrose pulmonar idiopática.

Dados nacionais do Rio Grande do Sul revelam que, no estado do Rio Grande do Sul, a mortalidade por FPI apresentou um crescimento significativo entre 1970 e 2000, passando de 0,22 a cada 100.000 habitantes para 0,48 a cada 100.000 habitantes no período avaliado (FORTUNA *et al.*, 2003).

Algranti *et al.* (2017) analisaram a mortalidade por FPI no Brasil no período entre 1979 a 2014, observando um aumento nesse índice, que passou de 0,24 a cada 100.000 habitantes em 1979 para 1,10 a cada 100.000 em 2014. Conforme discutido pelos autores, alguns fatores podem explicar os resultados encontrados, como o aumento da expectativa de vida da população e a ampliação da disponibilidade da TCAR – determinando o aumento do número de diagnósticos da doença nos últimos anos.

A mortalidade por FPI no Brasil segue uma tendência crescente, similar à observada em outros países, entretanto o coeficiente de mortalidade é mais baixo, sugerindo que a doença é subdiagnosticada e/ou subnotificada (ALGRANTI *et al.*, 2017).

## 2.2 Fisiopatologia

Historicamente, assumiu-se que a FPI era causada por inflamação crônica. No entanto, o papel da inflamação na doença tem sido fortemente contestado, especialmente devido a uma má resposta à terapêutica anti-inflamatória – demonstrando que esse mecanismo não consiste no evento patogênico essencial, mas sim em um evento secundário no desenvolvimento da doença (LV *et al.*, 2019).

Hoje, entende-se que a FPI se caracteriza por um processo de cicatrização anômalo em resposta a repetidas microlesões ao epitélio alveolar, ativando a proliferação de fibroblastos e sua diferenciação em miofibroblastos, que levam à produção excessiva de matriz extracelular (MEC) e à destruição da arquitetura pulmonar (LV *et al.*, 2019; SALINAS *et al.*, 2019).

O fator genético individual permanece sendo o mais importante no desenvolvimento do processo de fibrose e na perda da integridade epitelial. A variante rs35705950 identificada na região promotora de mucina do gene 5B (MUC5B) foi identificada como um forte fator de risco, sendo a alteração genética mais associada à doença e representando pelo menos 30% do risco geral de desenvolvê-la (WOLTERS *et al.*, 2018).

A hipótese mais aceita é que a injúria repetitiva ao epitélio pulmonar é causada por interações entre a predisposição genética e as exposições a agentes ambientais – a exemplo de microaspirações, partículas de metal e de madeira e infecções virais. Todavia, a exposição ambiental mais importante é o tabagismo, pois permanece como fator de risco mesmo após anos de sua interrupção por induzir lesão pulmonar autossustentável. Além disso, pacientes com FPI com histórico de tabagismo possuem pior prognóstico quando comparados aos que nunca fumaram (SPIRA *et al.*, 2004; WOLTERS *et al.*, 2018).

A idade avançada também é considerada como um importante fator de risco. O envelhecimento consiste em um processo complexo, que afeta tanto a imunidade inata quanto a adaptativa, prejudicando os mecanismos de defesa celular contra patógenos e agressões ambientais. Além disso, as células epiteliais alveolares – especialmente de tipo II – e os fibroblastos passam a exibir um fenótipo secretor associado à senescência (do inglês *senescence associated secretory phenotype* – SASP), com liberação de fatores de crescimento (como TGF- $\beta$ ), quimiocinas e proteases. Desencadeia-se um processo de estresse oxidativo, inflamação e fibrose – contribuindo para a formação de focos fibroblásticos e miofibroblásticos ativos, para o acúmulo expressivo de MEC e para a remodelação alveolar (LUPPI *et al.*, 2021; LV *et al.*, 2019).

Em resumo, o envelhecimento e a senescência, por meio da interação com fatores ambientais, geram um padrão secretor anormal do epitélio pulmonar e aumentam a resistência dos miofibroblastos à apoptose – resultando em acúmulo de matriz extracelular e em fibrose (LUPPI *et al.*, 2021).

A deterioração da troca gasosa e a limitação circulatória são componentes importantes da limitação ao esforço nos pacientes com DPI. O prejuízo da troca gasosa ocorre como resultado da destruição do leito capilar pulmonar ou do espessamento da membrana alvéolo-capilar – resultando em incompatibilidade na ventilação-perfusão, limitação na difusão do oxigênio e baixa pressão parcial de oxigênio no sangue (HOLLAND, 2010).

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é frequentemente observada em pacientes com FPI, com prevalência de 70% a 90%, e existem duas hipóteses que procuram estabelecer uma relação de causa-efeito entre elas. A primeira seria a hipótese de que microaspirações

crônicas ocasionariam lesões recorrentes aos bronquíolos e ao epitélio alveolar, resultando em processo fibrótico em indivíduos suscetíveis à FPI. A segunda seria que a diminuição da complacência do pulmão fibrótico provocaria um aumento da pressão intratorácica, gerando disfunção do esfíncter esofágico inferior, DRGE e microaspirações que perpetuam e/ou aceleram o processo da doença. Ademais, sabe-se que microaspirações são fator de risco para exacerbações agudas de FPI (LUPPI *et al.*, 2021).

### 2.3 Apresentação clínica

A apresentação clínica inicial da FPI é inespecífica e consiste em dispneia progressiva aos esforços associada à tosse seca. Por consequência, os pacientes frequentemente recebem diagnóstico tardio, sendo favorecidas hipóteses diagnósticas mais comuns como DPOC, doença do refluxo gastroesofágico e doenças cardiorrespiratórias. Portanto, é de suma importância que os profissionais de saúde considerem a FPI como potencial diagnóstico em pacientes mais velhos com dispneia crônica de etiologia desconhecida e tosse (QUINN *et al.*, 2019; SGALLA; BIFFI; RICHELDI, 2015).

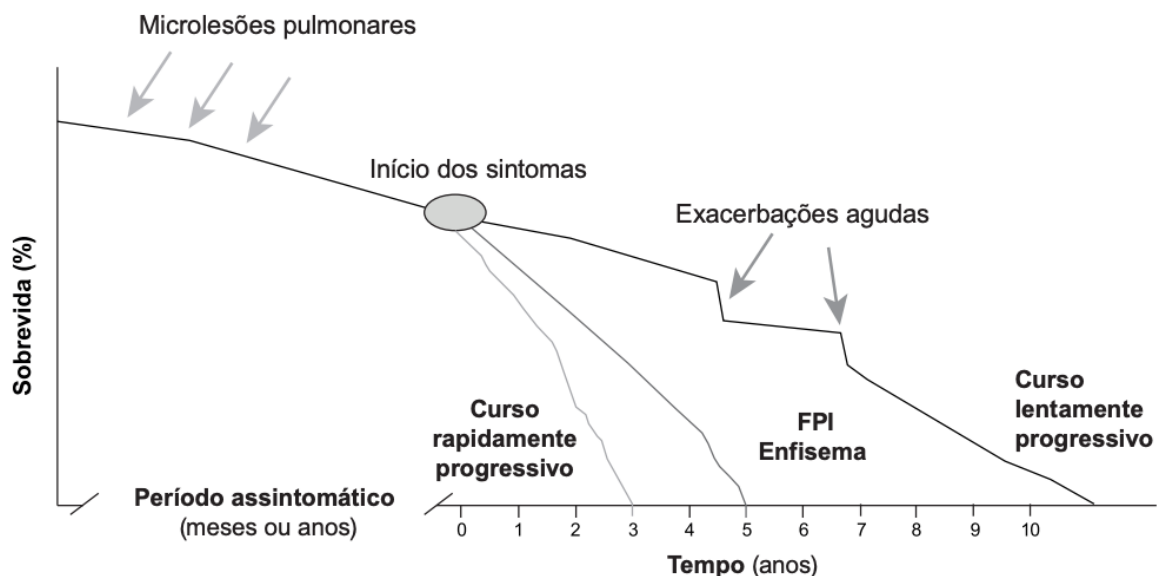
No dados do REFIPI, a percepção dos sintomas foi apontada pelos pacientes entre 1 mês a 3 anos (média de um ano e meio) antecedentes ao diagnóstico (RÓLDAN *et al.*, 2019).

Em fases precoces da fibrose pulmonar idiopática, surgem crepitações inspiratórias bibasilares finas em velcro em cerca de 90% dos pacientes e hipocratismo digital em 25% a 50% dos casos. A perda ponderal e a alteração do nível de consciência são sinais menos comuns da doença. Estágios mais avançados da FPI podem cursar com cianose, sinais de insuficiência ventricular direita e, ainda, com falência respiratória – causando, por fim, o óbito desses pacientes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2012; SGALLA; BIFFI; RICHELDI, 2015).

A Escala de Dispneia Modificada (*Modified Medical Research Council – mMRC*) consiste em um instrumento para medir o grau de dispneia e incapacidade, a depender da atividade física ou atividade de vida diária, classificando-se em escala de 0 a 4. A distribuição de pacientes com FPI em estudo foi de: 13% categoria 0 (dispneia somente a exercícios intensos); 35% categoria 1 (dispneia andando rápido no plano ou subindo aclives leves); 30% categoria 2 (andar mais lentamente que pessoas da mesma idade devido à dispneia no plano ou parar para recuperar fôlego andando normalmente no plano); 13% categoria 3 (parar para respirar após caminhar cerca de 100 metros ou após poucos minutos no plano) e 9% categoria 4 (não sair de casa devido à dispneia ou se sentir dispneico ao se vestir) (RAJALA *et al.*, 2017).

A taxa de progressão da FPI é altamente variável, conforme demonstra a Figura 1, tanto entre pacientes diferentes quanto entre diferentes períodos em um mesmo indivíduo, com a maioria apresentando curso clínico lento e progressivo. Entre 10% a 15% dos casos, o curso da doença é muito mais acelerado, levando à morte por falência respiratória em poucos meses – sendo observada relação inversa entre a intensidade da dispneia em fases iniciais da fibrose pulmonar idiopática e a sobrevida. Por fim, uma minoria dos pacientes apresenta uma relativa estabilidade da doença por longos períodos, intercalados por episódios de exacerbações agudas – as quais são potencialmente fatais ou levam a um rápido declínio da função pulmonar (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2012; SGALLA; BIFFI; RICHELDI, 2015).

Figura 1 - Diferentes fenótipos de fibrose pulmonar idiopática



Fonte: Mejía *et al.* (2015, p.7)

### 2.3.1 Exacerbações

As exacerbações agudas afetam entre 5% a 20% dos pacientes e são definidas por rápida deterioração da doença na ausência de infecção vigente, falência cardíaca, embolismo pulmonar ou outra causa identificável. Elas podem ocorrer a qualquer momento no curso da FPI, porém são mais comuns em pacientes com doença avançada (RAGHU; RICHELDI, 2017; RYERSON *et al.*, 2015).

O diagnóstico é feito clinicamente pela piora da dispneia em um período de dias a semanas; fisiologicamente pelo declínio da pressão parcial de oxigênio (PaO<sub>2</sub>) no sangue

arterial e radiograficamente por novas opacidades difusas bilaterais em vidro fosco ou consolidações à TCAR (KING *et al.*, 2011).

Indícios correlacionam a exacerbação aguda à infecção pregressa, com o aumento da incidência no inverno e maior recorrência em pacientes imunossuprimidos. Outros fatores identificados foram aspiração, poluição, cirurgias e procedimentos torácicos. Alguns ensaios clínicos sugerem o aumento da incidência de piora respiratória aguda ou hospitalização em pacientes de FPI com tratamento ativo, reforçando a possibilidade de que alguns quadros possam ser secundários aos efeitos adversos da medicação, ainda na ausência de imunossupressão significativa (RYERSON *et al.*, 2015).

Yamazaki *et al.* (2020) relatam que, em diversos estudos de coorte, a causa de mortalidade mais prevalente em pacientes com FPI é a exacerbação aguda, sendo seguida por óbito devido insuficiência respiratória crônica. Descrevem que, quando não fatal, a exacerbação aguda é responsável por piora da função pulmonar e, conseqüentemente, redução da capacidade de exercer atividades da vida diária. Ainda, notaram maior impacto das múltiplas internações na expectativa de vida a longo prazo do que na de curto prazo.

Internações por insuficiência respiratória aguda consistem em um marcador importante de pior prognóstico para pacientes com FPI, sendo observada taxa de mortalidade excedendo 60% dos casos durante a admissão hospitalar e, entre os pacientes que sobrevivem, taxa de mortalidade superior a 90% em 6 meses após a alta (KING *et al.*, 2011).

## **2.4 Prognóstico**

Não é possível afirmar, ao momento do diagnóstico, como a doença irá progredir em cada paciente. Diversas variáveis clínicas basais influenciam a sobrevida em pacientes com FPI, incluindo: idade, gravidade dos sintomas, duração da doença, características radiológicas e fisiologia pulmonar. Novos estudos também incluíram a gravidade de dessaturação em teste cronometrado de caminhada. Ainda, a avaliação clínica e radiológica da resposta à terapia em um período de três a seis meses possui grande valia prognóstica (SGALLA; BIFFI; RICHELDI, 2015; SWIGRIS; BROWN, 2006).

A presença de diversas comorbidades influencia no prognóstico da FPI, estando o enfisema e a hipertensão arterial pulmonar secundária frequentemente associados a mau prognóstico. O câncer de pulmão também é frequentemente associado à doença e tem impacto significativo na sobrevida desses pacientes (SGALLA; BIFFI; RICHELDI, 2015).

Rajala *et al.* (2017) indicam que a dispneia na vida diária, mensurada pelo mMRC, é um preditor prognóstico mais confiável ao momento do diagnóstico de FPI do que a maioria dos marcadores fisiológicos.

A preservação da CVF não é garantia de um bom prognóstico, pois exacerbações agudas podem ocorrer mesmo em pacientes com função pulmonar bem preservada. Consultas médicas regulares com frequente monitorização da função pulmonar e teste de caminhada de seis minutos são importantes formas de monitoramento da progressão da doença, e permitem discussões acerca de possíveis mudanças no suporte ao paciente e a necessidade de cuidados paliativos (QUINN *et al.*, 2019).

De forma geral, embora a história natural da doença seja variável, a FPI possui prognóstico reservado – com sobrevida média de 3 a 5 anos desde o diagnóstico (YAMAZAKI *et al.*, 2020).

## 2.5 Diagnóstico

Um diagnóstico preciso de FPI depende da coleta detalhada da história do paciente, com investigação de exposições ambientais, ocupacionais e medicamentosas significativas; de resultados do exame físico; de testes sorológicos autoimunes; tomografia computadorizada de tórax; e de biópsia pulmonar quando indicada (KALCHIEM-DEKEL *et al.*, 2018).

Estabelecida a probabilidade clínica da patologia – que aumenta em pacientes maiores de 60 anos de idade, sexo masculino e história atual ou pregressa de tabagismo – segue-se à exclusão de causas alternativas de DPIs fibrosantes, como pneumonite de hipersensibilidade (PH) e doenças do tecido conjuntivo que, caso sejam identificadas, afastam o diagnóstico de FPI (LYNCH *et al.*, 2018).

Diante disso, é importante investigar a exposição a antígenos que podem gerar pneumonite de hipersensibilidade em todo paciente com doença pulmonar intersticial fibrosante. De modo geral, esse fator se torna mais significativo se a história de exposição coincidir ou preceder o início dos sintomas; se a intensidade dos sintomas se alterar com a variação da exposição; se achados de imagem, histológicos ou de laboratório forem sugestivos de pneumonite de hipersensibilidade – sendo necessária abordagem multidisciplinar para avaliar a relevância das exposições (LYNCH *et al.*, 2018).

A discussão multidisciplinar no contexto diagnóstico da FPI deve incluir um médico clínico, um radiologista e, se a biópsia for indicada, um patologista. Em casos apropriados, um reumatologista também deve ser incluído (LYNCH *et al.*, 2018).

A tomografia computadorizada de alta resolução de tórax desempenha um papel central no diagnóstico da fibrose pulmonar idiopática, devendo ser solicitada na vigência de quadro clínico compatível com FPI e após exclusão de diagnósticos diferenciais. O radiologista deve avaliar a presença de padrão de PIU na tomografia de tórax e o seu nível de confiança, classificando-o em uma das seguintes categorias: PIU típico, PIU provável, PIU indeterminado ou Achados mais consistentes com diagnóstico não-FPI (LYNCH *et al.*, 2018).

### 2.5.1 Achados tomográficos chaves para o diagnóstico de PIU

O achado tomográfico de faveolamento é importante tanto para o diagnóstico quanto para o prognóstico das doenças pulmonares intersticiais fibrosantes. O faveolamento é uma característica fundamental do padrão PIU, sendo tipicamente localizado nas regiões pulmonares dorsais, basais e subpleurais, e esporadicamente encontrado nos ápices pulmonares. Na TCAR, é definido como um agrupamento de imagens cistoides de paredes espessas e bem definidas, medindo entre 3 mm e 5 mm e podendo alcançar até 25 mm (LYNCH *et al.*, 2018; RAGHU *et al.*, 2018).

O padrão reticular é caracterizado por rede de linhas finas entrelaçadas. Na TCAR de pacientes com padrão PIU, o espaçamento da reticulação é mais irregular, mesclando linhas finas e espessas, diferenciando-se do padrão em pneumonia intersticial não especificada (PINE), no qual o espaçamento é mais regular e as linhas possuem espessura homogênea (LYNCH *et al.*, 2018; RAGHU *et al.*, 2018).

A presença de bronquiectasias e bronquioloectasias de tração é um marco na tomografia de tórax da fibrose pulmonar e um importante fator prognóstico da PIU. Esse achado consiste na dilatação irregular de brônquios e bronquíolos devido à fibrose retrátil do parênquima pulmonar. Na TCAR de pacientes com PIU, a bronquiectasia de tração é vista predominantemente na periferia dos pulmões e normalmente possui aparência varicosa irregular (LYNCH *et al.*, 2018; RAGHU *et al.*, 2018).

A opacidade em vidro fosco se caracteriza por aumento da densidade do parênquima pulmonar com preservação de margens dos brônquios e dos vasos. Embora não seja um achado característico de PIU, muitos pacientes com DPI fibrosante apresentam esse achado associado ao padrão reticular e/ou à bronquiectasia de tração. Nesse contexto, a opacidade em vidro fosco deve ser considerada como parte do processo fibrótico – sendo improvável um quadro de PIU quando o achado é isolado. A presença de extensa opacidade em vidro fosco em paciente com

DPI fibrosante, principalmente em áreas não acometidas do pulmão, sugere exacerbação aguda ou infecção (LYNCH *et al.*, 2018; RAGHU *et al.*, 2018).

## 2.5.2 Padrões tomográficos

A Sociedade Fleischner classifica o padrão PIU à tomografia em quatro categorias: PIU típico, PIU provável, PIU indeterminado e Achados mais consistentes com diagnóstico não-FPI. A descrição tomográfica de cada padrão encontra-se representada na Tabela 1 (LYNCH *et al.*, 2018).

Tabela 1 – Descrição dos padrões PIU à TCAR segundo critérios da Sociedade Fleischner em 2018

<b>PADRÃO PIU</b>	<b>Descrição</b>
<b>PIU típico</b>	<u>Distribuição</u> Predomínio basal (ocasionalmente difuso) e subpleural Distribuição frequentemente heterogênea
	<u>Achados</u> Faveolamento Padrão reticular com bronquiectasias / bronquioloectasias periféricas de tração* Ausência de achados sugestivos de diagnóstico alternativo
<b>PIU provável</b>	<u>Distribuição</u> Predomínio basal e subpleural Distribuição frequentemente heterogênea
	<u>Achados</u> Ausência de faveolamento Padrão reticular com bronquiectasias / bronquioloectasias periféricas de tração* Ausência de achados sugestivos de diagnóstico alternativo
<b>PIU indeterminado</b>	<u>Distribuição</u> Variável ou difuso
	<u>Achados</u> Evidência de fibrose com discretos achados sugestivos de padrão não-PIU
<b>Achados mais consistentes com diagnóstico não-FPI</b>	<u>Distribuição</u> Predomínio da fibrose em terços superiores e médio do pulmão Predomínio peribroncovascular, poupando região subpleural
	<u>Achados</u> <i>Qualquer um dos seguintes:</i> Predomínio de consolidação Extensa opacidade em vidro fosco (sem exacerbação aguda) Extensa atenuação em mosaico com aprisionamento aéreo à expiração Nódulos difusos ou cistos

Fonte: Adaptado de Lynch *et al.* (2018, p. 141)

Nota: Definição das abreviações: PIU=pneumonia intersticial usual. FPI=fibrose pulmonar idiopática.

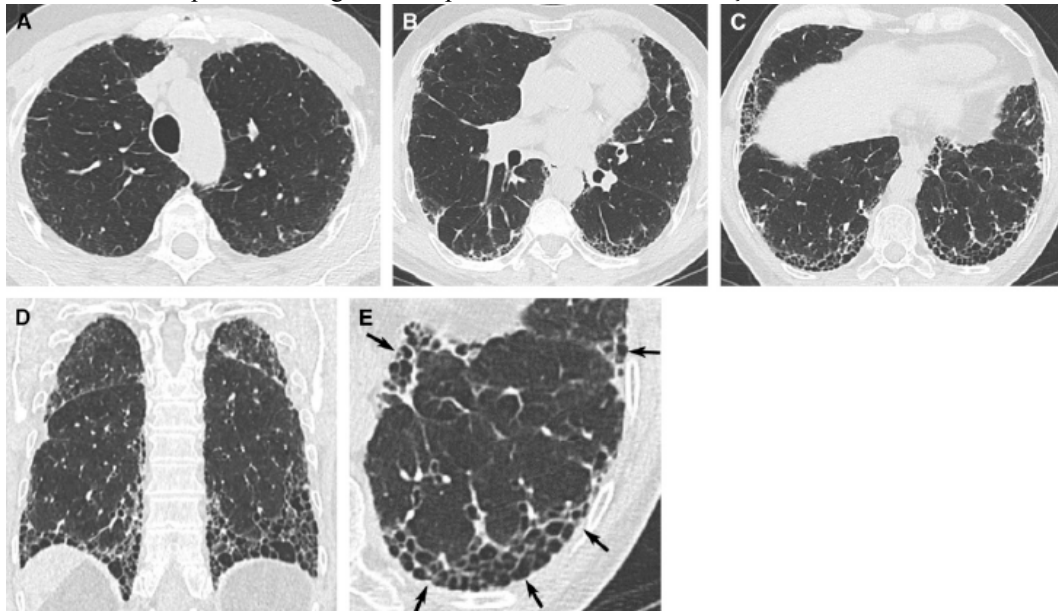
\*O padrão reticular é sobreposto à opacidade em vidro fosco e, nesses casos, são frequentemente fibróticos.

Opacidade em vidro fosco pura, no entanto, afastaria diagnóstico de PIU ou FPI e seria sugestivo de exacerbação aguda, pneumonite de hipersensibilidade ou outros quadros.

O padrão PIU típico na TCAR, conforme demonstrado na Figura 2, em um contexto clínico característico de FPI com exclusão de demais causas de DPI fibrosante, é suficiente para

assegurar o diagnóstico da patologia sem a necessidade de biópsia pulmonar cirúrgica ou de outro exame invasivo (LYNCH *et al.*, 2018).

Figura 2 – Padrão PIU típico na tomografia computadorizada de alta resolução

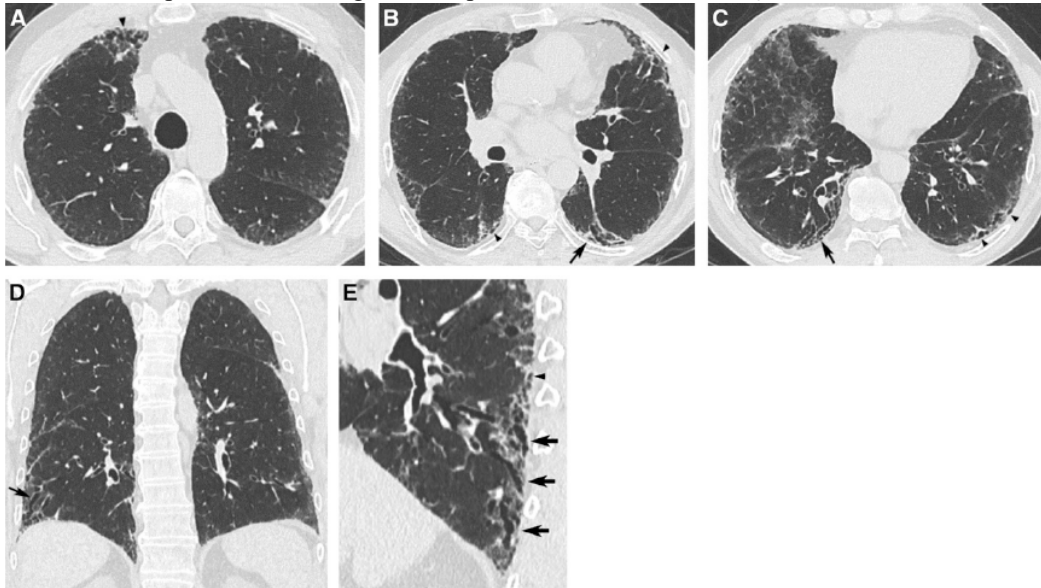


Fonte: Adaptado de Raghu *et al.* (2018, p. 51)

Legenda: (A-C) Seção transversal e (D) reconstrução coronal, ilustrando a presença de faveolamento com predominância subpleural e basal. Presença concomitante de leve opacidade em vidro fosco. (E) Visão ampliada do lobo inferior esquerdo, evidenciando faveolamento (setas).

Em relação ao seguimento diagnóstico a partir do padrão PIU provável (ver Figura 3), observa-se divergência na literatura. A diretriz de prática clínica da *American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS)/Japanese Respiratory Society (JRS)/Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT)* de 2018, estabelece que a biópsia é necessária para a confirmação do diagnóstico de FPI nos pacientes com PIU provável à tomografia. Em contrapartida, a Sociedade Fleischner determina a biópsia pulmonar como dispensável na vigência de padrão PIU típico ou de padrão PIU provável quando associado a um quadro clínico característico de FPI, a dizer: idade superior a 60 anos, tabagismo atual ou progresso e ausência de outras causas potenciais de doença pulmonar intersticial fibrosante (RICHELDI; WILSON; RAGHU, 2018).

Figura 3 – Padrão PIU provável na tomografia computadorizada de alta resolução



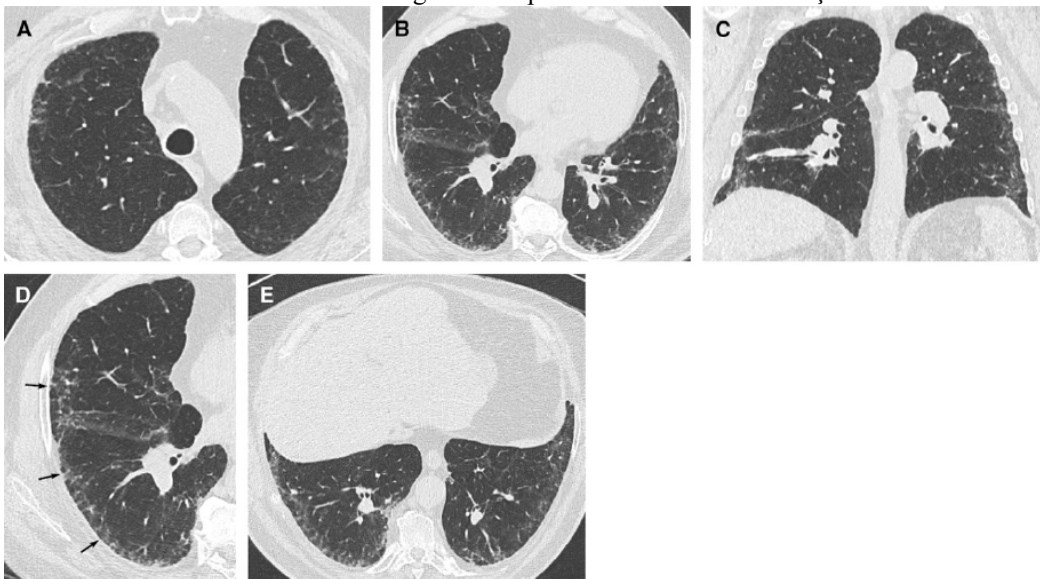
Fonte: Raghu *et al.* (2018, p. 52)

Legenda: (A-C) Corte transversal, (D) corte coronal e (E) vista sagital ampliada do lobo inferior direito.

Presença de padrão reticular com bronquioloectasias periféricas de predomínio basal e subpleural. A depender da orientação do corte tomográfico, as bronquioloectasias de tração periférica aparecem como tubulares (setas) ou císticas (pontas de seta). Presença concomitante de leves opacidades em vidro fosco nas áreas subpleurais de ambos os pulmões e ausência de faveolamento.

Na presença do padrão PIU indeterminado, como visto na Figura 4, deve-se realizar uma discussão multidisciplinar, cujo desfecho deve definir a necessidade de uma nova avaliação clínica, de um lavado broncoalveolar (LBA), de biópsia pulmonar ou, ainda, a combinação desses procedimentos (LYNCH *et al.*, 2018).

Figura 4 – Padrão PIU indeterminado na tomografia computadorizada de alta resolução



Fonte: Raghu *et al.* (2018, p. 53)

Legenda: (A e B) Corte transversal, (C) corte coronal e (D) ampliação do pulmão direito evidenciando opacidade em vidro fosco e sutil reticulação em áreas subpleurais (setas). (E) Corte transversal de zonas pulmonares inferiores em decúbito ventral, mostrando persistência de infiltração, excluindo anormalidades gravitacionais.

Na vigência de Achados mais consistentes com diagnóstico não-FPI (Figura 5), indique-se a discussão multidisciplinar para elaboração de um plano diagnóstico, que pode se utilizar de LBA, biópsia e/ou reavaliação clínica (LYNCH *et al.*, 2018).

Figura 5 – Achados mais consistentes com diagnóstico não-FPI na tomografia computadorizada de alta resolução



Fonte: Raghu *et al.* (2018, p. 54)

Legenda: (A e B) Cortes transversais evidenciando infiltração pulmonar disseminada, poupando alguns lóbulos pulmonares em bases. (C) Corte transversal mostrando aprisionamento aéreo lobular. Achados são altamente sugestivos de pneumonite de hipersensibilidade crônica.

### 2.5.3 Padrões histopatológicos

Para a Lynch *et al.* (2018), quatro padrões histopatológicos de PIU podem ser encontrados na FPI, detalhados na Tabela 2: PIU definitivo, PIU provável, PIU indeterminado e Achados mais consistentes com diagnóstico alternativo (LYNCH *et al.*, 2018).

Tabela 2 – Descrição dos padrões PIU à biópsia pulmonar cirúrgica segundo critérios da Sociedade Fleischner em 2018

		(continua)
PADRÃO PIU	Descrição	
<b>PIU definitivo</b>	<u>Comentário</u>	Achados de todos os quatro critérios e Sem achados sugestivos de diagnóstico alternativo ( <i>e.g.</i> , não-PIU)
	<u>Crítérios específicos</u>	Fibrose densa causando remodelamento arquitetural com faveolamento frequente Irregularidade do envolvimento pulmonar pela fibrose Distribuição subpleural ou parasseptal Focos fibroblásticos na borda de cicatrizes densas
<b>PIU provável</b>	<u>Comentário</u>	Achado isolado de faveolamento ou processo fibrótico severo que não completa os quatro critérios para PIU definitivo Sem achados sugestivos de diagnóstico alternativo
	<u>Crítérios específicos</u>	Faveolamento isolado ou Fibrose densa causando remodelamento arquitetural com frequente faveolamento Irregularidade do envolvimento pulmonar pela fibrose Focos fibroblásticos na borda de cicatrizes densas podem estar ou não presentes

Tabela 2 – Descrição dos padrões PIU à biópsia pulmonar cirúrgica segundo critérios da Sociedade Fleischner em 2018

		(conclusão)
<b>PIU indeterminado</b>	<u>Comentário</u>	Evidências de processo fibrótico associadas a achados mais favoráveis a padrão não-PIU ou a PIU não relacionada à FPI
	<u>Crítérios específicos</u>	Achados histológicos menos convincentes dos classificados em Achados mais consistente com diagnóstico alternativo ( <i>e.g.</i> foco ocasional de lesão ou cicatriz centrilobular, raros granulomas ou células gigantes, leve grau de hiperplasia linfóide ou inflamação difusa, fibrose homogênea e difusa favorecendo PINE) Esses achados, e seus possíveis diagnósticos diferenciais, adentram em discussão e decisão multidisciplinar quanto ao diagnóstico ou não de FPI
<b>Achados mais consistentes com diagnóstico alternativo</b>	<u>Comentário</u>	Padrão PIU com achados adicionais fortemente sugestivos de diagnóstico alternativo <i>ou</i> Padrão não-PIU
	<u>Crítérios específicos</u>	<i>Padrão PIU com achados adicionais fortemente sugestivos de diagnóstico alternativo:</i> <i>E.g.</i> dano alveolar proeminente e difuso ou pneumonia em organização (considerar exacerbação aguda de PIU), granulomas (considerar pneumonite de hipersensibilidade, sarcoidose, infecção), marcada infiltração intersticial de células inflamatória distante de áreas de PIU (considerar pneumonite de hipersensibilidade)  <i>Padrão não-PIU:</i> Achados de outras doenças fibrosantes ( <i>e.g.</i> pneumonite de hipersensibilidade, PINE, pneumonia em organização criptogênica, fibroelastose pleuroparenquimatosa, histiocitose das células de Langerhans, ou fibrose intersticial relacionada ao tabagismo)

Fonte: Adaptado de Lynch *et al.* (2018, p.146)

Nota: Definição das abreviações: PIU=pneumonia intersticial usual. FPI=fibrose pulmonar idiopática. *e.g.*=exempli gratia (por exemplo). PINE=pneumonia intersticial não específica.

A discussão multidisciplinar está indicada após a realização de toda biópsia pulmonar para integração da clínica com achados de imagem e achados histopatológicos (LYNCH *et al.*, 2018).

#### 2.5.4 Biópsia

Apesar dos avanços no diagnóstico tomográfico, a biópsia pulmonar cirúrgica continua sendo um método importante para o diagnóstico de FPI em um grupo de pacientes que não podem ser diagnosticados com base apenas nas características clínicas e de imagem – padrão tomográfico PIU indeterminado e Achados mais consistentes não-FPI (LYNCH *et al.*, 2018).

A morbimortalidade consiste em uma verdadeira preocupação em se tratando de biópsia pulmonar cirúrgica. Em um estudo de revisão de 2.820 biópsias pulmonares cirúrgicas realizadas por suspeita de DPI no Reino Unido, de 1997 a 2008, a mortalidade em 30 dias foi

de 2,4% e a mortalidade em 90 dias foi de 3,9%. Os fatores de risco para mortalidade incluem: sexo masculino, idade avançada (principalmente acima de 65 anos), comorbidades e cirurgia aberta. Notavelmente, vários desses fatores aumentam substancialmente a probabilidade clínica de FPI. Portanto, a decisão de realizar a biópsia cirúrgica deve ser individualizada e discutida com o paciente (LYNCH *et al.*, 2018).

A broncoscopia com biópsia transbrônquica e o lavado broncoalveolar podem fornecer informações que aumentem a probabilidade do diagnóstico de FPI ou de um diagnóstico alternativo. Todavia, a identificação histológica de PIU requer achados microscópicos específicos que só podem ser completamente apreciados pela biópsia pulmonar cirúrgica (LYNCH *et al.*, 2018).

A criobiópsia transbrônquica surgiu como uma possibilidade alternativa e de menor morbimortalidade em relação à biópsia cirúrgica, contudo, o seu papel no diagnóstico de FPI permanece indefinido devido aos níveis variáveis de experiência clínica e de padronização de técnica. Nesse contexto, a biópsia cirúrgica continua sendo o método padrão-ouro para o diagnóstico histopatológico (LYNCH *et al.*, 2018).

## **2.6 Avaliação complementar**

### **2.6.1 Prova de função pulmonar**

Os testes de função pulmonar não são ferramentas diagnósticas de FPI, mas são amplamente usados no acompanhamento dos pacientes. São de grande auxílio na investigação da piora da dispneia, direcionam para o diagnóstico de doença mista (obstrução e restrição), auxiliam na indicação do uso de oxigênio suplementar e permitem avaliação de resposta ao tratamento. A queda da capacidade vital forçada e da difusão do monóxido de carbono (DCO) são os principais fatores relacionados à progressão de doença (COSTA, C., 2018).

As provas de função pulmonar em pacientes com diagnóstico de fibrose pulmonar idiopática mostram a doença como uma alteração do tipo restritiva, com impacto moderado na DCO, com hipoxemia moderada e hipocapnia em repouso – que, nos estágios mais avançados, evolui para insuficiência respiratória franca. As recomendações internacionais sobre o diagnóstico e acompanhamento da FPI reforçam a importância dos testes de função pulmonar no controle da doença, devendo realizá-las de acordo com a evolução individual, em geral semestralmente (CLARÀ; GONZÁLEZ; ANCOCHEA, 2016).

Embora os pacientes possam apresentar espirometria normal nas fases iniciais, quase sempre se observa a queda progressiva da CVF. Quando há redução superior a 10%, excedendo o valor mínimo de 0,2 L, aponta para uma evolução rápida da doença e para uma necessidade de intervenção, quando possível. Além disso, CVF próxima a 50% indica doença em fase final. Níveis de DCO são um parâmetro sensível que pode predizer um prognóstico desfavorável, especialmente quando abaixo de 30% (COSTA, C., 2018; PEREIRA, 2002).

O padrão restritivo ao teste de função pulmonar foi observado em todos os pacientes do REFIPI e a DCO predita ao diagnóstico variou de 14% a 96% (RÓLDAN *et al.*, 2019).

### 2.6.2 Teste de caminhada de seis minutos

O teste de caminhada de seis minutos (TC6) é um teste muito utilizado na prática clínica, devido ao seu baixo custo, fácil reprodutibilidade, alta tolerabilidade e ampla aplicabilidade. A distância caminhada (DTC6) reflete adequadamente a capacidade física dos pacientes para executar tarefas rotineiras da vida diária. Além disso, é de grande utilidade para avaliação do estado funcional de pacientes na comparação dos efeitos de intervenções terapêuticas e na predição de morbidade e mortalidade em diversas doenças cardiopulmonares (COSTA, C., 2018; SOARES; PEREIRA, 2011).

O TC6 fornece indicadores de reserva funcional pela distância total percorrida; indicadores do estresse sensorial pelos escores de dispneia e fadiga; avalia a resposta cardiovascular através da frequência cardíaca e a integridade das trocas gasosa ao monitorizar a saturação periférica de oxigênio (SpO<sub>2</sub>). Assim, pode-se observar objetivamente a progressão de perda funcional nas doenças pulmonares crônicas (AZEVEDO; SILVA, 2018).

Segundo a *American Thoracic Society* (2002), as contraindicações absolutas ao TC6 incluem angina instável ou infarto agudo do miocárdio no mês anterior ao teste. Como contraindicações relativas, incluem-se frequência cardíaca em repouso maior que 120 bpm, pressão arterial sistólica maior que 180 mmHg e diastólica maior que 100 mmHg.

O teste pode ser usado para acompanhar os pacientes com fibrose pulmonar idiopática pela redução da distância caminhada e pela queda da saturação de oxigênio ao término do exame – parâmetros marcadores de mau prognóstico (KAWUT *et al.*, 2005).

Bois *et al.* (2013) observaram que um valor de DTC6 inferior a 250 metros ou queda maior que 50 metros em um intervalo de 24 semanas estava correlacionada ao aumento de risco de mortalidade em pacientes com FPI – respectivamente em 2,1 e 2,7 – sendo tais medidas consideradas preditoras independentes de mortalidade.

A queda da saturação imediatamente após o teste pode ser o primeiro dado objetivo de lesão pulmonar intersticial. O teste também apresenta utilidade para indicar o uso de oxigênio suplementar nesses pacientes, que geralmente é recomendado quando a saturação ao final do teste fica abaixo de 88% (COSTA, C., 2018).

Ademais, Flaherty *et al.* (2006) e Lama *et al.* (2003) demonstraram que a presença de SpO<sub>2</sub> inferior ou igual a 88% durante o teste se correlacionou com o aumento da mortalidade.

## 2.7 Estratégia terapêutica

### 2.7.1 Tratamento farmacológico

Na ausência de cura para a FPI, os objetivos de tratamento consistem na redução da progressão da doença, na preservação da qualidade de vida e no aumento da sobrevida. O manejo clínico da FPI é multifacetado e novos fármacos têm mostrado benefícios para o tratamento da doença. A terapia antifibrótica deve ser iniciada em todos os pacientes, já que o prognóstico da fibrose pulmonar idiopática não pode ser afirmado no momento do diagnóstico e costuma ser desanimador quando não tratada (MAHER; STREK, 2019; RAGHU *et al.*, 2017).

Swigris e Brown (2006) referem que a resposta inflamatória celular tem um papel muito pequeno na patogênese da FPI, não sendo necessária para produzir fibrose nos pulmões *in vitro*, e décadas tratando pacientes com FPI com medicamentos anti-inflamatórios não obtiveram melhora da sobrevida para os pacientes.

Por várias décadas, pacientes com FPI eram tratados com corticosteroides em doses e duração variáveis, com possível associação à azatioprina e ciclofosfamida. Posteriormente, a combinação de N-acetilcisteína (NAC) com prednisona e azatioprina foi introduzida ao manejo e considerada padrão-ouro. Contudo, o estudo *Prednisone, Azathioprine, and N-Acetylcysteine: A Study That Evaluates Response in Idiopathic Pulmonary Fibrosis* (PANTHER-IPF) demonstrou em 2011 o malefício da terapia tripla, com aumento das taxas de mortalidade e hospitalização em comparação ao grupo-controle em uso de placebo – ocasionando drásticas mudanças na abordagem da fibrose pulmonar idiopática pelo mundo. Diversos ensaios clínicos com etanercepte, interferon-gama, imatinibe, varfarina, antagonistas dos receptores da endotelina e monoterapia de NAC também demonstraram resultados desencorajadores (FUKIHARA; KONDOH, 2016; MONTESI *et al.*, 2020).

Baddini-Martinez *et al.* (2015, 2020) e RAGHU *et al.* (2017) indicam que nos Estados Unidos, na Europa e em outros países, incluindo o Brasil, duas drogas são aprovadas para o

tratamento da FPI: nintedanibe e pirfenidona. Há evidências de que tais agentes antifibróticos são as únicas opções de tratamento farmacológico capazes de induzir uma redução do declínio funcional na FPI através da redução do ritmo de queda da CVF, que é um preditor forte e independente da mortalidade da doença. Importante salientar que os fármacos antifibrosantes nintedanibe e pirfenidona não foram comparados entre si pela diretriz brasileira, de modo que não se pode determinar a superioridade de um sobre o outro, e não foi avaliado o uso combinado de ambos os fármacos. É indicada, portanto, a escolha do fármaco individualizada caso a caso, baseando-se na disponibilidade do produto no mercado, comorbidades do paciente, aderência e tolerabilidade aos efeitos adversos ou, ainda, quadro refratário ao uso de um deles.

Ademais, ensaios clínicos demonstraram benefício do tratamento com estes antifibróticos quando iniciado ao diagnóstico da FPI, independentemente do perfil dos pacientes e do estágio de acometimento pulmonar. Dessa forma, recomenda-se atualmente a abordagem medicamentosa precoce de todo paciente com diagnóstico de fibrose pulmonar idiopática, mesmo quando pouco sintomático e com função pulmonar preservada (BADDINI-MARTINEZ *et al.*, 2020; MORAIS, 2019).

O tratamento imediato da FPI é fundamental para preservação da função pulmonar dos pacientes, reduzindo o risco de exacerbações agudas – fator importante uma vez que nenhum tratamento específico se demonstrou efetivo no tratamento das descompensações. Os pacientes geralmente necessitam de hospitalização, oxigênio suplementar e antibióticos de amplo espectro (MAHER; STREK, 2019; RAGHU *et al.*, 2017).

O nintedanibe, conhecido por seu nome comercial Ofev®, é um inibidor intracelular competitivo de tirosinoquinase que possui por alvo receptores do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR), receptores de fator de crescimento fibroblástico (FGFR) e receptores de fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR). Se justifica, dessa forma, seu amplo potencial de ações no recrutamento, proliferação e migração de fibroblastos e miofibroblastos, assim como na deposição de matriz extracelular. Evidências recentes indicam que o nintedanibe pode reduzir a produção do fator de crescimento transformador beta (TGF- $\beta$ ), inibir a formação de redes de fibrinas de colágeno e estimular a produção da proteína D do surfactante (BADDINI-MARTINEZ *et al.*, 2020; FUKIHARA; KONDOH, 2016).

Pereira *et al.* (2019) descrevem que, em fevereiro de 2016, um Programa de Acesso Expandido (PAE) realizado no Brasil demonstrou que o uso de 150 mg de nintedanibe em duas doses diárias, considerado o ideal pelo ensaio clínico randomizado *To imprOve pulMONaRy fibROsis With BIBF1120* (TOMORROW), apresentou perfil aceitável de segurança e de tolerância em pacientes com FPI.

O ensaio TOMORROW demonstrou, ainda, menor queda da CVF e redução significativa de episódios de exacerbações agudas nos pacientes em uso do nintedanibe (BADDINI-MARTINEZ *et al.*, 2015).

Caro *et al.* (2019) demonstraram que 50% dos pacientes cadastrados no REFIPI em uso de nintedanibe apresentaram efeitos adversos, os quais ocasionaram redução da dose em 27,5% e descontinuação do tratamento com a droga em 17,5% dos pacientes.

Os efeitos adversos mais comuns acometem o trato gastrointestinal, especialmente diarreia (45%), sendo graduada majoritariamente de leve a moderada sem ocasionar necessidade redução de dose ou interrupção do tratamento. Contudo, quase dois terços dos pacientes receberam concomitantemente tratamento antidiarreico – consistindo em uma recomendação terapêutica adjuvante (FUKIHARA; KONDOH, 2016; PEREIRA *et al.*, 2019).

Pereira *et al.* (2019) descrevem a probabilidade de elevação dos níveis de enzimas hepáticas induzida pelo tratamento com nintedanibe, não sendo no entanto relatado casos de elevações de transaminases acima de três vezes o limite superior de normalidade ou da bilirrubina total acima de duas vezes o limite superior. Sendo considerada no PAE brasileiro a lesão hepática um evento adverso grave, é recomendada realização de testes de função hepática previamente ao início do tratamento com nintedanibe, regularmente nos três primeiros meses e periodicamente após esse período inicial.

Baddini-Martinez *et al.* (2015) indicam que, embora a dose recomendada pelo fabricante seja de 150 mg por via oral duas vezes ao dia, essa pode ser ajustada e reduzida transitoriamente para 100 mg/d, a depender do surgimento de reações adversas – podendo manejar os sintomas gastrointestinais, elevações de enzimas hepáticas ou demais sintomas adversos e, posteriormente, reescalonar a dosagem.

A pirfenidona, sob nome comercial Esbriet®, combina ações anti-inflamatória, antioxidante e antifibrótica, atuando nos receptores de fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e TGF- $\beta$  e na modulação da oxidação celular. Ademais, inibe a proliferação de fibroblastos com consequente redução da síntese e deposição de colágeno (BADDINI-MARTINEZ *et al.*, 2015, 2020).

O estudo multicêntrico de Taniguchi *et al.* (2009), demonstrou redução significativa na queda de CVF dos pacientes em uso de pirfenidona em denominadas baixa e alta dosagem (respectivamente 1.200 mg/d e 1.800 mg/d) quando comparados ao grupo placebo. Ademais, o grupo sob alta dose do fármaco foi associado a prolongado período sem progressão de doença, ou seja, maior tempo para queda da função pulmonar ou óbito em decorrência da FPI.

No ensaio clínico *Assessment of Pirfenidone to Confirm Efficacy and Safety in Idiopathic Pulmonary Fibrosis* (ASCEND), demonstrou-se associação de menor ritmo de queda da CVF e menor progressão da doença nos pacientes em uso de alta dose de pirfenidona (2.043 mg/d) – além de menor taxa de mortalidade (BADDINI-MARTINEZ *et al.*, 2015).

Efeitos adversos ao uso de pirfenidona foram observados em 32,7% dos pacientes que compuseram o REFIPI, resultando em redução da dose em 24,7% dos pacientes e interrupção dessa terapêutica em 8,8% (CARO *et al.*, 2019).

Os eventos adversos foram mais comuns ao seu uso, relacionando-se principalmente à pele (erupções cutâneas e fotossensibilidade) e ao trato gastrointestinal – como náuseas, sintomas dispépticos e perda de apetite. Recomenda-se a tomada da medicação com alimentos para reduzir o risco de náusea (BADDINI-MARTINEZ *et al.*, 2020).

Baddini-Martinez *et al.* (2015) indicam a cápsula de 267 mg do sal de pirfenidona, sendo recomendado pelo fabricante seu aprazamento por via oral em três tomadas diárias, de oito em oito horas – com escalonamento gradual de uma a três cápsulas por tomada durante as três primeiras semanas de tratamento. Adequações a esse esquema podem ser realizadas a depender do surgimento dos efeitos adversos.

O tratamento antifibrótico é contraindicado em hepatopatas graves (transaminases 3 vezes ou fosfatase alcalina 2,5 vezes acima do limite superior de normalidade), em insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina < 30 ml/min), em gestantes e em lactantes. O nintedanibe é desaconselhado em pacientes com doença cardíaca instável ou em progressão (angina, infarto recente, arritmias graves ou insuficiência cardíaca congestiva) e a pirfenidona se presença de síndrome do QT longo (COSTA, C. *et al.*, 2018).

C. Costa *et al.* (2018) citam, ainda, em protocolo que para fins de seguimento do quadro e do efeito da terapêutica aplicada, é idealmente indicado acompanhamento semestral com espirometria, anual com TCAR e periódico de TC6.

### 2.7.2 Tratamento não farmacológico

Mejía *et al.* (2015), da Associação Latinoamericana de Tórax, elencam recomendações de medidas não farmacológicas indicadas para pacientes com FPI, considerando indispensável a cessação do tabagismo para evitar progressão do processo fisiopatológico de microlesões do epitélio respiratório. O oxigênio suplementar é indicado a partir da queda de saturação basal de hemoglobina, que progride do exercício até o repouso.

A oxigenoterapia é considerada medida prudente em pacientes que apresentam hipoxemia ao repouso e dessaturação significativa aos esforços. Seu uso resulta em melhora dos sintomas e da qualidade geral de vida. Quando em uso contínuo, melhora a vasoconstrição pulmonar e pode retardar o desenvolvimento de *cor pulmonale* (EGAN, 2011; HOLLAND *et al.*, 2014).

A reabilitação pulmonar constitui um padrão de atendimento em doenças pulmonares crônicas devido sua eficácia no alívio dos sintomas, na redução da duração de hospitalização, no aumento da tolerância a exercícios, na otimização das atividades de vida diária e na melhora da qualidade de vida relacionada à saúde – sendo comprovada por melhoria no TC6 e nos questionários de qualidade de vida. Seu objetivo é a redução do impacto dos sintomas e da incapacidade nos indivíduos, sem mudar o curso da doença (EGAN, 2011; MEJÍA *et al.*, 2015).

Pacientes em lista de espera para transplante pulmonar são cadastrados em programas de reabilitação pulmonar pré e pós-operatória com finalidade de selecionar os candidatos aptos à cirurgia e preparar os indivíduos para o estresse da cirurgia (EGAN, 2011).

### 2.7.3 Cuidados paliativos

A Organização Mundial de Saúde recomenda a inserção precoce dos cuidados paliativos em pacientes e familiares que enfrentam doenças ameaçadoras à vida – permitindo maior qualidade de vida por meio de abordagem holística de problemas físicos, psicossociais e espirituais. A necessidade de implementação de cuidados paliativos ao diagnóstico de FPI é evidente devido à importância do manejo especializado e amplo do curso progressivo da doença, dos efeitos adversos dos antifibróticos e, ainda, do acolhimento e mediação das expectativas do paciente e de sua família ou cuidadores (KREUTER *et al.*, 2017).

Segundo Kreuter *et al.* (2017), a abordagem completa de FPI englobaria: avaliação das necessidades e dos valores do paciente e de seus cuidadores; prevenção de risco por meio de vacinação e cessação do tabagismo; reabilitação pulmonar; alívio dos sintomas; abordagem de comorbidades; terapêutica antifibrótica; transplante pulmonar quando elegível e, em cuidados de fim de vida, discussão e acordo sobre os limites da abordagem e sobre o processo de morte do paciente – seus medos, necessidades e preferências. Ressalta-se, ainda, a grande importância de tal atuação, sobretudo ao se considerar que, embora a maioria dos pacientes com FPI possua preferência por seguir tratamento e falecer em sua residência ou instituição de longa permanência para idosos, ao menos metade dos óbitos ocorre em hospitais.

#### 2.7.4 Transplante pulmonar

Os pacientes com FPI devem ser candidatos ao transplante pulmonar no momento do diagnóstico, avaliando-se sua elegibilidade, uma vez que constitui o único tratamento com impacto na sobrevida. A identificação dos candidatos mais aptos à cirurgia é orientada pelo escore de alocação pulmonar (LAS, *Lung Allocation Score*), se baseando em probabilidade de sobrevida com e sem transplante (GLASS *et al.*, 2022; RAGHU *et al.*, 2017).

Segundo Florian (2017), os critérios gerais de indicação para transplante de pulmão incluem: doença grave e limitante da capacidade pulmonar funcional, tratamento farmacológico otimizado aquém às necessidades ou indisponível, expectativa de vida inferior a dois anos, estado nutricional satisfatório ao peso previsto para a idade e condição psicossocial adequada.

Balestro *et al.* (2019) indicam que os critérios de 2015 da *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) a serem avaliados para transplante pulmonar em pacientes com FPI são: evidências radiológicas ou histopatológicas de PIU; função pulmonar anormal com CVF < 80% da capacidade predita ou DCO < 40% do predito; qualquer dispneia ou limitação funcional atribuível à doença; necessidade de oxigênio; falha em reduzir a dispneia, demanda de oxigênio e/ou necessidade de melhorar a função pulmonar após aplicação da terapêutica clínica; declínio da CVF  $\geq 10\%$  ou da DCO  $\geq 15\%$  durante seis meses de seguimento da doença; dessaturação para < 88% ou distância < 250 m no TC6; declínio > 50 m no TC6 em seis meses; hipertensão pulmonar ao cateterismo ou à ecocardiografia; e internação em decorrência de declínio da função respiratória, pneumotórax ou exacerbação aguda.

As contraindicações absolutas listadas pela ISHLT para pacientes requerentes de transplante de pulmão são: história de malignidade nos últimos dois anos, disfunção avançada e intratável de outro órgão; infecção crônica extrapulmonar não curável ou evidência de tuberculose ativa; significativa deformidade da parede ou coluna torácica; obesidade grau III; não-adesão documentada e/ou incapacidade de realizar seguimento médico; condição psicológica ou psiquiátrica intratável associada à incapacidade de cooperar ou cumprir tratamento; dependência química nos últimos seis meses; e ausência de rede de apoio consistente e confiável (BALESTRO *et al.*, 2019).

As contraindicações relativas englobam: idade superior a 65 anos, limitação funcional grave com mau prognóstico à reabilitação, quadro clínico crítico ou instável, desnutrição grave ou progressiva, osteoporose sintomática, colonização com agente altamente resistente ou virulento e obesidade grau I (BALESTRO *et al.*, 2019).

A sobrevida média após o transplante é de 5 anos em 50% a 60% dos pacientes com FPI – excedendo a sobrevida esperada da doença ao diagnóstico, conferindo status promissor a essa abordagem (MEJÍA *et al.*, 2015).

Dados de Glass *et al.* (2022) e Rubin *et al.* (2015) apontam para vantagens do transplante pulmonar unilateral – com menor tempo de espera, procedimento menos complexo, menor taxa de complicações perioperatórias e possibilidade de alterar o curso de doença de dois pacientes com apenas um doador.

No primeiro mês após o procedimento, foi notado aumento médio de 12% na CVF e no VEF1 em relação aos valores pré-operatórios – com melhora sustentada nos meses subsequentes, ainda que mantido o processo fibrótico no pulmão não transplantado (RUBIN *et al.*, 2015).

O acompanhamento pós-operatório deve ser feito com monitorização da CVF, da DCO e da hipertensão pulmonar (GLASS *et al.*, 2022).

### **3 CASUÍSTICA E MÉTODOS**

#### **3.1 Tipo de pesquisa**

Trata-se de um estudo descritivo, observacional, transversal, retrospectivo e quali-quantitativo.

#### **3.2 Local**

O estudo foi realizado no Ambulatório de Doenças Pulmonares Raras da Unidade do Sistema Respiratório do Hospital Universitário João de Barros Barreto no estado do Pará.

#### **3.3 População e amostra do estudo**

Foram revisados prontuários de pacientes com doença pulmonar intersticial atendidos no Ambulatório de Doenças Pulmonares Raras e selecionados aqueles com diagnóstico confirmado de fibrose pulmonar idiopática que estão ou estiveram em acompanhamento no serviço no período de 2017 a 2021.

Foram incluídos no estudo pacientes com quadro clínico característico de FPI apresentando padrões tomográficos PIU típico, PIU provável ou, ainda, PIU indeterminado quando esses obtiveram diagnóstico confirmado por biópsia pulmonar cirúrgica.

Foi considerado critério de exclusão pacientes com hipótese diagnóstica de FPI que estavam em investigação de doenças do tecido conjuntivo ou em processo de exclusão de outras doenças pulmonares intersticiais durante o período de coleta de dados.

#### **3.4 Coleta de dados**

Após assinatura de Termo de Compromisso de Utilização de Dado, assegurando-se o sigilo das informações, os dados foram obtidos por meio de busca ativa de prontuários físicos e eletrônicos disponíveis no Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários (AGHU) da instituição e registrados em planilha desenvolvida para esta pesquisa.

Foram coletados dados epidemiológicos referentes a sexo, idade ao diagnóstico, raça, naturalidade e escolaridade. Quanto às variáveis clínicas: tosse, expectoração, estertores finos, estertores grossos, baqueteamento digital, dispneia segundo o mMRC, saturação periférica de oxigênio, uso de oxigênio suplementar, comorbidades registrada em prontuário, tabagismo, história de exacerbação e registro de internação. Coletaram-se, ainda, dados referentes ao

padrão tomográfico, ao padrão histopatológico (quando realizada biópsia), ao padrão ventilatório, à capacidade vital forçada ao diagnóstico, à distância percorrida ao teste de caminhada de seis minutos e à saturação periférica de oxigênio em ar ambiente ao final do teste de caminhada de seis minutos. Para análise do perfil terapêutico, foram coletados dados acerca da indicação antifibrótica inicial, presença de efeitos adversos ao uso dos fármacos, acesso à terapêutica recomendada e realização de fisioterapia.

### **3.5 Análise dos dados**

Após a coleta, foram elaboradas pelas pesquisadoras planilhas no programa Microsoft Excel® 2022, com objetivo de agrupar os dados e elaborar gráficos. Para representação descritiva dos dados, utilizou-se o programa Microsoft Word® 2022 para descrever os resultados qualitativos e quantitativos – com frequências absoluta e percentual, média e desvio-padrão das variáveis coletadas.

Consistindo em um estudo de doença rara, encontrou-se escassez de casos, com espaço amostral de 12 pacientes – não se fazendo necessário o uso de programas e testes estatísticos mais complexos.

### **3.6 Aspectos éticos**

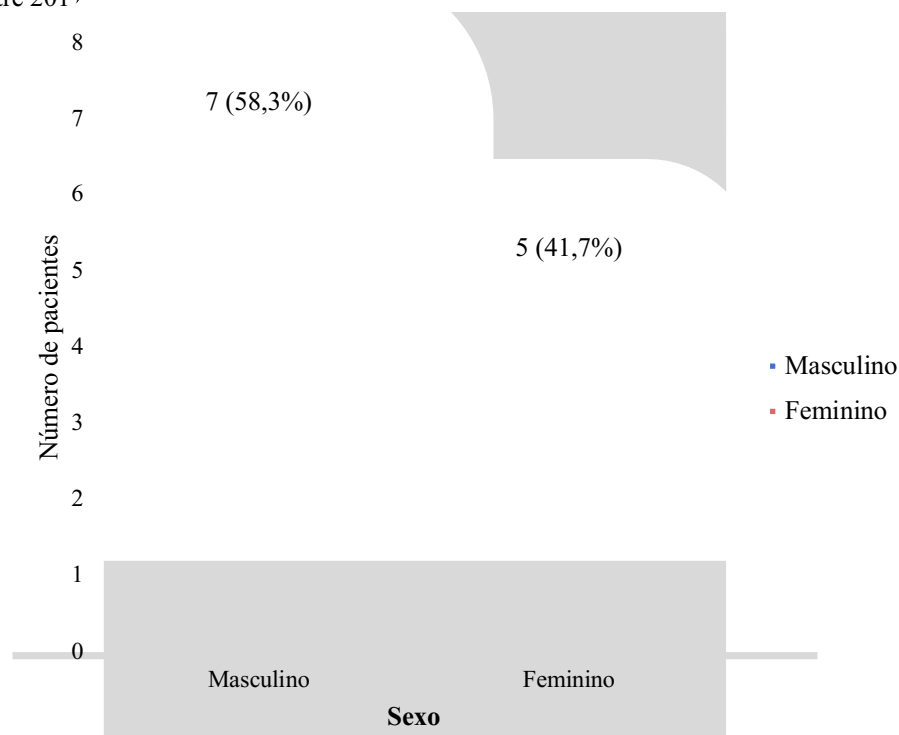
O estudo foi iniciado após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUIBB/Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Pará (UFPA)/Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), estando sob registro de Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) de número 53567321.7.0000.0017.

#### 4 RESULTADOS

Os dados foram coletados via prontuário físico e eletrônico, no Hospital Universitário João de Barros Barreto, localizado no município de Belém, estado do Pará. No total, dados de 25 pacientes foram identificados pelo estudo, dos quais 13 não foram elegíveis ou foram excluídos após avaliação preliminar. Dos excluídos, três estavam em investigação para exclusão de doença do tecido conjuntivo; sete apresentavam quadro clínico mais compatível com pneumonite de hipersensibilidade; um quadro foi confirmado como pneumoconiose no decorrer do estudo e dois não possuíam, registrado em prontuário, parâmetros suficientes para diagnóstico de FPI.

Ao final da coleta, 12 pacientes foram incluídos no estudo, todos apresentando diagnóstico de fibrose pulmonar idiopática confirmado na ausência de causas alternativas de doença pulmonar intersticial fibrosante. Desses, sete (58,3%) eram do sexo masculino e cinco do sexo feminino (41,7%), conforme ilustrado no Gráfico 1.

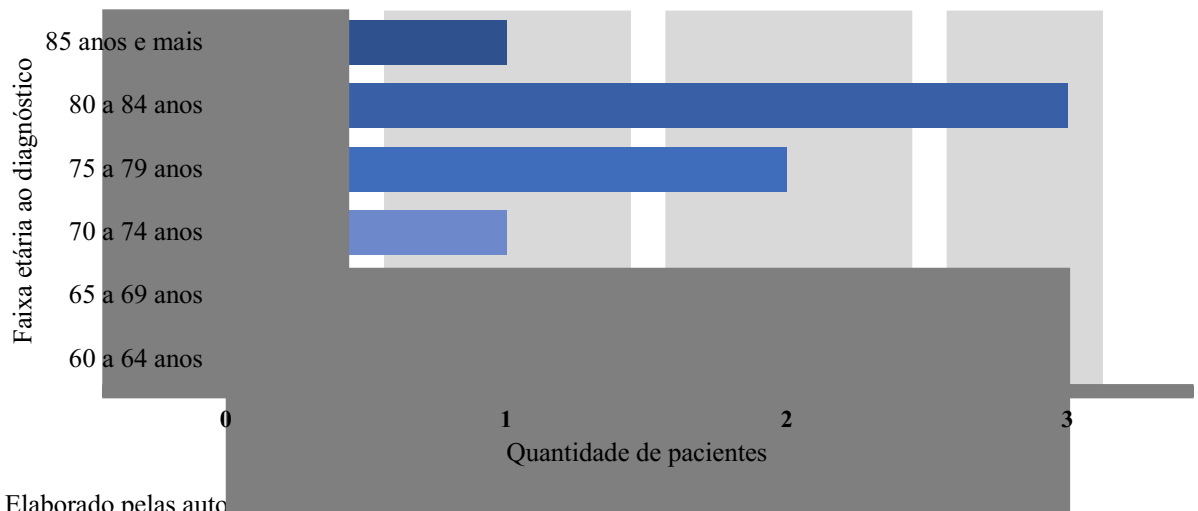
Gráfico 1 – Distribuição absoluta e percentual por sexo dos indivíduos com FPI atendidos em hospital de referência entre 2017



Fonte: Elaborado pela.

A idade dos pacientes ao diagnóstico de fibrose pulmonar idiopática variou de 64 a 87 anos, como demonstra o Gráfico 2. A média da idade ao diagnóstico em anos foi de 73,8, apresentando desvio padrão  $\pm 8,2$ .

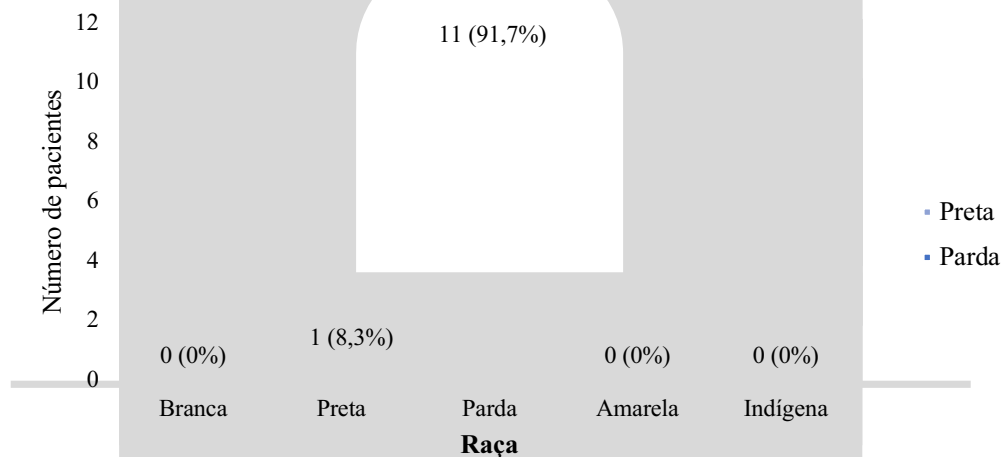
Gráfico 2 – Distribuição absoluta por faixa etária ao diagnóstico dos pacientes com FPI atendidos em hospital de referência entre 2017 e 2021



Fonte: Elaborado pelas autoras do trabalho.

Em relação à raça, os pacientes foram avaliados conforme informações contidas no cadastro do sistema AGHU/HUJBB, sendo ela classificada em: branca, preta, parda, amarela e indígena. Um (8,3%) paciente estava registrado como raça preta e 11 (91,7%) pacientes como raça parda. Não foram encontrados pacientes pertencentes às raças branca, amarela e indígena. A distribuição desses dados consta no Gráfico 3.

Gráfico 3 – Distribuição absoluta por raça dos pacientes com FPI atendidos em hospital de referência entre 2017 e 2021



Fonte: Elaborado pelas autoras do trabalho.

Quanto à naturalidade dos pacientes, obtiveram-se os seguintes resultados (ver Tabela 3): cinco (41,7%) pacientes são naturais da capital paraense, cinco (41,7%) nasceram no interior do estado do Pará (cidades de Abaetetuba, Alenquer, Muaná, Oriximiná e Sebastião da Boa Vista) e dois (16,7%) naturais de outros estados do Brasil (Amapá e Piauí).

Tabela 3 – Distribuição em valores absolutos e percentuais da naturalidade dos pacientes com FPI atendidos em hospital de referência entre 2017 e 2021

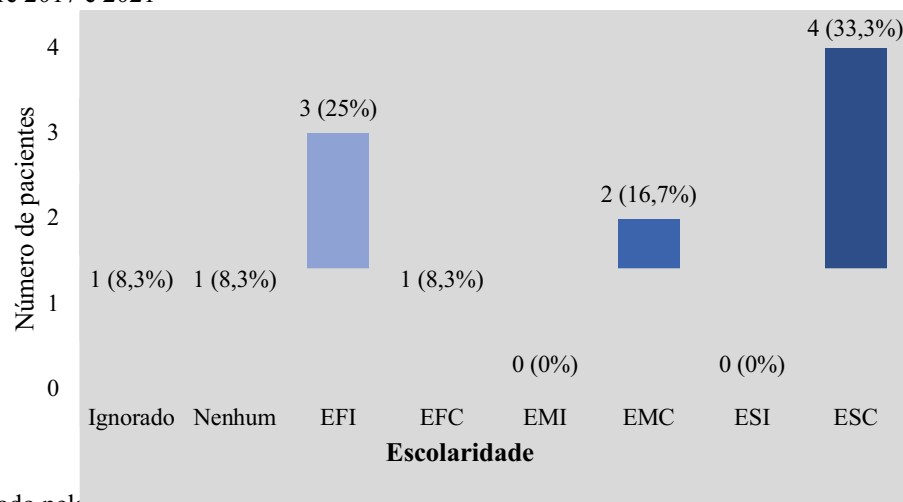
NATURALIDADE	NÚMERO DE PACIENTES	PERCENTUAL (%)
Belém	5	41,7
Interior do estado do Pará	5	41,7
Outros estados brasileiros*	2	16,7

Fonte: Elaborada pelas autoras do trabalho.

\*Amapá e Piauí.

A respeito da escolaridade, as seguintes categorias são contempladas pelo sistema AGHU/HUJBB: ignorado, nenhum, ensino fundamental incompleto (EFI), ensino fundamental completo (EFC), ensino médio incompleto (EMI), ensino médio completo (EMC), ensino superior incompleto (ESI) e ensino superior completo (ESC). A maior parte da amostra estudada, quatro (33,3%) pacientes, referiu ESC como grau de escolaridade. Os demais se dividiram em: um (8,3%) paciente com escolaridade descrita como “nenhum”, três (25%) com EFI, um (8,3%) com EFC, dois (16,7%) com EMC e um (8,3%) na qual a escolaridade foi classificada como “ignorado”. Não foram observadas as demais categorias entre os indivíduos estudados, conforme consta no Gráfico 4.

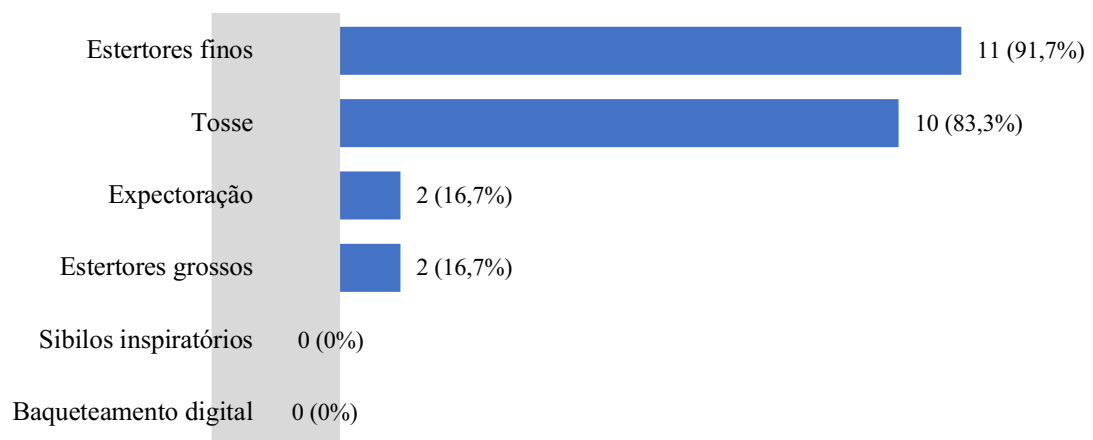
Gráfico 4 – Distribuição absoluta e percentual por escolaridade dos pacientes com FPI atendidos em hospital de referência entre 2017 e 2021



Fonte: Elaborado pelas autoras do trabalho.

Ao analisar as variáveis clínicas, foram identificados os sinais e sintomas respiratórios característicos de FPI mais frequentemente registrados nos prontuários do estudo, como consta no Gráfico 5. Os resultados apontaram que o achado mais prevalente entre os pacientes foi a presença de estertores finos à ausculta pulmonar, encontrada em 11 (91,7%) pacientes, seguida de tosse em dez (83,3%) pacientes e de expectoração e estertores grossos – ambos em dois (16,7%) pacientes. Não houve registro de sibilos inspiratórios e baqueteamento digital em prontuário.

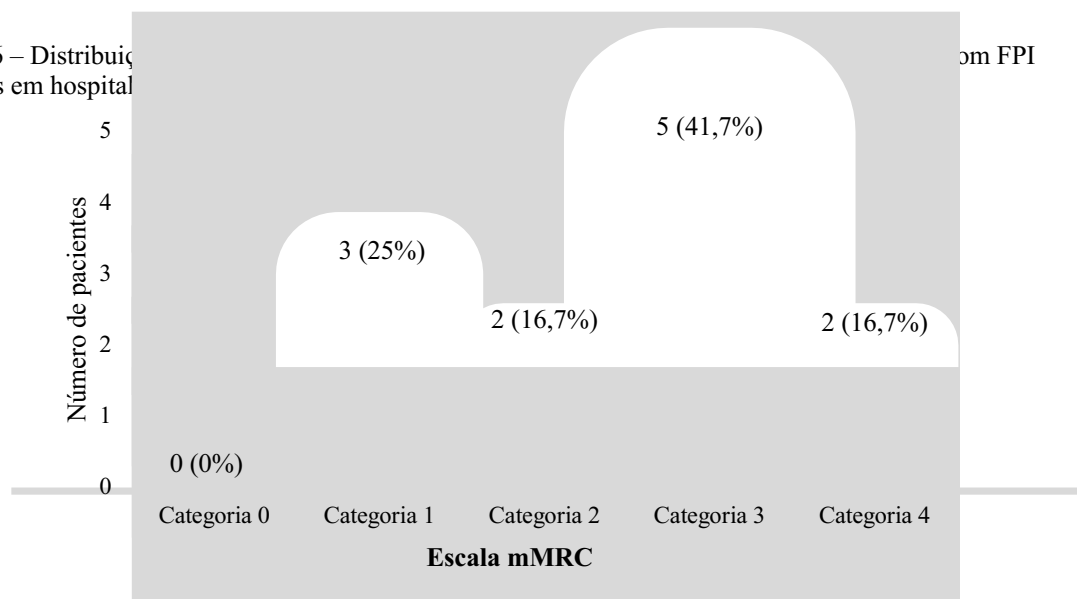
Gráfico 5 – Manifestações clínicas e respectivas frequências absolutas e percentuais de pacientes com FPI atendidos em hospital de referência entre 2017 e 2021



Fonte: Elaborado pelas autoras do trabalho.

A presença de dispneia foi avaliada conforme a escala mMRC, e registrada no Gráfico 6, sendo encontrado nenhum (0%) paciente categoria 0; três (25%) categoria 1; dois (16,7%) categoria 2; cinco (41,7%) categoria 3 e dois (16,7%) categoria 4.

Gráfico 6 – Distribuição de pacientes com FPI atendidos em hospital de referência entre 2017 e 2021, segundo a Escala mMRC



Fonte: Elaborado pelas autoras do trabalho.

Foi, ainda, observada a saturação periférica de oxigênio em ar ambiente de dez (83,3%) pacientes, obtendo-se saturação média de 94,6%  $\pm$ 2,9 – após exclusão dos que estavam sob oxigenação suplementar. Os dois (16,7%) pacientes sob oxigenoterapia apresentaram como saturação periférica de oxigênio média 87,5%  $\pm$ 4,9.

Os pacientes portadores de FPI do estudo também foram pesquisados quanto à presença de comorbidades registradas em prontuário (ver Tabela 4). Hipertensão arterial sistêmica (HAS) foi a mais frequente, diagnosticada em seis (50%) dos casos, seguida por diabetes *mellitus* do tipo 2 (DM2) em cinco (41,7%) pacientes. Foi observada doença do refluxo gastroesofágico em apenas um (8,3%) paciente. Oito (66,7%) pacientes apresentavam outras comorbidades (doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, osteoporose, alopecia, rosácea, diverticulose intestinal, dor neuropática, ansiedade, hepatite C, gastrite, dislipidemia, hipotireoidismo e osteoporose). Entre todos os pacientes, apenas dois (16,7%) negaram quaisquer morbidades associadas.

Tabela 4 – Prevalência absoluta e percentual de comorbidades registradas em prontuário de pacientes com FPI atendidos em hospital de referência entre 2017 e 2021

COMORBIDADE	NÚMERO DE PACIENTES	PERCENTUAL (%)
HAS	6	50
DM2	5	41,7
DRGE	1	8,3
Outras*	8	66,7
Nenhuma	2	16,7

Fonte: Elaborada pelas autoras do trabalho.

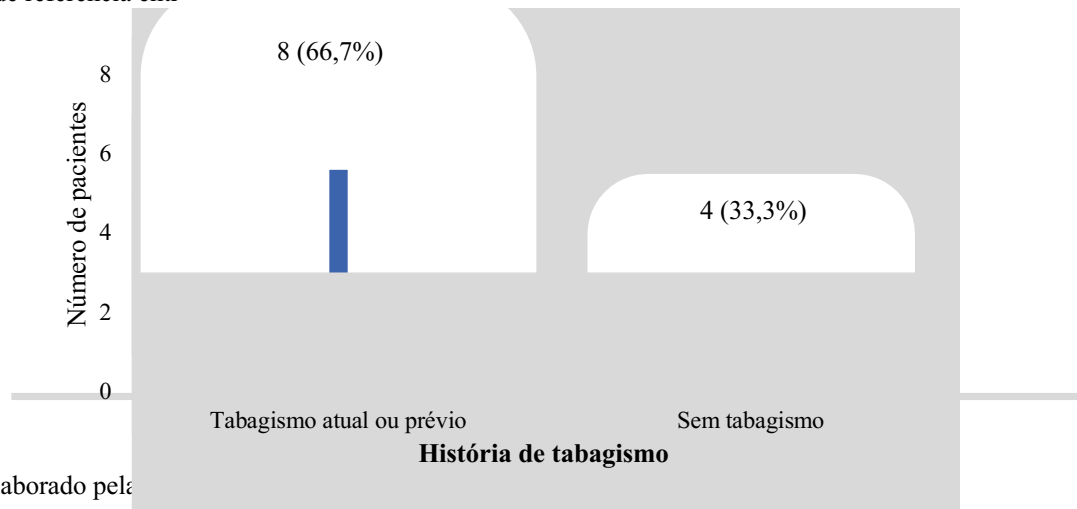
Nota: Definição das abreviações: HAS=hipertensão arterial sistêmica. DM2=diabetes *mellitus* do tipo 2.

DRGE=doença do refluxo gastroesofágico.

\*Doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, osteoporose, alopecia, rosácea, diverticulose intestinal, dor neuropática, ansiedade, hepatite C, gastrite, dislipidemia, hipotireoidismo e osteoporose.

Ao analisar o tabagismo, atual ou prévio, os resultados indicaram oito (66,7%) pacientes com história de tabagismo positiva e quatro (33,3%) sem história de exposição ao tabagismo – como visto no Gráfico 7. A carga tabágica (CT) foi calculada pelo número de maços fumados por dia multiplicado pelo número de anos de tabagismo – gerando resultado com unidade em anos-maço. No estudo, apenas seis (50%) pacientes com história de tabagismo foram contabilizados para o cálculo da CT média, com resultado em anos-maço de 36,8  $\pm$ 33,3. Os dois demais pacientes com história tabágica foram excluídos da amostra devido ausência de registro em prontuário da CT ou de dados que permitissem seu cálculo.

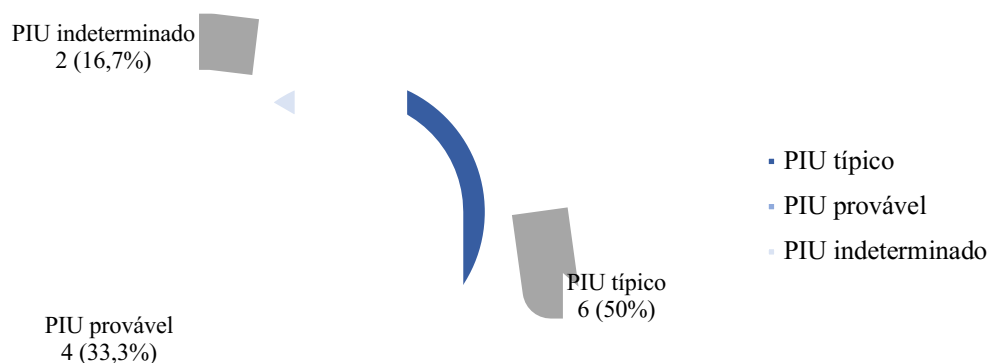
Gráfico 7 – Distribuição absoluta e percentual por história de tabagismo dos indivíduos com FPI atendidos em hospital de referência entre 2017 e 2021



Quanto ao curso da doença, foram registradas exacerbações agudas e internações hospitalares no HUIBB em quatro (33,3%) pacientes – não existindo registro em prontuário de insuficiência respiratória aguda ou de internações em outros serviços nos demais pacientes.

Para a definição do padrão tomográfico PIU foi utilizada a última classificação publicada pela Sociedade Fleischner no ano de 2018. Dentre os padrões, apenas um não foi identificado nos prontuários da pesquisa, a saber: achados mais consistentes com diagnóstico não-FPI. Entre os padrões presentes, seis (50%) pacientes apresentaram padrão PIU típico, quatro (33,3%) PIU provável e dois (16,7%) PIU indeterminado – conforme Gráfico 8.

Gráfico 8 – Distribuição absoluta e percentual dos padrões tomográficos PIU dos pacientes com FPI atendidos em hospital de referência entre 2017 e 2021



Fonte: Elaborado pelas au

Ao distribuir a presença de manifestações clínicas dos pacientes por padrão PIU apresentado à TCAR (ver Tabela 5), foi possível observar que o padrão PIU típico concentrou a maior quantidade de sinais e sintomas respiratórios, além de maior número de pacientes com

história de tabagismo atual ou prévio; seguido do padrão PIU provável e PIU indeterminado. Ressalta-se que a presença de manifestações se sobrepôs – dessa forma, houve casos em que mais de uma manifestação esteve presente em um mesmo paciente.

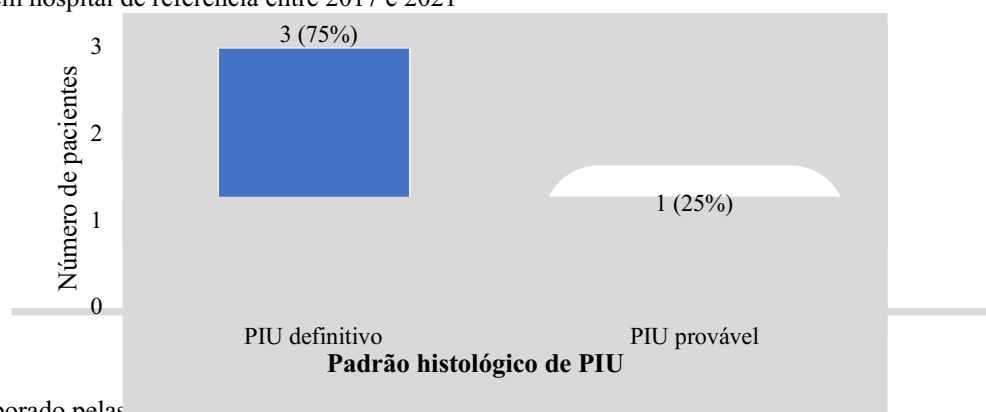
Tabela 5 – Prevalência em valores absolutos de variáveis clínicas por padrão tomográfico PIU nos indivíduos com FPI atendidos em hospital de referência entre 2017 e 2021

PARÂMETRO	PIU típico	PIU provável	PIU indeterminado	TOTAL
<b>Manifestações clínicas</b>				
<i>Tosse</i>	5	3	2	10
<i>Expectoração</i>	1	1	0	2
<i>Sibilos inspiratórios</i>	0	0	0	0
<i>Estertores finos</i>	6	4	1	11
<i>Estertores grossos</i>	0	1	1	2
<i>Baqueteamento digital</i>	0	0	0	0
<b>História de tabagismo (atual ou prévia)</b>	6	1	1	8

Fonte: Elaborada pelas autoras do trabalho.

Dentre a amostra total, quatro (33,3%) realizaram biópsia pulmonar cirúrgica. A classificação histopatológica das biópsias pulmonares registradas em prontuário foi baseada na Sociedade Fleischner de 2018. Dessa nova amostra, três (75%) apresentaram padrão PIU definitivo e um (25%) PIU provável – conforme Gráfico 9.

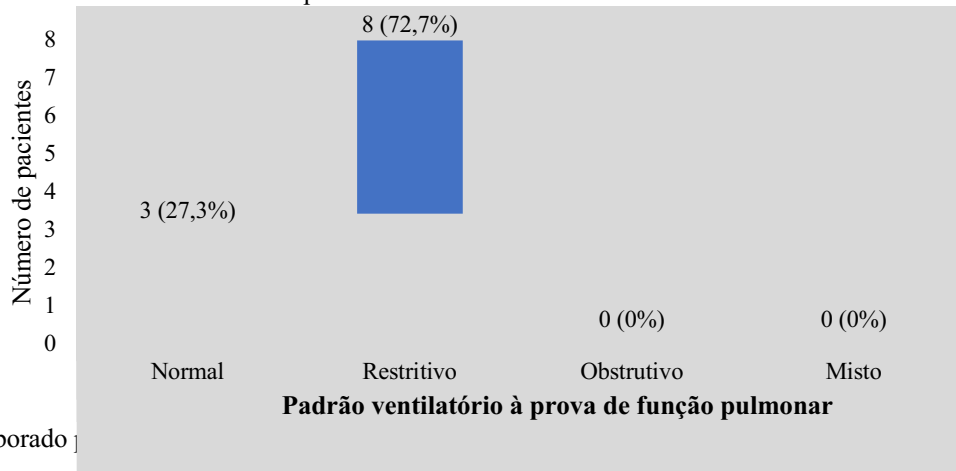
Gráfico 9 – Distribuição absoluta e percentual dos padrões histopatológicos PIU dos pacientes com FPI atendidos em hospital de referência entre 2017 e 2021



Fonte: Elaborado pelas

Dos 12 pacientes da amostra, 11 continham dados de prova de função pulmonar registrados em prontuário, permitindo classificação quanto ao distúrbio ventilatório em: normal, restritivo, obstrutivo ou misto. Dessa forma, oito (72,7%) pacientes apresentaram padrão restritivo e três (27,3%) padrão normal. Não houve registro de pacientes com padrão obstrutivo ou misto, como visto no Gráfico 10.

Gráfico 10 – Padrões ventilatórios à prova de função pulmonar e respectivas frequências absolutas e percentuais de pacientes com FPI atendidos em hospital de referência entre 2017 e 2021



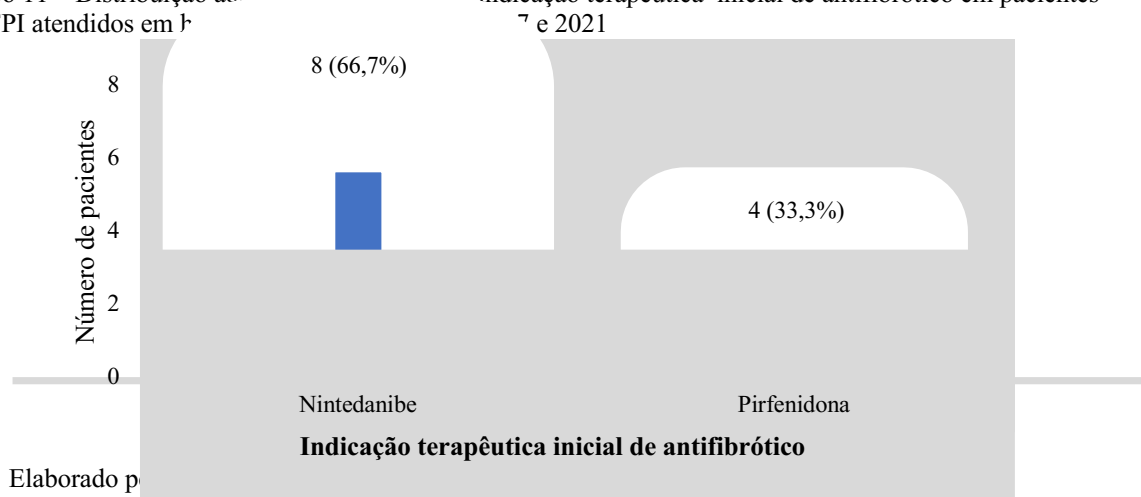
Fonte: Elaborado p

Dados da CVF ao diagnóstico de 11 pacientes foram coletados em prontuários, a partir da realização de espirometria ou pletismografia. Apenas um paciente não apresentava tal dado em registro. A média em porcentagem do valor teórico obtida foi de  $75,36\% \pm 20,2$ .

Dois pacientes da amostra apresentaram registro da realização de TC6, ambos realizados antes da instituição da terapêutica com antifibrótico. O valor médio da DTC6 foi de 319 metros  $\pm 15,6$  e a média da saturação de oxigênio ao término do exame foi de  $94\% \pm 2,8$ .

A totalidade dos pacientes incluídos no estudo apresentava indicação de tratamento com antifibróticos (ver Gráfico 11), sendo oito (66,7%) com indicação terapêutica inicial de nintedanibe e quatro (33,3%) de pirfenidona.

Gráfico 11 – Distribuição absoluta e percentual da indicação terapêutica inicial de antifibrótico em pacientes com FPI atendidos em h

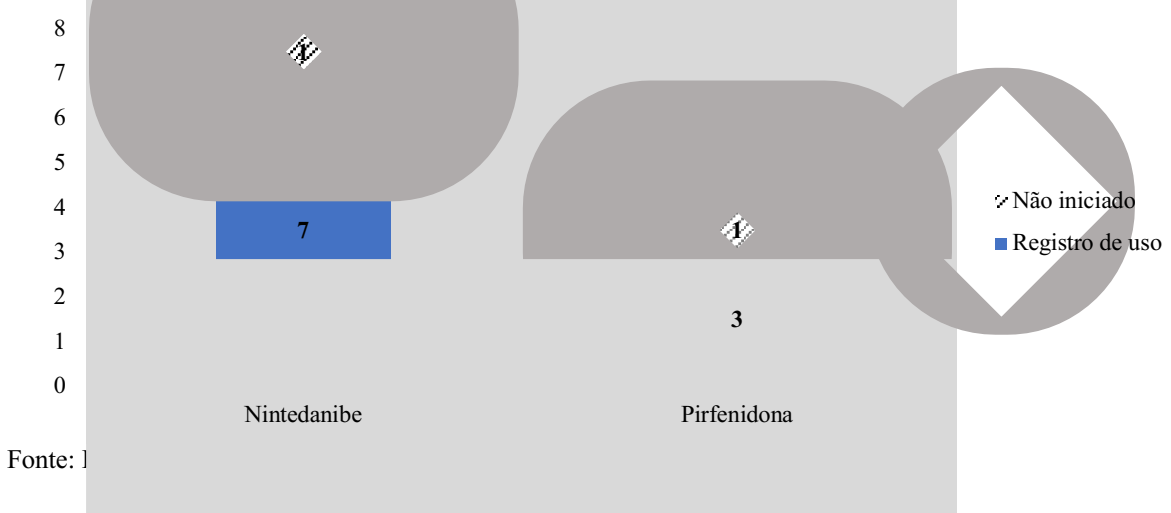


Fonte: Elaborado p

Dos pacientes, oito (66,7%) possuíam registro de dificuldade para obtenção da medicação, refletindo na descontinuidade do tratamento farmacológico ou até mesmo na impossibilidade de iniciar a terapêutica mesmo em vigência de indicação de uso. Dessa forma,

observou-se que apenas dez pacientes fizeram uso de antifibróticos, sendo sete de nintedanibe e três de pirfenidona, como observado no Gráfico 12.

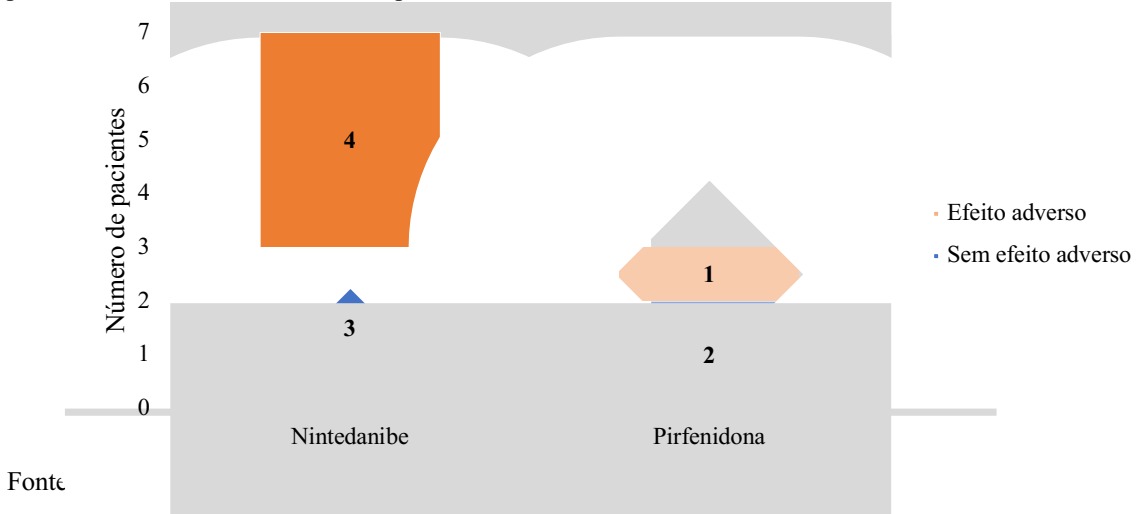
Gráfico 12 – Realização da terapêutica antifibrótica por fármaco em pacientes com FPI atendidos em hospital de referência entre 2017 e 2021



Fonte: 1

Dentre os sete usuários de nintedanibe, quatro (57,1%) apresentaram efeitos adversos registrados em prontuário; já, entre os pacientes em uso de pirfenidona, apenas um (33,3%) dos três relatou eventos adversos – conforme Gráfico 13. Todos os efeitos foram relacionados à intolerância do trato gastrointestinal – conforme registrados em prontuário: náuseas, vômitos, diarreia, dor epigástrica e regurgitação.

Gráfico 13 – Ocorrência de efeitos adversos por antifibrótico em uso e respectivas frequências absolutas em pacientes com FPI atendidos em hospital de referência entre 2017 e 2021



Fonte

A<sub>1</sub> mostra total apresentaram registro de realização de fisioterapia. Um paciente com relato de fisioterapia respiratória e motora; e um paciente com relato apenas de fisioterapia respiratória.

## 5 DISCUSSÃO

É consenso entre os estudos mais recentes o aumento da incidência e da prevalência da fibrose pulmonar idiopática nos últimos anos. No entanto, não se sabe se a tendência é real, se esse fato se deve ao melhor reconhecimento da doença ou, ainda, se advém de achado incidental em tomografia de tórax não solicitada para investigação da FPI . (GRIBBIN *et al.*, 2006; MEJÍA *et al.*, 2015; RAGHU *et al.*, 2018; Rufino *et al.*, 2013).

Até o presente momento, poucos estudos estão disponíveis sobre a epidemiologia da fibrose pulmonar idiopática, em vista do seu difícil diagnóstico e da necessidade de uma equipe multidisciplinar especializada. Os principais descritores podem ser encontrados de forma fragmentada e dispersos nas literaturas nacional e internacional. Além disso, centros de referência capacitados para a abordagem das doenças pulmonares intersticiais na região Norte do Brasil são escassos, o que dificulta a definição de um perfil dos pacientes atendidos.

Na amostra do presente estudo, foi possível encontrar um desequilíbrio entre o sexo masculino (n = 7) em relação ao sexo feminino (n = 5), obtendo-se uma predominância masculina (58,3%), corroborando com Raghu *et al.* (2018) e Róldan *et al.* (2019), que descrevem maior prevalência da doença em homens em relação a mulheres.

Constatou-se, também, que a idade ao diagnóstico dos pacientes acometidos pela fibrose pulmonar idiopática variou de 64 a 87 anos, obtendo-se uma média de idade de 73,8. Os resultados obtidos se assemelham aos de Swigris e Brown (2006), os quais demonstraram que a FPI aumenta sua prevalência vertiginosamente com a idade, tendo seu pico entre pacientes com idade igual ou superior a 75 anos – o presente estudo apresentando seis (50%) pacientes a partir dessa faixa etária.

Observou-se prevalência majoritária de pacientes de raça parda no estudo (91,7%) e apenas um paciente de raça preta (8,3%). Nota-se que nenhum paciente de raça branca foi identificado no estudo, resultado que vai de encontro com estudos como de Swigris *et al.* (2012) que sugeriram que a raça preta tem menor tendência de desenvolver FPI quando comparada à branca.

A discordância pode ser justificada devido o estado do Pará ser a unidade da federação com o maior número de pessoas que se autodeclararam pretas ou pardas (76,7%), segundo estudo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em parceria com a Secretaria de Políticas de Promoção e Igualdade Racial. Desses, 69,5% se declararam pardos e 7,2%, negros (COSTA, F., 2013).

Quanto à naturalidade, constatou-se que cinco (41,7%) pacientes são naturais de Belém, Pará; cinco (41,7%) do interior do estado e dois (16,7%) de outros estados do Brasil. Observa-se que o predomínio dos pacientes diagnosticados com FPI no estudo é de paraenses, com valor equivalente entre a capital e o interior do estado. Não foi encontrada nenhuma literatura na base de dados que avaliasse a naturalidade dos portadores de FPI atendidos no Pará. Em relação à procedência, em um estudo sobre o acesso ao tratamento da FPI no estado, Kaminosono (2020) constatou que 83,3% dos pacientes eram procedentes de Belém e os demais do interior do estado, valor proporcionalmente discordante ao do presente estudo. Tal achado pode ser justificado pelo acompanhamento de FPI em outros serviços públicos e em serviços privados pelos pacientes – hipótese reforçada pela amostra cerca de quatro vezes maior do estudo de Kaminosono (2020) – ou, ainda, pela migração para a capital paraense.

Ao agrupar os pacientes de acordo com a escolaridade, observou-se que o maior percentual possuía ensino superior completo (33,3%), seguido de ensino fundamental incompleto (25%). Silveira *et al.* (2019), ao aplicar o instrumento *King's Brief Interstitial Lung Disease (K-BILD) health status questionnaire* em pacientes com DPI, identificaram maior proporção de pacientes com ensino fundamental completo (50%) e a menor com ensino superior completo (10%). As proporções obtidas foram discordantes ao referido estudo, não sendo possível estabelecer correlação entre a prevalência de FPI e o grau de escolaridade. Um alto nível de escolaridade esteve presente nesse trabalho, o que pode ser considerado benéfico, pois a baixa escolaridade foi considerada como um fator negativo para o bom controle das doenças respiratórias em diversos estudos, como de Bernat *et al.* (2009).

Ao analisar as variáveis clínicas dos pacientes, destacou-se a presença de estertores finos à ausculta pulmonar de 11 (91,7%) pacientes – corroborando com Mahesh, Sadanand e Lawande (2019) e com a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (2012), que indicam achado de crepitações inspiratórias finas em, respectivamente, 88,5% e 90% dos pacientes. Ademais, foi notada queixa de tosse em dez (83,3%) pacientes, similar ao indicado por Mahesh, Sadanand e Lawande (2019) que observaram esse achado em 94,2% dos pacientes. No presente estudo, nenhum paciente possuía registro em prontuário de hipocratismo digital, o que vai de encontro ao citado por Sgalla, Biffi e Richeldi (2015), que indicam presença de hipocratismo digital em 25% a 50% dos pacientes e por Róldan *et al.* (2019) que, segundo dados do REFIPI, teve prevalência do achado em 42% dos casos de FPI.

Em relação à dispneia, a distribuição dos pacientes por categoria do mMRC revelou nenhum paciente na categoria 0 e, respectivamente, 25%, 16,7%, 41,7% e 16,7% nas categorias 1, 2, 3 e 4. Tal achado é discordante ao de Rajala *et al.* (2017), que apresentaram 13% dos

pacientes categoria 0 e, respectivamente, 35%, 30%, 13% e 9% nas categorias 1, 2, 3 e 4. A menor prevalência do presente estudo nas categorias 0, 1 e 2 e maior nas categorias 3 e 4 em relação ao de Rajala *et al.* (2017) pode ser explicada pela menor amostragem de pacientes avaliados, gerando maior dispersão analítica; pelo diagnóstico tardio; e, ainda, pela difícil adesão à terapêutica antifibrótica e complementar.

Quanto à saturação periférica de oxigênio em ar ambiente, obteve-se média de 94,6%  $\pm$ 2,9 após exclusão de pacientes que estavam sob oxigenação suplementar. No que se refere aos pacientes em oxigenoterapia, a média da saturação periférica de oxigênio de 87,5% se demonstrou aquém aos objetivos dessa terapêutica, conforme descrito por Baddini-Martinez e Pereira (2015), com meta de manter a SpO<sub>2</sub> entre 90% a 92%.

Foram, ainda, coletados dados de comorbidades registradas às consultas, obtendo-se maior prevalência de HAS (50%) e DM2 (41,7%), excedendo-se ao achado na pesquisa de Mahesh, Sadanand e Lawande (2019) que encontraram os mesmos quadros em, respectivamente, 34,2% e 25,7% dos pacientes. Tal diferença pode ser resultado da limitada amostra do estudo ou, também, da distribuição etária da pesquisa comparada possuir um terço dos indivíduos com idade inferior a 60 anos – fator relevante ao considerar prevalência crescente da HAS e da DM2 proporcionalmente à idade, conforme indicado por Barroso *et al.* (2021) e pela Sociedade Brasileira de Diabetes (2019).

Raghu *et al.* (2006) observaram alta prevalência da DRGE nos portadores de FPI, no valor de 87%; Róldan *et al.* (2019) demonstraram prevalência de 38% em seu estudo, a partir de dados do REFIPI; e um estudo nacional realizado por Bandeira *et al.* (2009) em Porto Alegre, a prevalência foi de 35,7%. Já no atual estudo, a prevalência de DRGE foi consideravelmente mais baixa, sendo encontrada em apenas um (8,3%) paciente da amostra. Tal discrepância percentual pode ser explicada pelo fato dos dados serem coletados a partir das informações contidas em prontuário e não por uma investigação ativa da doença nos indivíduos da amostra, diferentemente dos estudos citados acima.

Em relação ao histórico atual ou prévio de tabagismo, a maioria dos pacientes apresentou história tabágica positiva (66,7%). O dado está em consonância com Lynch *et al.* (2018) e Raghu *et al.* (2018), que relatam a predominância de fumantes e ex-fumantes entre os portadores de FPI.

Tal correlação pode ser justificada pela lesão autossustentável gerada pelo tabagismo, que o torna fator de risco mesmo após anos de sua interrupção, sendo assim a principal exposição ambiental relacionada à FPI (WOLTERS *et al.*, 2018).

Seis pacientes foram considerados para o cálculo da carga tabágica média, obtendo-se o valor de 36,8 anos-maço. O resultado foi semelhante ao encontrado no estudo de Gomes (2020) com 38 pacientes portadores de FPI do Hospital de Braga, no qual a carga tabágica média foi de 37,5 anos-maço.

A história de exacerbações agudas registradas em prontuário foi observada em quatro (33,3%) pacientes, todas resultando em internações hospitalares no HUIBB – valor superior ao encontrado por Ryerson *et al.* (2015) que estimaram a ocorrência entre 5% a 20%. Tal diferença poderia ser justificada por infecção pelo vírus SARS-CoV-2 no período avaliado pelo estudo que engloba a pandemia de COVID-19, sendo infecção um fator precipitante de exacerbações conforme descrito pelo mesmo autor.

Do total de pacientes, seis (50%) apresentaram um padrão de PIU típico à TCAR, quatro (33,3%) tinham um padrão de PIU provável e dois (16,7%) possuíam padrão PIU indeterminado. A proporção encontrada foi muito semelhante à proporção do estudo de Almeida *et al.* (2020), que apresentou os seguintes percentuais: PIU típico (56,4%), PIU provável (31,6%) e PIU indeterminado (12,5%). Já no estudo de Róldan *et al.* (2019), baseado no REFIPI, o padrão tomográfico de maior prevalência foi o PIU típico (71%) e os demais eram PIU provável.

Ao relacionar manifestações clínicas aos padrões PIU na TCAR, é possível observar que os pacientes com padrão PIU típico apresentavam mais manifestações clínicas quando comparados aos pacientes com demais padrões. Podemos inferir que a reunião do conjunto de sinais e sintomas apresente relação com a qualidade de vida e o prognóstico dos portadores da doença. Almeida *et al.* (2020) obtiveram relação semelhante, ao demonstrar que os pacientes com padrão de TCAR de PIU típico tinham maior probabilidade de morrer ou realizar transplante de pulmão em comparação com os outros padrões. Raghu *et al.* (2011) também demonstram pior desfecho nos pacientes com PIU típica na TCAR, o que poderia ser justificado pelo fato de o padrão de PIU na TCAR ser mais comum em pacientes em estágio avançado da doença, diferentemente dos estágios iniciais, quando os achados radiológicos podem ser mais atípicos.

Nota-se, ainda, que a história de tabagismo positiva foi relacionada aos padrões PIU na TCAR, com maioria dos pacientes com histórico tabágico (n = 6) apresentando padrão PIU típico. Os resultados demonstram distribuição semelhante à encontrada em um estudo nacional realizado por Almeida *et al.* (2020), cujos pacientes com padrão PIU típico eram mais comumente fumantes quando comparados aos demais padrões tomográficos.

Dentre a amostra total, apenas quatro (33,3%) pacientes realizaram biópsia pulmonar cirúrgica (BPC). O número reduzido de BPC realizadas para o diagnóstico de FPI dos pacientes da amostra é compatível com a tendência descrita por Róldan *et al.* (2019) e Smith (2021), que justifica esse declínio na realização do procedimento pela significativa morbimortalidade da biópsia pulmonar cirúrgica (padrão-ouro no diagnóstico histológico das DPIs) e pela possibilidade atual do diagnóstico de FPI por meio da configuração clínica e radiológica correta – sem necessidade de BPC.

Dentre os quatro pacientes que realizaram a biópsia, os padrões histopatológicos obtidos foram: três (75%) PIU definitivo e um (25%) PIU provável. No estudo realizado por Róldan *et al.* (2019) a partir dos dados do REFIPI, 100% dos pacientes submetidos à biópsia pulmonar cirúrgica apresentaram padrão PIU definitivo. O resultado absoluto de PIU definitivo no REFIPI pode ser justificado pelos critérios rígidos estabelecidos para inclusão dos pacientes na base de dados.

Ao avaliar os dados obtidos nas provas de função pulmonar registrados em prontuário, constatou-se que a maioria dos pacientes apresentou padrão ventilatório restritivo (72,7%). O resultado é condizente com o observado por Sgalla, Biffi e Richeldi (2015), cujos testes de função pulmonar em portadores de FPI demonstram tipicamente um padrão restritivo, com redução da CVF. Em paralelo, Róldan *et al.* (2019), obtiveram resultado mais radical, com totalidade dos pacientes apresentando padrão restritivo à espirometria – podendo ser explicado pelos critérios rígidos para inclusão na base de dados do REFIPI.

Observou-se que os demais (27,3%) participantes do presente estudo apresentaram padrão ventilatório dentro da normalidade, fato que pode ocorrer devido à realização de teste de função pulmonar em fases iniciais da doença ou pela presença concomitante de enfisema que, por aprisionar o ar e hiperinsuflar os pulmões, pode mascarar o efeito da fibrose na diminuição dos volumes pulmonares (COSTA, C., 2018; LOPES *et al.*, 2007).

A média da CVF ao diagnóstico correspondeu a 75,36% do valor predito. O estudo realizado por Cortes-Telles *et al.* (2014), a partir da realização de testes de função pulmonar em 93 portadores de FPI dentro de seis meses do diagnóstico da doença, obteve CVF de 71% do predito, resultado muito semelhante ao obtido no presente estudo.

Os resultados do TC6, realizado antes do início da terapêutica medicamentosa em dois pacientes, demonstraram valor médio da DTC6 de 319 metros e média da saturação de oxigênio ao término do exame de 94%. O valor da distância caminhada não está na faixa relacionada ao aumento da mortalidade, que segundo Bois *et al.* (2013) seria inferior a 250 metros. A média

de saturação obtida ao final do exame também não representa indicação de uso de oxigênio suplementar que, de acordo com C. Costa (2018), seria SpO<sub>2</sub> menor ou igual a 88%.

Apenas dois pacientes da amostra apresentaram registro de realização de TC6 em prontuário. Segundo Brown e Nathan (2018), todos os pacientes com FPI podem ser candidatos ao TC6, exceto os que apresentam significativa limitação por condições ortopédicas ou doença avançada – como angina instável, arritmia sintomática, estenose aórtica severa, insuficiência cardíaca descompensada, entre outras.

Portanto, nota-se uma subutilização do teste de caminhada no serviço avaliado – visto que os pacientes não tinham registro das contraindicações citadas acima – que poderia ser utilizado de forma complementar a testes de função pulmonar, como a espirometria, com grande benefício no acompanhamento do estado funcional dos pacientes, de forma barata e segura.

Todos os pacientes do estudo apresentavam indicação inicial de tratamento com antifibróticos, sendo oito (66,7%) de nintedanibe e quatro (33,3%) de pirfenidona. As recomendações são condizentes com a Diretriz Brasileira para o Tratamento Farmacológico da Fibrose Pulmonar Idiopática, publicada em 2020, que sugere que o nintedanibe e a pirfenidona sejam considerados para o tratamento da doença, sendo as únicas opções de tratamento farmacológico capazes de induzir uma redução do declínio funcional e do ritmo de queda da CVF na FPI (BADDINI-MARTINEZ *et al.*, 2020).

Contudo, tal distribuição é diferente da observada por Róldan *et al.* (2019), com REFIPI apontando maior tendência ao uso de pirfenidona (68%) do que de nintedanibe (18%) – os demais em uso de outras drogas ou sem terapêutica medicamentosa.

A indicação mais prevalente de nintedanibe no presente estudo pode ser explicada devido maior facilidade posológica, gerando melhor adesão ao tratamento, com apenas um comprimido em duas tomadas diárias em dose plena – em contraste com a pirfenidona com três comprimidos em três doses diárias. Ademais, Kaminosono *et al.* (2020) relatam maior efetividade na redução do risco de exacerbação aguda, do declínio da função pulmonar e da taxa de mortalidade ao uso de nintedanibe. No que se refere ao REFIPI, a maior proporção de uso de pirfenidona pode ser justificada por maior disponibilidade e acesso ao fármaco na América Latina de forma geral, conforme hipótese levantada por Róldan *et al.* (2019).

Quanto à obtenção dos antifibróticos, notou-se que oito (66,7%) pacientes apresentavam registro de queixas sobre a dificuldade de liberação da medicação pela Secretaria de Estado de Saúde Pública do Pará (SESPA), mesmo após dispensação de laudo médico – ocasionando descontinuidade do tratamento farmacológico ou, ainda, impossibilidade de iniciar a

terapêutica. Dessa forma, apenas dez pacientes iniciaram tratamento antifibrótico até o período da coleta de dados.

A dificuldade de obtenção medicamentosa é consistente com o descrito por Kaminosono (2020), que descreve que, embora aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a incorporação da terapêutica antifibrótica para FPI foi negada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). A autora descreve ainda que a problemática do acesso à terapêutica no Pará se explica pela dificuldade no cadastro e na renovação da solicitação, devendo ser obtida por via judicial e administrativa.

Em relação aos efeitos adversos, foram incluídos na análise apenas os pacientes com registro confirmado de início do tratamento – resultando em amostras de sete pacientes sob uso de nintedanibe e três de pirfenidona.

Entre os pacientes que iniciaram terapêutica com nintedanibe, houve registro de intolerância gastrointestinal em quatro (57,1%) deles – dado similar ao encontrado por Caro *et al.* (2019) no REFIPI, que demonstraram efeitos adversos em 50% dos usuários de nintedanibe. Quanto à pirfenidona, notou-se correspondência na taxa de efeitos adversos (33,3%) com o do REFIPI (32,7%).

Apenas dois (16,7%) pacientes do estudo tiveram relato de realização de fisioterapia registrado em prontuário. Brown e Nathan (2018) descreveram o impacto positivo da reabilitação pulmonar no tratamento da FPI, resultando na melhoria da qualidade de vida, redução da dispneia, otimização da capacidade funcional e aumento da DTC6 em aproximadamente 51 metros. Apesar dos benefícios estabelecidos, nota-se uma baixa taxa de realização entre os pacientes do presente estudo. Os motivos para a não realização da reabilitação não se encontravam descritos em prontuários, mas é possível inferir que a dificuldade do acesso continuado à reabilitação pulmonar pode decorrer da grande demanda existente no serviço público e da necessidade de disponibilidade de familiares e cuidadores para acompanhamento das sessões.

Como importante limitação do estudo, tem-se o fato de nem sempre ter sido possível estabelecer uma discussão multidisciplinar entre pneumologista, radiologista e patologista. Tal inviabilidade ocorreu devido às restrições do serviço no qual o estudo foi realizado, associado à grande demanda de pacientes a serem avaliados por cada categoria profissional. Dessa forma, diversos diagnósticos de FPI foram realizados por avaliação clínica e radiológica individual de pneumologista especializado em doenças pulmonares intersticiais, em conjunto com laudo técnico de radiologista que acompanhava a tomografia de tórax.

Outra limitação é a variação entre os critérios diagnósticos de FPI utilizados. O presente estudo se baseou, para a seleção dos pacientes com diagnóstico de FPI, nos critérios clínicos, radiológicos e histopatológicos da revisão da Sociedade Fleischner, publicada por Lynch *et al.* (2018). Em paralelo, diversas pesquisas utilizam o diagnóstico de FPI pela determinação das diretrizes da ATS/ERS/JRS/ALAT publicadas conjuntamente por Raghu *et al.* (2018), o que pode ter gerado incompatibilidade na comparação dos dados com outras pesquisas. A única diferença substancial entre os dois documentos está relacionada à necessidade de biópsia pulmonar cirúrgica em pacientes com padrão provável de PIU na TCAR. Enquanto o ATS/ERS/JRS/ALAT recomendam biópsia pulmonar cirúrgica em pacientes com padrão PIU provável na TCAR, a declaração da Sociedade Fleischner indica que um diagnóstico confiável de FPI pode ser feito sem biópsia pulmonar cirúrgica em pacientes com perfil clínico-epidemiológico consistente e padrão PIU provável na TCAR.

Além disso, há também os entraves inerentes à natureza retrospectiva da pesquisa, como a falta de dados em prontuário, o que acarretou em resultados com número variável de pacientes da amostra. Outra limitação foi o pequeno número de pacientes com FPI, uma vez que a pesquisa avaliou dados de uma população restrita, em acompanhamento em complexo hospitalar de referência do estado do Pará, cujos resultados podem não refletir com precisão os da população geral. Desse modo, embora o estudo forneça dados de muitos parâmetros dos pacientes, o perfil epidemiológico, clínico, tomográfico, histopatológico e terapêutico encontrado deve ser reavaliado em estudos multicêntricos.

## 6 CONCLUSÃO

Ao pesquisar o perfil dos pacientes portadores de fibrose pulmonar idiopática atendidos no Hospital Universitário João de Barros Barreto entre 2017 e 2021, observou-se perfil epidemiológico com predomínio de: sexo masculino; indivíduos maiores de 70 anos; pardos; naturais do estado do Pará e ensino superior completo.

Quanto às variáveis clínicas coletadas, as manifestações respiratórias mais frequentes foram: estertores finos, tosse, expectoração e estertores grossos. Notou-se maior concentração dos pacientes no grau 3 da escala de dispneia conforme mMRC, sugerindo quadro avançado e demonstrando impacto importante na qualidade de vida. A média de saturação periférica de oxigênio em ar ambiente foi superior à dos pacientes em uso de oxigênio suplementar no momento do exame físico, tal achado demonstrando que, mesmo sob oxigenoterapia, a perfusão periférica desses pacientes permanece prejudicada – indicando pior evolução clínica.

Complementando a história clínica, a comorbidade mais comumente registrada nos prontuários foi a hipertensão arterial sistêmica, seguida por diabetes *mellitus* do tipo 2. Houve preponderância de pacientes com história positiva de tabagismo, seja atual ou prévio, observando alta carga tabágica média entre os indivíduos do estudo, comprovando a estreita correlação entre tabagismo e fisiopatologia da FPI. Ainda, foi observada elevada incidência de exacerbações agudas e internações hospitalares na amostra e período do presente estudo, sendo importante considerar a pandemia de COVID-19 e consequente infecção por SARS-CoV-2 como possível fator precipitante dos quadros.

No que diz respeito aos padrões tomográficos de PIU, houve predomínio do padrão PIU típico, os quais apresentaram maior correlação com história de tabagismo e maior número de manifestações respiratórias – inferindo pior prognóstico e qualidade de vida.

Um número reduzido de pacientes foi submetido à biópsia pulmonar cirúrgica, tal tendência se justificando pela possibilidade diagnóstica atual de FPI a partir do perfil clínico bem estabelecido somado à presença de padrão PIU típico ou provável à TCAR de tórax. Dentre os biopsiados, observou-se predominância do padrão PIU definitivo.

Como instrumentos de avaliação complementar, foram coletados dados de prova de função pulmonar, observando-se predomínio de padrão ventilatório restritivo e redução da CVF, condizentes ao quadro clínico dos pacientes. Quanto ao teste de caminhada de seis minutos, notou-se subutilização da ferramenta com sua realização por somente dois pacientes – os quais demonstraram dados correlacionados a bom prognóstico nessa avaliação.

A correta indicação de antifibróticos a todos os pacientes do estudo demonstra conduta farmacológica adequada por parte do serviço de referência em questão. Notou-se maior prescrição do antifibrótico nintedanibe, possivelmente devido a sua facilidade posológica havendo, assim, maior possibilidade de adesão terapêutica adequada por parte dos pacientes. O nintedanibe foi, também, o medicamento mais relacionado à ocorrência de efeitos adversos, havendo queixa de intolerância gastrointestinal.

Observou-se relato de dificuldade para obtenção dos antifibróticos na maioria dos pacientes. Tal fato consiste em importante problemática no tratamento, pois acarretou em atraso para o início da terapia farmacológica e em descontinuidade da terapêutica em muitos pacientes – oportunizando acelerada progressão da história natural da doença. Em decorrência disso, apenas dez pacientes iniciaram o tratamento antifibrótico durante o período da coleta de dados, os demais ainda estavam em aguardo da liberação da medicação pela SESPA.

Apesar dos benefícios bem estabelecidos da reabilitação pulmonar para a FPI, apenas dois pacientes do estudo relataram realização de fisioterapia. Diante disso, ressalta-se o impacto positivo dessa terapia para a melhoria da qualidade de vida, redução da dispneia e maior tolerância aos exercícios nos portadores de fibrose pulmonar idiopática, devendo ter sua importância evidenciada e sua prática estimulada entre os pacientes pelos profissionais do serviço.

Conclui-se que, de modo geral, o perfil dos pacientes com diagnóstico de FPI inseridos no estudo corroborou com achados da literatura. Discordâncias encontradas possuíam, dentre possíveis justificativas: o pequeno espaço amostral da pesquisa; as diferenças da amostra populacional do presente estudo com os encontrados na literatura, predominantemente internacional; e pelos critérios rígidos para inclusão dos pacientes no REFIPI, base de dados frequentemente comparada com a do estudo.

Além disso, devido à escassez de estudos sobre o perfil de fibrose pulmonar idiopática no âmbito nacional e, principalmente, estadual, ressalta-se a necessidade de realização de mais estudos para melhor caracterização do perfil epidemiológico, clínico, tomográfico, histopatológico e terapêutico da doença. Dessa forma, espera-se a longo prazo acesso mais facilitado à terapêutica antifibrótica, melhor previsão da sua demanda e do planejamento orçamentário relacionado à patologia. Ademais, sugere-se maior solicitação do TC6 para acompanhamento funcional dos pacientes e se reforça a importância da discussão multidisciplinar para o diagnóstico seguro da FPI e da criação de mais centros de referência capacitados para a abordagem e seguimento da patologia.

## REFERÊNCIAS

- ALGRANTI, Eduardo *et al.* Mortality from idiopathic pulmonary fibrosis: a temporal trend analysis in Brazil, 1979-2014. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 43, n. 6, p. 445-450, dez. 2017. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37562017000000035>.
- ALMEIDA, Renata Fragomeni *et al.* Padrões de tomografia computadorizada de alta resolução na doença pulmonar intersticial (DPI): prevalência e prognóstico. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [S.L.], v. 46, n. 5, p. e201901531, set. 2020. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. <http://dx.doi.org/10.36416/1806-3756/e20190153>.
- AMERICAN THORACIC SOCIETY. ATS Statement: guidelines for the six-minute walk test. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [S.L.], v. 166, n. 1, p. 111-117, jul. 2002. American Thoracic Society. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>.
- AZEVEDO, Karen Rosas Sodré; SILVA, Kenia Maynard da. Teste de Caminhada de 6 minutos: técnica e interpretação. **Pulmão RJ**, Rio de Janeiro, v. 1, n. 27, p. 57-62, 2018.
- BADDINI-MARTINEZ, José; PEREIRA, Carlos Alberto. How many patients with idiopathic pulmonary fibrosis are there in Brazil? **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [S.L.], v. 41, n. 6, p. 560-561, dez. 2015. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37562015000000165>.
- BADDINI-MARTINEZ, José *et al.* Update on diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [S.L.], v. 41, n. 5, p. 454-466, out. 2015. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37132015000000152>.
- BADDINI-MARTINEZ, José *et al.* Brazilian guidelines for the pharmacological treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Official document of the Brazilian Thoracic Association based on the GRADE methodology. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [S.L.], v. 46, n. 2, p. 1-11, 2020. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. <http://dx.doi.org/10.36416/1806-3756/e20190423>.
- BALDI, Bruno Guedes. Idiopathic pulmonary fibrosis in Brazil: challenges for epidemiological characterization and management. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [S.L.], v. 43, n. 6, p. 401-402, dez. 2017. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37562017000060003>.
- BALESTRO, Elisabetta *et al.* Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Lung Transplantation: when it is feasible. **Medicina**, [S.L.], v. 55, n. 10, p. 702-712, 19 out. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/medicina55100702>.
- BANDEIRA C. D. *et al.* Prevalence of gastroesophageal reflux disease in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. 2009;35(12):1182-1189.

BARROSO *et al.* Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial - 2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. 2021; 116(3):516-658. DOI: 10.36660/abc.20201238.

BERNAT, Adriane Cristina *et al.* Prevalência de sintomas respiratórios e fatores associados: estudo de base populacional em adultos de Lages, Santa Catarina, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, [S.L.], v. 25, n. 9, p. 1907-1916, set. 2009. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-311x2009000900005>.

BROWN, A. Whitney; NATHAN, Steven D. The Value and Application of the 6-Minute-Walk Test in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. **Annals Of The American Thoracic Society**, [S.L.], v. 15, n. 1, p. 3-10, jan. 2018. American Thoracic Society. <http://dx.doi.org/10.1513/annalsats.201703-244fr>.

CARO, Fabián Matias *et al.* Treatment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in real-life setting: results from the Latin American Pulmonary Fibrosis Registry REFIPI. **Idiopathic Interstitial Pneumonias**, [S.L.], v. 54, n. 63, p. PA1730, 28 set. 2019. European Respiratory Society. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.congress-2019.pa1730>.

CLARÀ, Pere Casan; GONZÁLEZ, Cristina Martínez; ANCOCHEA, Julio. Lung Function Testing in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: more than just spirometry?. **Archivos de Bronconeumología (English Edition)**, [S.L.], v. 52, n. 9, p. 457-458, set. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbr.2016.07.009>.

CORTES-TELLES, Arturo *et al.* Idiopathic Pulmonary Fibrosis: new insights to functional characteristics at diagnosis. **Canadian Respiratory Journal**, [S.L.], v. 21, n. 3, p. 55-60, 2014. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/825606>.

COSTA, Cláudia Henrique da. Aplicação dos testes de função pulmonar nas doenças intersticiais. **Pulmão RJ**, [S.I.], v. 1, n. 27, p. 93-98, 2018.

COSTA, Cláudia Henrique da *et al.* **Protocolo de Diagnóstico e Tratamento de Fibrose Pulmonar Idiopática da Sociedade do Estado do Rio De Janeiro**. Rio de Janeiro: Manole, 2018.

COSTA, Fabiano. **Pará tem maior percentual dos que se declaram pretos ou pardos, diz estudo**. 2013. Disponível em: <http://glo.bo/HyoP11>. Acesso em: 02 mar. 2022.

DRAKE, Thomas M. *et al.* Outcome of Hospitalization for COVID-19 in Patients with Interstitial Lung Disease. An International Multicenter Study. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [S.L.], v. 202, n. 12, p. 1656-1665, 15 dez. 2020. American Thoracic Society. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.202007-2794oc>.

BOIS, Roland. M. du *et al.* 6-minute walk distance is an independent predictor of mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. **European Respiratory Journal**, [S.L.], v. 43, n. 5, p. 1421-1429, 5 dez. 2013. European Respiratory Society (ERS). <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00131813>.

EGAN, J. J. Follow-up and nonpharmacological management of the idiopathic pulmonary fibrosis patient. **European Respiratory Review**, [S.L.], v. 20, n. 120, p. 114-117, 1 jun. 2011. European Respiratory Society (ERS). <http://dx.doi.org/10.1183/09059180.00001811>.

FLAHERTY, Kevin R. *et al.* Idiopathic Pulmonary Fibrosis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [S.L.], v. 174, n. 7, p. 803-809, out. 2006. American Thoracic Society. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200604-488oc>.

FLORIAN, Juliessa. **Efeitos da Reabilitação Pulmonar em Pacientes em Lista de Espera com Fibrose Pulmonar Idiopática na Sobrevida após Transplante de Pulmão**. 2017. 70 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2017.

FORTUNA, Fabrício Piccoli *et al.* Mortalidade por fibrose pulmonar idiopática no Rio Grande do Sul. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. [S.I.], p. 121-124. maio 2003.

FUKIHARA, Jun; KONDOH, Yasuhiro. Nintedanib (OFEV) in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. **Expert Review of Respiratory Medicine**, [S.L.], v. 10, n. 12, p. 1247-1254, 31 out. 2016.

GLASS, Daniel S. *et al.* Idiopathic pulmonary fibrosis: current and future treatment. **The Clinical Respiratory Journal**, [S.L.], v. 16, n. 2, p. 84-96, 10 jan. 2022. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/crj.13466>.

GOMES, Cláudia Daniela Ribeiro. **Caracterização clínica da Fibrose Pulmonar Idiopática**: coorte retrospectiva do hospital de Braga. 2020. 58 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2020.

GRIBBIN, J. *et al.* Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. **Thorax**, [S.L.], v. 61, n. 11, p. 980-985, 1 nov. 2006. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2006.062836>.

HOLLAND, Anne E. Review series: aspects of interstitial lung disease. **Chronic Respiratory Disease**, [S.L.], v. 7, n. 2, p. 101-111, 7 jan. 2010. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1479972309354689>.

HOLLAND, Anne E. *et al.* Dyspnoea and comorbidity contribute to anxiety and depression in interstitial lung disease. **Respirology**, [S.L.], v. 19, n. 8, p. 1215-1221, 12 ago. 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/resp.12360>.

HUTCHINSON, John *et al.* Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. **European Respiratory Journal**, [S.L.], v. 46, n. 3, p. 795-806, 14 maio 2015. European Respiratory Society (ERS). <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00185114>.

KALCHIEM-DEKEL, Or *et al.* Interstitial Lung Disease and Pulmonary Fibrosis: a practical approach for general medicine physicians with focus on the medical history. **Journal of Clinical Medicine**, [S.L.], v. 7, n. 12, p. 476, 24 nov. 2018. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/jcm7120476>.

KAMINOSONO, Agnes Nami. **O Acesso ao Tratamento da Fibrose Pulmonar Idiopática e a Sustentabilidade da Política de Doenças Raras do Estado do Pará**. 2020. 125 f.

Dissertação (Mestrado) - Curso de Assistência Farmacêutica, Universidade Federal do Pará, Belém, 2020.

KAMINOSONO, Agnes Nami *et al.* Overview de Revisões Sistemática e Avaliação Econômica de Antifibróticos (Nintedanib E Pirfenidona) no Tratamento da Fibrose Pulmonar Idiopática. **Brazilian Journal Of Development**, [S.L.], v. 6, n. 10, p. 76258-76274, 2020. <http://dx.doi.org/10.34117/bjdv6n10-158>.

KAWUT, Steven M. *et al.* Exercise testing determines survival in patients with diffuse parenchymal lung disease evaluated for lung transplantation. **Respiratory Medicine**, [S.L.], v. 99, n. 11, p. 1431-1439, nov. 2005. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2005.03.007>.

KING, Talmadge E *et al.* Idiopathic pulmonary fibrosis. *The Lancet*, [S.L.], v. 378, n. 9807, p. 1949-1961, dez. 2011. **Elsevier BV**. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)60052-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(11)60052-4).

KREUTER, Michael *et al.* Palliative care in interstitial lung disease: living well. **The Lancet Respiratory Medicine**, [S.L.], v. 5, n. 12, p. 968-980, dez. 2017. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600\(17\)30383-1](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600(17)30383-1).

LAMA, Vibha N. *et al.* Prognostic Value of Desaturation during a 6-Minute Walk Test in Idiopathic Interstitial Pneumonia. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [S.L.], v. 168, n. 9, p. 1084-1090, nov. 2003. American Thoracic Society. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200302-219oc>.

LOPES, Agnaldo José *et al.* Correlação dos achados tomográficos com parâmetros de função pulmonar na fibrose pulmonar idiopática em não fumantes. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [S.L.], v. 33, n. 6, p. 671-678, dez. 2007. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37132007000600010>.

LV, Meng *et al.* Current advances in idiopathic pulmonary fibrosis: the pathogenesis, therapeutic strategies and candidate molecules. **Future Medicinal Chemistry**, [S.L.], v. 11, n. 19, p. 2595-2620, out. 2019. Future Science Ltd. <http://dx.doi.org/10.4155/fmc-2019-0111>.

LYNCH, David A. *et al.* Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. **The Lancet Respiratory Medicine**, [S.L.], v. 6, n. 2, p. 138-153, fev. 2018. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600\(17\)30433-2](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600(17)30433-2)

LUPPI, Fabrizio *et al.* Idiopathic pulmonary fibrosis beyond the lung: understanding disease mechanisms to improve diagnosis and management. **Respiratory Research**, [S.L.], v. 22, n. 1, p. 1-16, 17 abr. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12931-021-01711-1>.

MAHER, Toby M.; STREK, Mary E. Antifibrotic therapy for idiopathic pulmonary fibrosis: time to treat. **Respiratory Research**, [S.L.], v. 20, n. 1, p. 1-9, 6 set. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12931-019-1161-4>.

MAHESH N. S.; SADANAND C. D.; LAWANDE D. Clinical Profile of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. **Academia Journal of Medicine**, v. 2, n. 2, p. 86-89, 29 Nov. 2019.

MAQHUZU, Phillen Nozibuyiso *et al.* Determinants of health-related quality of life decline in interstitial lung disease. **Health And Quality of Life Outcomes**, [S.L.], v. 18, n. 1, p. 334, 8 out. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12955-020-01570-2>.

MEJÍA, Mayra *et al.* Recomendações para o diagnóstico e tratamento da fibrose pulmonar idiopática. **Revista Educativa Respirar de ALAT**, [S.I.], v. 1, n. 1, p. 1-24, jun. 2015.

MONTESI, Sydney B. *et al.* Update in Interstitial Lung Disease 2019. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [S.L.], v. 202, n. 4, p. 500-507, 15 ago. 2020. American Thoracic Society. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.202002-0360up>.

MORAIS, António. Idiopathic pulmonary fibrosis: accurate diagnosis and early treatment. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [S.L.], v. 45, n. 5, p. 15-16, 2019. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1806-3713/e20190353>.

OLSON, Amy L. *et al.* Mortality from Pulmonary Fibrosis Increased in the United States from 1992 to 2003. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [S.L.], v. 176, n. 3, p. 277-284, ago. 2007. American Thoracic Society. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200701-044oc>.

OLSON, Amy L. *et al.* The epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis and interstitial lung diseases at risk of a progressive-fibrosing phenotype. **European Respiratory Review**, [S.L.], v. 27, n. 150, p. 180077, 21 dez. 2018. European Respiratory Society (ERS). <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0077-2018>.

PEREIRA, Carlos Alberto de Castro. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. [S.I.], p. 1-82. mar. 2002.

PEREIRA, Carlos Alberto de Castro *et al.* Segurança e tolerabilidade de Nintedanibe em pacientes com fibrose pulmonar idiopática no Brasil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [S.L.], v. 45, n. 5, p. 69-75, 2019. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1806-3713/e20180414>.

PÉREZ, Evans R. Fernández *et al.* Incidence, Prevalence, and Clinical Course of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: a population-base study. **Chest**, [S.L.], v. 137, n. 1, p. 129-137, jan. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.09-1002>.

PIRES, F. Soares *et al.* Fibrose pulmonar idiopática: apresentação clínica, evolução e fatores de prognóstico basais numa coorte portuguesa. **Revista Portuguesa de Pneumologia**, [S.L.], v. 19, n. 1, p. 19-27, jan. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rppneu.2012.05.002>.

QUINN, Caitlin *et al.* Clinical course and management of idiopathic pulmonary fibrosis. **Multidisciplinary Respiratory Medicine**, [S.L.], v. 14, n. 1, p. 1-9, dez. 2019. PAGEPress Publications. <http://dx.doi.org/10.1186/s40248-019-0197-0>.

RAGHU, Ganesh *et al.* High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. **European Respiratory Journal**, [S.L.], v. 27, n. 1, p. 136-

142, 1 jan. 2006. European Respiratory Society (ERS).  
<http://dx.doi.org/10.1183/09031936.06.00037005>.

RAGHU, Ganesh *et al.* An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: idiopathic pulmonary fibrosis. **American Journal of Respiratory And Critical Care Medicine**, [S.L.], v. 183, n. 6, p. 788-824, 15 mar. 2011. American Thoracic Society.  
<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.2009-040gl>.

RAGHU, Ganesh; RICHELDI, Luca. Current approaches to the management of idiopathic pulmonary fibrosis. **Respiratory Medicine**, [S.L.], v. 129, p. 24-30, ago. 2017. Elsevier BV.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2017.05.017>.

RAGHU, Ganesh *et al.* Effect of Nintedanib in Subgroups of Idiopathic Pulmonary Fibrosis by Diagnostic Criteria. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [S.L.], v. 195, n. 1, p. 78-85, jan. 2017. American Thoracic Society.  
<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201602-0402oc>.

RAGHU, Ganesh *et al.* Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [S.L.], v. 198, n. 5, p. e44-e68, set. 2018. American Thoracic Society. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201807-1255st>.

RAJALA, Kaisa *et al.* MMRC dyspnoea scale indicates impaired quality of life and increased pain in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. **Erj Open Research**, [S.L.], v. 3, n. 4, p. 00084-2017, out. 2017. European Respiratory Society (ERS).  
<http://dx.doi.org/10.1183/23120541.00084-2017>.

RICHELDI, Luca *et al.* Idiopathic pulmonary fibrosis in BRIC countries: the cases of Brazil, Russia, India, and China. **Bmc Medicine**, [S.L.], v. 13, n. 1, p. 237-245, 24 set. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-015-0495-0>.

RICHELDI, Luca; WILSON, Kevin C.; RAGHU, Ganesh. Diagnosing idiopathic pulmonary fibrosis in 2018: bridging recommendations made by experts serving different societies. **European Respiratory Journal**, [S.L.], v. 52, n. 3, p. 1801485, set. 2018. European Respiratory Society (ERS). <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01485-2018>.

ROLDÁN, Ivette Buendia *et al.* The Latin American Idiopathic Pulmonary Fibrosis Registry (REFIPI): baseline characteristics. **Idiopathic Interstitial Pneumonias**, [S.L.], p. PA4699, 28 set. 2019. European Respiratory Society. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.congress-2019.pa4699>.

RUBIN, Adalberto Sperb *et al.* Functional improvement in patients with idiopathic pulmonary fibrosis undergoing single lung transplantation. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [S.L.], v. 41, n. 4, p. 299-304, ago. 2015. FapUNIFESP (SciELO).  
<http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37132015000000057>.

RUFINO, R. L. *et al.* Incidence and mortality of interstitial pulmonary fibrosis in Brazil. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. 2013;187:A1458.

RYERSON, CHRISTOPHER J. *et al.* Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: shifting the paradigm. **European Respiratory Journal**, [S.L.], v. 46, n. 2, p. 512-520, 31 jul. 2015. European Respiratory Society (ERS). <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00419-2015>.

SALINAS, Mauricio *et al.* Enfermedades pulmonares intersticiales: una perspectiva actual. **Revista Médica de Chile**, Santiago, v. 8, n. 3, p. 1458-1467, mar. 2019.

SGALLA, Giacomo; BIFFI, Alice; RICHELDI, Luca. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis, epidemiology and natural history. **Respirology**, [S.L.], v. 21, n. 3, p. 427-437, 23 nov. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/resp.12683>.

SGALLA, Giacomo *et al.* Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management. **Respiratory Research**, [S.L.], v. 19, n. 1, p. 1-18, 22 fev. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12931-018-0730-2>. Disponível em: <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-018-0730-2>. Acesso em: 15 jun. 2021.

SILVEIRA, Karoline *et al.* Translation and cultural adaptation of the King's Brief Interstitial Lung Disease health status questionnaire for use in Brazil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [S.L.], v. 45, n. 5, 2019. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1806-3713/e20180194>.

SMITH, Maxwell L. The histologic diagnosis of usual interstitial pneumonia of idiopathic pulmonary fibrosis. Where we are and where we need to go. **Modern Pathology**, [S.L.], v. 35, n. 1, p. 8-14, 31 ago. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41379-021-00889-5>.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2019-2020. São Paulo: Clannad; 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. São Paulo, jun. 2012. Suplemento 2, p. S1-S133.

SPIRA, A. *et al.* Effects of cigarette smoke on the human airway epithelial cell transcriptome. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [S.L.], v. 101, n. 27, p. 10143-10148, 21 jun. 2004. Proceedings of the National Academy of Sciences. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0401422101>

SWIGRIS, Jeffrey J.; BROWN, Kevin K. Fibrose pulmonar idiopática: uma década de progressos. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [S.L.], v. 32, n. 3, p. 249-260, jun. 2006. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37132006000300012>.

SWIGRIS, Jeffrey J. *et al.* Ethnic and racial differences in the presence of idiopathic pulmonary fibrosis at death. **Respiratory Medicine**, [S.L.], v. 106, n. 4, p. 588-593, abr. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2012.01.002>.

TANIGUCHI, H. *et al.* Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. **European Respiratory Journal**, [S.L.], v. 35, n. 4, p. 821-829, 8 dez. 2009. European Respiratory Society (ERS). <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00005209>.

WOLTERS, Paul J. *et al.* Time for a change: is idiopathic pulmonary fibrosis still idiopathic and only fibrotic?. **The Lancet Respiratory Medicine**, [S.L.], v. 6, n. 2, p. 154-160, fev. 2018. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600\(18\)30007-9](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600(18)30007-9).

WUYTS, Wim A. *et al.* The pathogenesis of pulmonary fibrosis: a moving target. **European Respiratory Journal**, [S.L.], v. 41, n. 5, p. 1207-1218, 25 out. 2012. European Respiratory Society (ERS). <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00073012>.

YAMAZAKI, Ryo *et al.* Characteristics of patients with chronic idiopathic interstitial pneumonia undergoing repeated respiratory-related hospitalizations: a retrospective cohort study. **Plos One**, [S.L.], v. 15, n. 4, p. 1-12, 24 abr. 2020. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0232212>.