



# Doença pulmonar intersticial fibrosante progressiva

Carlos A C Pereira<sup>1</sup>, Soraya Cordero<sup>2</sup>, Ana Carolina Resende<sup>2</sup>

1. Programa de Assistência e Pesquisa em Doenças Pulmonares Intersticiais, Departamento de Clínica Médica, Serviço de Pneumologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Programa de Pós-Graduação em Doenças Pulmonares Intersticiais, Departamento de Clínica Médica, Serviço de Pneumologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

**Recebido:** 15 maio 2023.

**Aprovado:** 24 junho 2023.

Trabalho realizado no Programa de Assistência e Pesquisa em Doenças Pulmonares Intersticiais, Departamento de Clínica Médica, Serviço de Pneumologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

## RESUMO

Muitas doenças pulmonares intersticiais (DPI) compartilham mecanismos que resultam em um fenótipo fibrosante progressivo. No Brasil, as doenças pulmonares intersticiais fibrosantes progressivas (DPI-FP) mais comuns são a pneumonite de hipersensibilidade crônica, a fibrose pulmonar idiopática, a DPI não classificada e as doenças do tecido conjuntivo. A DPI-FP é observada em aproximadamente 30% dos pacientes com DPI. Como a DPI-FP é caracterizada pela progressão da doença após o início do tratamento adequado, é fundamental diagnosticar a doença que resulta em fibrose. Diferentes critérios foram propostos para definir doença progressiva, incluindo piora dos sintomas respiratórios, declínio da função pulmonar e evidências radiológicas de progressão da doença. Embora o tempo decorrido entre o diagnóstico e a progressão varie, a progressão pode ocorrer a qualquer momento após o diagnóstico. Vários fatores indicam risco aumentado de progressão e morte. Nos últimos anos, antifibróticos usados em pacientes com fibrose pulmonar idiopática foram testados em pacientes com DPI-FP. Os efeitos do nintedanibe e placebo foram comparados em pacientes com DPI-FP, com diferença média de 107,0 mL/ano a favor do nintedanibe. A *Food and Drug Administration* (EUA) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprovaram o uso do nintedanibe em tais pacientes com base nesse achado. A pirfenidona foi avaliada em pacientes com DPI não classificada e em pacientes com outras DPI, e os resultados foram semelhantes aos do nintedanibe. Mais estudos são necessários para identificar marcadores de risco aumentado de progressão em pacientes com DPI e determinar a probabilidade de resposta ao tratamento com medicamentos-padrão ou novos.

**Descritores:** Alveolite alérgica extrínseca; Fibrose pulmonar idiopática; Doenças pulmonares intersticiais; Doenças do tecido conjuntivo.

## INTRODUÇÃO

As doenças pulmonares intersticiais (DPI) formam um grupo variado de doenças definidas por inflamação do parênquima pulmonar e fibrose. Apenas cerca de 30% dos casos de DPI têm causa conhecida. Embora a fibrose pulmonar idiopática (FPI) seja a mais comum das DPI idiopáticas, a proporção de pacientes com FPI é modesta: aproximadamente 20% em centros de referência.<sup>(1)</sup> Um estudo de coorte multicêntrico grande realizado no Brasil mostrou que a DPI relacionada com doença do tecido conjuntivo (DTC) é a causa mais comum, em 27% dos pacientes, seguida de perto pela pneumonite de hipersensibilidade (PH), em 23%, FPI, em 14%, e DPI não classificada, em 10%.<sup>(2)</sup> Estes resultados diferem daqueles relatados em outros países.<sup>(2)</sup>

DTC, pneumonite de hipersensibilidade crônica (PHC), DPI não classificada, FPI, pneumonia intersticial não específica (PINE), sarcoidose, pneumonia em organização e DPI por exposição ocupacional são exemplos de DPI que podem progredir. Em um estudo seminal,<sup>(3)</sup> essas doenças foram inicialmente agrupadas sob o termo “doenças pulmonares intersticiais fibrosantes progressivas” (DPI-FP). Recentemente, propôs-se que se use o termo

“fibrose pulmonar progressiva” para se referir a esse grupo de doenças.<sup>(4)</sup>

Como a DPI-FP é caracterizada pela progressão da doença após o início do tratamento adequado, é fundamental diagnosticar a doença que resulta em fibrose pulmonar.<sup>(5)</sup> No caso da DPI relacionada com DTC, isso inclui o uso de um ou mais ciclos de imunossuppressores e, no caso da PH, a remoção do antígeno agressor. Diferenciar FPI de DPI não FPI é particularmente importante porque o prognóstico da DPI é pior do que o de outras DPI e por causa dos diferentes tipos de farmacoterapia. Embora a FPI seja a DPI fibrótica idiopática mais comum, a fibrose nas DPI não FPI é frequentemente precedida de inflamação ou a ela associada. Um estudo seminal mostrou que o tratamento da FPI com corticosteroides e imunossuppressores resulta em piores desfechos.<sup>(6)</sup> Não obstante a grande heterogeneidade, os subtipos de DPI compartilham características morfológicas e processos patogênicos, dando origem ao conceito de um fenótipo fibrosante progressivo, que pode ser aplicado a uma ampla gama de DPI fibróticas.<sup>(7)</sup>

## PREVALÊNCIA

A prevalência de DPI-FP é difícil de estabelecer; entretanto, prevê-se que 30% dos pacientes com DPI

### Endereço para correspondência:

Carlos A C Pereira. Rua Inhambu 917, apto. 12, CEP 04520-013, São Paulo, SP, Brasil.  
Tel.: 55 11 5543-9492 ou 55 11 5543-8070. E-mail: pereirac@uol.com.br  
Apoio financeiro: Nenhum.

irão apresentar doença mais avançada, não obstante o tratamento.<sup>(8)</sup> A dificuldade em determinar a prevalência exata da DPI-FP provavelmente se deve à raridade da doença, ao fato de que não existe uma definição amplamente aceita, ao amplo espectro de doenças e à dificuldade em estabelecer o diagnóstico.<sup>(9,10)</sup> É preciso definir melhor os parâmetros clínicos relacionados com maior probabilidade de progressão da doença.

### CRITÉRIOS DE PROGRESSÃO

Os critérios atualmente recomendados para avaliar a DPI-FP são apresentados nos Quadros 1 e 2.<sup>(3,4)</sup> Ressalta-se que os critérios de progressão propostos em um dos estudos supracitados<sup>(3)</sup> são aplicados após 24 meses de observação, e os propostos no outro estudo<sup>(4)</sup> são aplicados após 12 meses de observação.<sup>(3,4)</sup> No entanto, a progressão da DPI deve ser verificada regularmente durante o período de monitoramento porque pode ocorrer mais tarde, e o resultado disso é que certos marcadores de progressão tardia são ignorados.<sup>(11,12)</sup>

A dispneia é o fator que mais influencia a qualidade de vida dos pacientes com DPI. Em ensaios nos quais se examina a FPI, a dispneia desempenha um papel significativo e independente na previsão da sobrevida. É fundamental lembrar, entretanto, que a dispneia aos esforços e a menor tolerância ao exercício são multifatoriais em pacientes com DPI, e suas associações com variáveis funcionais não são diretas.<sup>(13)</sup> Quando a DPI-FP associa-se a doenças sistêmicas, uma diminuição da capacidade de exercício poderia indicar problemas musculares ou articulares, anemia, doença vascular pulmonar ou insuficiência ventricular esquerda.

Vários desfechos diferentes têm sido usados para estimar a progressão da doença, embora hospitalizações por exacerbações e início de oxigenoterapia tenham o

maior impacto.<sup>(13)</sup> Não existe no momento uma definição única e comumente aceita de exacerbação aguda para todas as DPI com padrão fibrótico progressivo. Para a FPI, foram propostos critérios específicos de exacerbação.<sup>(14)</sup> A definição de exacerbação aguda é uma piora súbita e grave da função respiratória, com aumento da dispneia e hipoxemia e novas opacidades em vidro fosco na TCAR.<sup>(14)</sup> As exacerbações agudas da FPI podem ser idiopáticas ou causadas por infecção ou aspiração, mas associam-se a considerável morbidade e morte.<sup>(15)</sup>

Alguns indivíduos com DPI relacionada com doença reumática apresentam exacerbações agudas, caracterizadas por rápida progressão da DPI, mortalidade considerável durante ou logo após a exacerbação e uma taxa de sobrevida em 1 ano muito baixa.<sup>(16)</sup> Em um estudo, 18 de 101 pacientes com PH comprovada por biópsia apresentaram exacerbações agudas.<sup>(17)</sup> DL<sub>co</sub> reduzida e padrão radiológico de pneumonia intersticial usual (PIU) foram considerados fatores de risco de exacerbação aguda.<sup>(17)</sup> A taxa de mortalidade intra-hospitalar foi de 44,4%.<sup>(17)</sup> A mediana da sobrevida a partir do diagnóstico foi significativamente menor nos pacientes com exacerbações agudas do que naqueles sem exacerbações agudas (26,0 meses vs. 55,0 meses; p = 0,008).<sup>(17)</sup> Dispneia grave, padrão histológico ou radiológico de PIU, baixa oxigenação, baixa CVF e baixa DL<sub>co</sub> basal foram todos considerados fatores de risco de exacerbações agudas em pacientes com DPI.<sup>(17)</sup>

As exacerbações agudas, por outro lado, têm definição própria e não constituem uma forma de caracterizar a progressão da fibrose.<sup>(4)</sup> Na prática, porém, os médicos devem reavaliar os pacientes após as exacerbações e usar essas avaliações para determinar se houve progressão.

A dessaturação durante o esforço e/ou em repouso é uma característica significativa da DPI fibrótica,

#### Quadro 1. Critérios de avaliação de doenças pulmonares intersticiais fibrosantes progressivas.<sup>a</sup>

- Declínio  $\geq$  10% do previsto na CVF nos últimos 24 meses
- Declínio  $\geq$  5% a  $<$  10% do previsto na CVF nos últimos 24 meses com um ou dois dos seguintes:
  - a. Piora progressiva dos sintomas
  - b. Aumento da extensão da fibrose na TCAR
- Piora progressiva dos sintomas e aumento da extensão da fibrose na TCAR

<sup>a</sup>Baseado em Flaherty et al.<sup>(3)</sup>

#### Quadro 2. Critérios de avaliação de doenças pulmonares intersticiais fibrosantes progressivas.<sup>a</sup>

**A FPP é definida pela ocorrência de pelo menos dois dos três critérios a seguir no último ano, sem nenhuma outra explicação:**

1. Piora dos sintomas respiratórios
2. Evidências fisiológicas de progressão da doença (qualquer uma das seguintes):
  - Declínio da CVF  $\geq$  5% do previsto em 1 ano de acompanhamento
  - Declínio da DL<sub>co</sub> (corrigida pela hemoglobina)  $\geq$  10% do previsto em 1 ano de acompanhamento
3. Evidências radiológicas de progressão da doença (uma ou mais das seguintes):
  - Aumento da extensão ou gravidade das bronquiectasias e bronquiolectasias de tração
  - Nova opacidade em vidro fosco com bronquiectasias de tração
  - Nova reticulação fina
  - Aumento da extensão da alteração reticular ou alteração reticular mais grosseira
  - Faveolamento novo ou aumentado
  - Aumento da perda de volume lobar

FPP: fibrose pulmonar progressiva. <sup>a</sup>Baseado em Raghu et al.<sup>(4)</sup>

indicando desfechos ruins, tais como hipertensão pulmonar e diminuição da atividade física diária. Quando os pacientes com DPI necessitam de oxigenoterapia de longa duração para aliviar a dispneia e hipoxemia, isso significa que a função pulmonar desses pacientes ficou ainda mais gravemente comprometida, e o prognóstico é sombrio.<sup>(13,18)</sup> Em uma pesquisa mundial,<sup>(18)</sup> 139 (17%) de 826 indivíduos com DPI diversas normóxicos ou com hipoxemia de esforço isolada no início do estudo desenvolveram hipoxemia de repouso. A mediana da sobrevida livre de transplante após o início da hipoxemia de repouso foi de 8,2 meses (IIQ: 3,2-17,8 meses).<sup>(18)</sup>

Como a correlação entre as trajetórias funcionais e os achados da TCAR em pacientes com DPI-FP nem sempre é direta, as técnicas de imagem geralmente não são invasivas e podem fornecer informações sobre o diagnóstico e prognóstico, sendo as imagens seriadas usadas para a avaliação de acompanhamento, bem como para avaliar complicações e a progressão da doença, em conjunto com os dados clínicos e funcionais. Um fenótipo fibrosante gradual com piora dos parâmetros clínicos, mas achados de TCAR aparentemente estáveis (ou vice-versa), portanto, é possível.

Como todo o tórax deve ser examinado subjetivamente, as abordagens de imagem dependem significativamente da análise visual e são limitadas pelo uso de avaliação qualitativa, sendo difícil identificar pequenas alterações em imagens seriadas.<sup>(19)</sup> Embora a avaliação quantitativa computadorizada por TCAR seja um método mais objetivo e reprodutível de medir a progressão do que a avaliação visual, ela não é amplamente usada e deve ser verificada e padronizada para que possa ser amplamente empregada no mundo real.<sup>(20)</sup>

Ainda não se sabe com certeza qual é o melhor intervalo para repetir a TCAR para avaliar a progressão da doença. Evidências limitadas sugerem que a TCAR de tórax deve ser repetida dentro de 12 a 24 meses em pacientes com esclerose sistêmica e função pulmonar estável, quando é possível que seja valiosa para o diagnóstico precoce de progressão e possa influenciar o desfecho. Esse intervalo deve ser mais curto (3-4 meses) em casos de doenças com alto risco de progressão mais rápida (fibrose familiar causada por mutações nos telômeros, por exemplo) ou com alterações nos sintomas e nos testes de função pulmonar.

Embora possa ser fácil identificar a progressão da doença na TCAR em algumas situações, nem sempre é evidente se houve progressão da fibrose. Isso é especialmente verdadeiro no contexto da PH, em que a TCAR de controle consegue mostrar progressão da opacidade em vidro fosco sem bronquiolectasias de tração, mas não consegue determinar se essa opacidade em vidro fosco representa "fibrose fina" progressiva ou um infiltrado intersticial não fibrótico inflamatório.<sup>(21)</sup>

A deterioração da função pulmonar é fundamental para caracterizar a DPI-FP e é mais comumente avaliada por meio da CVF e da DL<sub>CO</sub>. Em virtude de sua relação bem estabelecida com o prognóstico, as alterações da CVF são o parâmetro fisiológico mais comumente

usado para monitorar pacientes com FPI. Como essa mudança varia de acordo com o critério de interesse e é fortemente influenciada pelo diagnóstico de DPI, não está claro quais critérios de DPI-FP propostos identificam aqueles com a maior probabilidade de apresentar redução subsequente da CVF.<sup>(22)</sup>

O declínio da CVF pode ser calculado de três maneiras: uma alteração absoluta (um declínio de menos de 100 mL em um ensaio com medicamento vs. placebo, por exemplo); um declínio relativo de 10% (de 60% do previsto para 54% do previsto, por exemplo;  $60\% - 54\% \times 100/60\% = 10\%$ ); e um declínio absoluto de 10% (de 60% do previsto para 50% do previsto, por exemplo). No critério de declínio proposto, "declínio relativo" refere-se a um valor percentual em relação ao valor original, ao passo que "variação de declínio absoluto" refere-se ao valor previsto.<sup>(3,4)</sup>

Já se propôs o uso de variações absolutas (relativas aos valores previstos) de 10% e 5% como indicadores de declínio.<sup>(3,4)</sup> Essas medidas são mais simples de calcular; entretanto, uma redução relativa de 10% na CVF pode ser preferível a um declínio absoluto de 10% para medir a progressão da doença, porque a sensibilidade é maior.<sup>(23,24)</sup> Quando os sintomas ou as alterações nos exames de imagem pioram, pequenas alterações na CVF, tais como uma queda de 5-10% no valor previsto, devem ser consideradas.<sup>(4,5)</sup>

A diminuição da DL<sub>CO</sub> (ajustada pela hemoglobina) é um preditor considerável de mortalidade em pacientes com doenças pulmonares fibróticas.<sup>(25)</sup> Pesquisas anteriores mostraram que uma diminuição de 15% na DL<sub>CO</sub> em relação ao valor inicial é clinicamente significativa.<sup>(25)</sup> No entanto, uma redução absoluta de mais de 10% foi contemplada em um consenso recente.<sup>(4)</sup> São necessários estudos nos quais se comparem essas duas técnicas para prever a progressão da doença.

Antes de atribuir qualquer diminuição da DL<sub>CO</sub> à fibrose progressiva, é preciso descartar outros motivos. Quando o único outro indicador que está mudando é a gravidade dos sintomas, a doença vascular pulmonar deve ser investigada porque pode levar a uma redução isolada da DL<sub>CO</sub>, sem alteração do grau de fibrose pulmonar.<sup>(26)</sup> Outros achados, tais como o aumento da fibrose na TCAR e diminuição da CVF, geralmente são necessários para descartar a possibilidade de que a diminuição da DL<sub>CO</sub> se deva à progressão da doença.<sup>(4)</sup> De qualquer forma, a diminuição da DL<sub>CO</sub> indica que o prognóstico é ruim.

### Elementos de risco

Vários dados obtidos durante a primeira avaliação de pacientes com DPI fibrótica indicam maior chance de progressão (Quadro 3).<sup>(8,26,27,42)</sup> Na esclerose sistêmica, alguns fatores específicos apresentam relação com maior progressão da DPI e prognóstico ruim: tabagismo, cor da pele preta, envolvimento cutâneo difuso, miopatia concomitante e autoanticorpos tais como antitopoisomerase I/anti-Th/To e anticorpos ribonucleoproteicos anti-U11/U12.<sup>(35,38,40,43)</sup>

**Quadro 3.** Principais fatores de risco de progressão da doença pulmonar intersticial.<sup>a</sup>

- Idade avançada
- Sexo masculino
- Histórico familiar (telômeros curtos)
- Hipocratismos digital
- Necessidade de oxigenoterapia
- Fibrose com extensão > 20% na TCAR
- Bronquiectasias de tração extensas na TCAR
- CVF < 50-65% do previsto
- DL<sub>CO</sub> < 50% do previsto
- SpO<sub>2</sub> < 85% durante o exercício
- Antígenos não identificados ou não evitados na PHC
- Hipertensão pulmonar

PHC: pneumonite de hipersensibilidade crônica.

<sup>a</sup>Baseado em Valenzuela & Cottin<sup>(8)</sup> e em outras referências.<sup>(15-42)</sup>

### MANEJO DA DPI-FP

Tratamentos farmacológicos e não farmacológicos são usados no manejo da DPI-FP. Técnicas de manejo não farmacológico como a oxigenoterapia, a reabilitação, o transplante de pulmão e cuidados paliativos são fundamentais, mas não serão discutidas aqui.<sup>(44)</sup> Em pacientes com FPI, deve-se iniciar o tratamento com antifibróticos assim que o diagnóstico for feito.

Antifibróticos usados em pacientes com FPI foram recentemente estudados em pacientes com DPI-FP. Em um estudo publicado em 2019,<sup>(3)</sup> a eficácia do nintedanibe vs. placebo foi investigada em 663 pacientes com doenças pulmonares fibrosantes que progrediram após dois anos de vigilância. Dos 663 pacientes, 173 (26%) apresentavam PHC, 170 (26%) apresentavam DTC, 125 (19%) apresentavam PINE, 114 (17%) apresentavam DPI não classificada, e 81 (12%) apresentavam outras DPI.<sup>(3)</sup> A taxa ajustada de redução da CVF com nintedanibe foi de 80,8 mL/ano vs. 187,8 mL/ano com placebo, com diferença média de 107,0 mL/ano (IC95%: 65,4-148,5;  $p = 0,001$ ).<sup>(3)</sup> A taxa ajustada de deterioração da CVF em pacientes com padrão fibrótico semelhante à FPI foi de 82,9 mL/ano com nintedanibe e de 211,1 mL/ano com placebo, uma diferença de 128,2 mL/ano (IC95%: 70,8-185,6;  $p = 0,001$ ).<sup>(3)</sup> Na ausência de achados incomuns, a definição de padrão semelhante à FPI foi a presença de um padrão de PIU na TCAR, porém sem diagnóstico de FPI ou FPI provável na TC.<sup>(3)</sup>

O efeito do nintedanibe vs. placebo na redução da taxa de declínio da CVF (mL/ano) foi consistente nos cinco subgrupos de DPI incluídos no estudo: PHC (73,1 mL/ano; IC95%: -8,6 a 154,8), doenças autoimunes (104,0 mL/ano; IC95%: 21,1-186,9), PINE (141,5 mL/ano; IC95%: 46,0-237,2), DPI não classificada (68,3 mL/ano; IC95%: -31,4 a 168,1) e outras DPI (197,1 mL/ano; IC95%: 77,6-316,7).<sup>(45)</sup> O estudo não foi projetado para ter poder suficiente para determinar se certos subgrupos se beneficiaram. Não obstante, os achados mostram que o nintedanibe reduz a progressão da DPI em indivíduos com doença fibrosante crônica e fenótipo progressivo, independentemente da causa da doença. Em uma análise separada de dados, 134

pacientes (40,4%) do grupo nintedanibe e 181 (54,7%) do grupo placebo apresentaram progressão da doença ou morreram (razão de risco = 0,66; IC95%: 0,53-0,83;  $p = 0,001$ ). As exacerbações foram menos comuns no grupo nintedanibe (razão de risco = 0,67; IC95%: 0,46-0,98;  $p = 0,04$ ).<sup>(46)</sup> Como esperado, a diarreia foi o efeito colateral mais prevalente do nintedanibe. A *Food and Drug Administration* (EUA) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprovaram o uso do nintedanibe nesses casos com base nos achados do estudo supracitado.<sup>(3)</sup>

A identificação do(s) antígeno(s) está associada à melhora da sobrevida em pacientes com PHC.<sup>(47)</sup> Mesmo em pacientes com fibrose, a depuração completa do(s) antígeno(s), especialmente quando combinada com melhora clínica, está associada ao aumento da sobrevida em uma proporção considerável de pacientes.<sup>(27,48)</sup> A eliminação completa da exposição é necessária para o controle da doença. No Brasil, entretanto, a exposição ao mofo no domicílio é prevalente, dificultando o manejo da doença. Imunossuppressores podem ser usados nesses pacientes para minimizar a resposta inflamatória e o desenvolvimento de fibrose.<sup>(49)</sup> O uso de antifibróticos nessa situação é discutível.

Ainda não foram realizados ensaios prospectivos com pacientes com PHC que estivessem usando imunossuppressores. A azatioprina e o micofenolato são os medicamentos mais usados.<sup>(49)</sup> O tratamento exclusivo com corticosteroides deve ser considerado em casos agudos ou durante episódios de agravamento em situações crônicas. Em algumas circunstâncias, os imunossuppressores permitem o uso de doses menores de corticosteroides ou mesmo a suspensão do corticosteroide.

A terapia com antifibróticos deve ser considerada em pacientes que continuem a piorar mesmo que se evite(m) o(s) antígeno(s) ou quando existe uma alta probabilidade de que não haverá resposta (sem evidências de inflamação na TCAR; lavado broncoalveolar sem linfocitose; CVF < 50% do previsto; achados de PIU na TCAR ou em espécimes obtidos por meio de biópsia pulmonar; e bronquiectasias de tração extensas).<sup>(50-53)</sup> Em um estudo no qual foram avaliados pacientes com PHC, a diferença média entre os grupos placebo e tratamento quanto ao declínio funcional foi de 73,1 mL, mas a variação foi considerável (IC95%: -8,6 a 154,8).<sup>(3)</sup> Não há informações sobre os critérios diagnósticos empregados ou a remoção ou não da exposição ao(s) antígeno(s). Pacientes com PHC e PIU (particularmente focos fibroblásticos) em biópsias pulmonares têm resultados piores.<sup>(54)</sup> Os antifibróticos podem ser mais eficazes nesses casos. Os resultados do tratamento da PHC com pirfenidona foram publicados recentemente.<sup>(55)</sup> A pandemia de COVID-19 interrompeu a inclusão de pacientes após a distribuição aleatória de 40 participantes. Na 52ª semana, não se observou diferença significativa entre os grupos quanto à CVF em % do previsto (diferença média = -0,76%; IC95%: -6,34 a 4,82). O experimento não tinha poder suficiente para detectar uma alteração no desfecho principal, o que o tornou inconclusivo.

Dois estudos examinaram o uso de pirfenidona em indivíduos com DPI não classificada, bem como outros tipos de DPI.<sup>(56,57)</sup> Após um debate multidisciplinar, um estudo de fase 2 explorou a eficácia e segurança da pirfenidona em pacientes com DPI de etiologia incerta.<sup>(56)</sup> Até 6 meses antes da participação, os pacientes apresentavam declínio > 5% na CVF ou piora dos sintomas, relacionados com a deterioração da DPI. O objetivo principal era uma mudança na CVF avaliada pela espirometria domiciliar; entretanto, em virtude de valores discrepantes (*outliers*), a CVF medida nas visitas do estudo — um desfecho secundário — foi analisada, indicando menos declínio no grupo tratamento do que no grupo placebo (−17,8 mL vs. −113 mL). O outro estudo examinou pacientes com declínio de 5% ou mais na CVF nos 24 meses anteriores, não obstante o tratamento-padrão.<sup>(57)</sup> O desfecho primário foi a mudança na CVF em % do previsto na 48ª semana. Um total de 127 pacientes foram aleatoriamente divididos em dois grupos: tratamento com pirfenidona e placebo. A DPI mais comum foi a PHC (em 45% dos participantes). O estudo foi encerrado prematuramente após a randomização de 127 indivíduos, porque o recrutamento foi baixo. A pirfenidona apresentou ligeira vantagem, mas os dados não estavam completos.

Uma meta-análise<sup>(56-58)</sup> incluiu os dois estudos supracitados. A mediana da diferença na CVF foi de

100 mL (IC95%: 98,1-101,9), e a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (25,2 m; IC95%: 8,3-42,1) favoreceu a pirfenidona em relação ao placebo. Alterações na DL<sub>co</sub> também favoreceram a pirfenidona (mediana da diferença: 3,0 mL/min/mmHg; IC95%: 0,75-5,25), e o risco de redução de mais de 15% na DL<sub>co</sub> favoreceu a pirfenidona (risco relativo = 0,27; IC95%: 0,08-0,95).

Em suma, é preciso estabelecer o diagnóstico de DPI fibrótica para que o manejo inicial seja adequado. Os antifibróticos constituem uma opção de tratamento para pacientes com deterioração crescente. Mais pesquisas são necessárias para identificar marcadores de risco aumentado de progressão em pacientes com DPI e determinar a probabilidade de resposta à terapia com medicamentos-padrão ou novos.

### CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

CACP: conceituação; redação, revisão e edição do manuscrito. SC e ACR: redação do manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito.

### CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

### REFERÊNCIAS

- Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2018;378(19):1811-1823. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1705751>
- Matias SLK. Relative frequency of incidental interstitial lung diseases in six centers in Brazil (thesis in Portuguese). São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2022.
- Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1718-1727. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908681>
- Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(9):e18-e47. <https://doi.org/10.1164/rccm.202202-0399ST>
- Rajan SK, Cottin V, Dhar R, Danoff S, Flaherty KR, Brown KK, et al. Progressive pulmonary fibrosis: an expert group consensus statement. *Eur Respir J*. 2023;61(3):2103187. <https://doi.org/10.1183/13993003.03187-2021>
- Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366(21):1968-1977. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113354>
- Wijisenbeek M, Cottin V. Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2020;383(10):958-968. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2005230>
- Valenzuela C, Cottin V. Epidemiology and real-life experience in progressive pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2022;28(5):407-413. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000908>
- George PM, Spagnolo P, Kreuter M, Altinisik G, Bonifazi M, Martinez FJ, et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *Lancet Respir Med*. 2020;8(9):925-934. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30355-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30355-6)
- Ryerson CJ, Corte TJ, Lee JS, Richeldi L, Walsh SLF, Myers JL, et al. Standardized Diagnostic Ontology for Fibrotic Interstitial Lung Disease. An International Working Group Perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(10):1249-1254. <https://doi.org/10.1164/rccm.201702-0400PP>
- Simpson T, Barratt SL, Beirne P, Chaudhuri N, Crawshaw A, Crowley LE, et al. The burden of progressive fibrotic interstitial lung disease across the UK. *Eur Respir J*. 2021;58(1):2100221. <https://doi.org/10.1183/13993003.00221-2021>
- Kolb MR, Flaherty KR. The justification for the progressive fibrotic phenotype. *Curr Opin Pulm Med*. 2021;27(5):363-367. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000803>
- Fukuda CY, Soares MR, de Castro Pereira CA. A score without diffusion capacity of the lung for carbon monoxide for estimating survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(25):e20739. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020739>
- Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, et al. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(3):265-275. <https://doi.org/10.1164/rccm.201604-0801CI>
- Ryerson CJ, Cottin V, Brown KK, Collard HR. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: shifting the paradigm. *Eur Respir J*. 2015;46(2):512-520. <https://doi.org/10.1183/13993003.00419-2015>
- Luppi F, Sebastiani M, Salvarani C, Bendstrup E, Manfredi A. Acute exacerbation of interstitial lung disease associated with rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(2):85-96. <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00721-z>
- Kang J, Kim YJ, Choe J, Chae EJ, Song JW. Acute exacerbation of fibrotic hypersensitivity pneumonitis: incidence and outcomes. *Respir Res*. 2021;22(1):152. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01748-2>
- Khor YH, Gutman L, Abu Hussein N, Johannson KA, Gaspolo IN, Guler SA, et al. Incidence and Prognostic Significance of Hypoxemia in Fibrotic Interstitial Lung Disease: An International Cohort Study. *Chest*. 2021;160(3):994-1005. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.04.037>
- Walsh SLF, Devaraj A, Enghelmayer JI, Kishi K, Silva RS, Patel N, et al. Role of imaging in progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev*. 2018;27(150):180073. <https://doi.org/10.1183/16000617.0073-2018>
- Egashira R, Raghu G. Quantitative computed tomography of the chest for fibrotic lung diseases: Prime time for its use in routine clinical practice?. *Respirology*. 2022;27(12):1008-1011. <https://doi.org/10.1111/resp.14351>
- Devaraj A, Milanese G, Sverzellati N. Thoracic computed tomography in the progressive fibrotic phenotype. *Curr Opin Pulm Med*. 2021;27(5):350-354. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000804>

22. Oldham JM, Lee CT, Wu Z, Bowman WS, Pugashetti JV, Dao N, et al. Lung function trajectory in progressive fibrosing interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2022;59(6):2101396. <https://doi.org/10.1183/13993003.01396-2021>
23. Richeldi L, Ryerson CJ, Lee JS, Wolters PJ, Koth LL, Ley B, et al. Relative versus absolute change in forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2012;67(5):407-411. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-201184>
24. Pugashetti JV, Adegunsoye A, Wu Z, Lee CT, Srikrishnan A, Ghodrati S, et al. Validation of Proposed Criteria for Progressive Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;207(1):69-76. <https://doi.org/10.1164/rccm.202201-0124OC>
25. Martinez FJ, Flaherty K. Pulmonary function testing in idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(4):315-321. <https://doi.org/10.1513/pats.200602-022TK>
26. Kolb M, Vašáková M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir Res*. 2019;20(1):57. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1022-1>
27. Petnak T, Thongprayoon C, Baqir M, Ryu JH, Moua T. Antigen identification and avoidance on outcomes in fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J*. 2022;60(4):2101336. <https://doi.org/10.1183/13993003.01336-2021>
28. Oh JH, Kang J, Song JW. Fibrosis score predicts mortality in patients with fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1131070. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1131070>
29. Salisbury ML, Gu T, Murray S, Gross BH, Chughtai A, Sayyoun M, et al. Hypersensitivity Pneumonitis: Radiologic Phenotypes Are Associated With Distinct Survival Time and Pulmonary Function Trajectory. *Chest*. 2019;155(4):699-711. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.08.1076>
30. Oliveira RK, Pereira CA, Ramos RP, Ferreira EV, Messina CM, Kuranishi LT, et al. A haemodynamic study of pulmonary hypertension in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J*. 2014;44(2):415-424. <https://doi.org/10.1183/09031936.00010414>
31. Creamer AW, Barratt SL. Prognostic factors in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir Rev*. 2020;29(156):190167. <https://doi.org/10.1183/16000661.0167-2019>
32. Trushenko NV, Suvorova OA, Pershina ES, Nekludova GV, Chikina SY, Levina IA, et al. Predictors of Progression and Mortality in Patients with Chronic Hypersensitivity Pneumonitis: Retrospective Analysis of Registry of Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *Life (Basel)*. 2023;13(2):467. <https://doi.org/10.3390/life13020467>
33. Chiu YH, Koops MFM, Voortman M, van Es HW, Langezaal LCM, Welsing PMJ, et al. Prognostication of progressive pulmonary fibrosis in connective tissue disease-associated interstitial lung diseases: A cohort study. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1106560.
34. Chen X, Guo J, Yu D, Jie B, Zhou Y. Predictors of Mortality in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *Front Pharmacol*. 2021;12:754851. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.754851>
35. Qiu M, Jiang J, Nian X, Wang Y, Yu P, Song J, et al. Factors associated with mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. 2021;22(1):264. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01856-z>
36. Le Gall A, Hoang-Thi TN, Porcher R, Dunogué B, Berezne A, Guillevin L, et al. Prognostic value of automated assessment of interstitial lung disease on CT in systemic sclerosis [published online ahead of print, 2023 Apr 19]. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;kead164. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead164>
37. Campochiaro C, Hoffmann-Vold AM, Avouac J, Henes J, de Vries-Bouwstra J, Smith V, et al. Sex influence on outcomes of patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: a EUSTAR database analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(7):2483-2491. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac660>
38. Cacciapaglia F, Airò P, Fornaro M, Trerotoli P, De Lorenzis E, Corrado A, et al. Survival and prognostic factors from a multicentre large cohort of unselected Italian systemic sclerosis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(4):1552-1558. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac512>
39. de Oliveira Martins LV, Oliveira SM, Silvatti J, de Amorim FG, Agapito Tito CV, Kayser C. Mortality in Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease in Brazil: A Real-Life, Long-Term Follow-up Observational Study. *J Clin Rheumatol*. 2022;28(2):e532-e538. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000001792>
40. Zhou M, Jiang L, Nie L, Chen T, Zhang T, Sun W, et al. Myopathy is a Risk Factor for Poor Prognosis of Patients with Systemic Sclerosis: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(33):e21734. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021734>
41. Jeganathan N, Sathananthan M. Connective Tissue Disease-Related Interstitial Lung Disease: Prevalence, Patterns, Predictors, Prognosis, and Treatment. *Lung*. 2020;198(5):735-759. <https://doi.org/10.1007/s00408-020-00383-w>
42. Wang Y, Guo Z, Ma R, Wang J, Wu N, Fan Y, et al. Prognostic Predictive Characteristics in Patients With Fibrosing Interstitial Lung Disease: A Retrospective Cohort Study. *Front Pharmacol*. 2022;13:924754. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.924754>
43. Kuwana M, Gil-Vila A, Selva-O'Callaghan A. Role of autoantibodies in the diagnosis and prognosis of interstitial lung disease in autoimmune rheumatic disorders. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1759720X211032457. <https://doi.org/10.1177/1759720X211032457>
44. Kreuter M, Bendstrup E, Russell AM, Bajwah S, Lindell K, Adir Y, et al. Palliative care in interstitial lung disease: living well. *Lancet Respir Med*. 2017;5(12):968-980. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30383-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30383-1)
45. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, et al. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):453-460. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30036-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30036-9)
46. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Inoue Y, Richeldi L, et al. Nintedanib in progressive interstitial lung diseases: data from the whole INBUILD trial. *Eur Respir J*. 2022;59(3):2004538. <https://doi.org/10.1183/13993003.04538-2020>
47. Fernández Pérez ER, Swigris JJ, Forssén AV, Tourin O, Solomon JJ, Huie TJ, et al. Identifying an inciting antigen is associated with improved survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2013;144(5):1644-1651. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2685>
48. Gimenez A, Storrer K, Kuranishi L, Soares MR, Ferreira RG, Pereira CA. Change in FVC and survival in chronic fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Thorax*. 2018;73(4):391-392. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210035>
49. Mullin ML, Churg A, Ryerson CJ. Management of fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Pulm Med*. 2022;28(5):421-431. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000904>
50. Ejima M, Okamoto T, Suzuki T, Anzai T, Takahashi K, Miyazaki Y. Efficacy of treatment with corticosteroids for fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a propensity score-matched cohort analysis. *BMC Pulm Med*. 2021;21(1):243. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01608-1>
51. De Sadeleer LJ, Hermans F, De Dycker E, Yserbyt J, Verschakelen JA, Verbeken EK, et al. Impact of BAL lymphocytosis and presence of honeycombing on corticosteroid treatment effect in fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a retrospective cohort study. *Eur Respir J*. 2020;55(4):1901983. <https://doi.org/10.1183/13993003.01983-2019>
52. Raimundo S, Pimenta AC, Cruz-Martins N, Rodrigues MC, Melo N, Mota PC, et al. Insights on chronic hypersensitivity pneumonitis' treatment: Factors associated with a favourable response to azathioprine. *Life Sci*. 2021;272:119274. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119274>
53. Walsh SL, Sverzellati N, Devaraj A, Wells AU, Hansell DM. Chronic hypersensitivity pneumonitis: high resolution computed tomography patterns and pulmonary function indices as prognostic determinants. *Eur Radiol*. 2012;22(8):1672-1679. <https://doi.org/10.1007/s00330-012-2427-0>
54. Wang P, Jones KD, Urisman A, Elicker BM, Urbania T, Johannson KA, et al. Pathologic Findings and Prognosis in a Large Prospective Cohort of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest*. 2017;152(3):502-509. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.02.011>
55. Fernández Pérez ER, Crooks JL, Lynch DA, Humphries SM, Koelsch TL, Swigris JJ, et al. Pirfenidone in fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a double-blind, randomised clinical trial of efficacy and safety [published online ahead of print, 2023 Apr 7]. *Thorax*. 2023;thorax-2022-219795. <https://doi.org/10.1136/thorax-2022-219795>
56. Maher TM, Corte TJ, Fischer A, Kreuter M, Lederer DJ, Molina-Molina M, et al. Pirfenidone in patients with unclassified progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(2):147-157. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30341-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30341-8)
57. Behr J, Prasse A, Kreuter M, Johow J, Rabe KF, Bonella F, et al. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(5):476-486. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30554-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30554-3)
58. Ghazipura M, Mammen MJ, Bissell BD, Macrea M, Herman DD, Hon SM, et al. Pirfenidone in Progressive Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2022;19(6):1030-1039. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202103-342OC>