



# Fibrose pulmonar idiopática: diagnóstico e tratamento atuais

Alexandre Franco Amaral<sup>1</sup>, Philippe de Figueiredo Braga Colares<sup>1</sup>,  
Ronaldo Adib Kairalla<sup>1</sup>

1. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 6 março 2023.  
Aprovado: 20 abril 2023.

Trabalho realizado na Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

## RESUMO

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma doença pulmonar crônica devastadora sem uma causa claramente reconhecida, que está na vanguarda de novos algoritmos de diagnóstico e do desenvolvimento de tratamentos que levaram a uma mudança no cuidado desses pacientes na última década, influenciando de fato o manejo de doenças pulmonares intersticiais fibróticas além da própria FPI. A apresentação clínica, a fisiopatologia e os critérios diagnósticos são brevemente abordados neste artigo de revisão. Além disso, as evidências sobre o uso de antifibróticos além dos cenários de ensaios clínicos, o impacto de comorbidades e abordagens terapêuticas, além dos tratamentos farmacológicos são discutidos detalhadamente.

**Descritores:** Fibrose pulmonar idiopática/diagnóstico; Fibrose pulmonar idiopática/fisiopatologia; Fibrose pulmonar idiopática/terapia; Fibrose pulmonar idiopática/reabilitação.

## INTRODUÇÃO

As doenças pulmonares intersticiais (DPI) compreendem um grupo heterogêneo de doenças não neoplásicas com vários graus de inflamação e/ou fibrose. Algumas têm causas conhecidas; outras têm um conjunto de fatores de risco e vias patogênicas reconhecidos, mas não uma única etiologia identificável, as chamadas pneumonias intersticiais idiopáticas — entre as quais figura a fibrose pulmonar idiopática (FPI), seu membro mais proeminente e considerada a doença fibrótica prototípica.<sup>(1,2)</sup>

A FPI é uma doença fibrótica crônica progressiva restrita aos pulmões que afeta pacientes adultos, principalmente idosos (> 50 anos de idade, mas geralmente > 65 anos), na proporção de 2-3 homens para 1 mulher, e mais comumente com história de tabagismo ativo ou progresso.<sup>(1,3)</sup>

Dados epidemiológicos são escassos, especialmente em países subdesenvolvidos, mas a incidência e a prevalência da FPI parecem estar aumentando, atingindo taxas anuais de mais de 8 e 28 casos por 100.000 habitantes por ano, respectivamente.<sup>(4)</sup> No Brasil, Baddini-Martinez e Pereira<sup>(5)</sup> estimaram, com base em dados dos EUA, uma incidência anual de 3,5-5,1/100.000 habitantes e uma prevalência de 7,1-9,4/100.000 habitantes. A mortalidade é alta, e a maioria dos pacientes tem uma sobrevida estimada de 3-5 anos sem tratamento, o que é comparável a cânceres com prognóstico ruim.<sup>(1)</sup>

Na última década, avanços importantes em relação à fisiopatologia da FPI, critérios diagnósticos de consenso e o desenvolvimento de terapias-alvo levaram a uma nova era de compreensão e tratamento das DPI.<sup>(6)</sup>

## FISIOPATOLOGIA

Embora não totalmente conhecida, acredita-se que a FPI seja decorrente de lesão epitelial recorrente em pulmões

predispostos ao envelhecimento celular e reparação anômala, resultando em intensa deposição de colágeno por meio de miofibroblastos ativados.<sup>(7)</sup>

Telômeros curtos, determinantes da senescência celular, associados a estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e desregulação proteica, também fazem parte do início e progressão da fibrose, que ocorre por meio de diversos mediadores, como TGF- $\beta$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8.<sup>(8)</sup> Até um terço dos pacientes com FPI, seja familiar ou esporádica, têm genes reconhecidamente associados a fibrose pulmonar (incluindo, mas não apenas, FPI), principalmente aqueles relacionados a mutações no comprimento dos telômeros (como *TERC*, *TERT*, *PARN* e *RTBL1*) e a um polimorfismo de nucleotídeo único (rs35705950) da região promotora do gene *MUC5B*.<sup>(1,2)</sup>

Embora as causas específicas para o desenvolvimento da FPI sejam desconhecidas, alguns fatores de risco têm sido amplamente reconhecidos por sua associação com a doença, especialmente idade, sexo masculino e tabagismo. Outros fatores de risco incluem doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), apneia obstrutiva do sono, poluição do ar, exposições ocupacionais ao longo da vida (não levando a uma pneumoconiose específica), infecções virais crônicas (como hepatite C e vírus Epstein-Barr) e histórico familiar de DPI.<sup>(1)</sup>

## APRESENTAÇÃO CLÍNICA E EVOLUÇÃO NATURAL

A FPI deve ser considerada em pacientes adultos (geralmente > 50 anos de idade) com curso insidioso de dispneia progressiva aos esforços, tosse seca e crepitações do tipo velcro na inspiração, às vezes com baqueteamento digital. Sinais de hipertensão pulmonar, como edema de membros inferiores e estase jugular, podem ser aparentes em estágios mais tardios da doença.

### Endereço para correspondência:

Alexandre Franco Amaral. Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, 5º andar, CEP 05403-900, São Paulo, SP, Brasil.  
Tel.: 55 11 2661-5695. E-mail: alexandre.pneumologia@gmail.com  
Apoio financeiro: Nenhum.

Sintomas constitucionais devem levar à investigação de etiologias alternativas ou comorbidades associadas, como câncer. Além disso, uma história completa de exposições (ambientais e ocupacionais), de medicamentos e de infecções como causas de DPI devem ser descartadas antes que um diagnóstico de FPI possa ser feito com segurança.<sup>(1,2)</sup>

Provas de função pulmonar costumam ser realizadas em todos os pacientes, tanto para fins diagnósticos quanto principalmente para prognóstico e seguimento. Um padrão restritivo com baixa CVF, CPT e DLco é a regra. A CVF é o parâmetro mais bem estudado para predição de mortalidade, e um declínio relativo  $\geq 10\%$ , juntamente com um declínio absoluto  $> 5\%$ , é usado como um marcador para a progressão da doença<sup>(9)</sup> e tem sido empregado como um desfecho substituído em ensaios controlados randomizados.

Prognosticar em FPI pode ser desafiador, pois o curso da doença, embora geralmente progressivo, é habitualmente imprevisível. Classicamente, os pacientes apresentam perda lenta e sustentada da CVF ao longo do tempo, mas alguns podem apresentar um declínio acelerado da capacidade funcional ou mesmo períodos de estabilização.<sup>(2,6)</sup>

A ferramenta prognóstica mais amplamente validada foi desenvolvida em 2012 por Ley et al.,<sup>(10)</sup> o índice GAP (acrônimo para *Gender, Age, and Physiology*), ou seja, gênero, idade e fisiologia (CVF e DL<sub>co</sub>). Testes de campo, como o teste de caminhada de seis minutos (TC6M) e o teste de exercício cardiopulmonar, também podem ser empregados como indicadores de gravidade. A hipoxemia ao esforço ocorre cedo no curso da doença.

Raramente, os pacientes também podem se apresentar com uma exacerbação aguda de FPI (EA-FPI), definida como uma piora recente da dispneia (geralmente nos últimos 30 dias ou menos), com áreas de consolidações ou opacidades em vidro fosco bilaterais superpostas às áreas prévias de fibrose em uma radiografia de tórax ou TCAR, excluindo-se edema pulmonar como causa exclusiva dessas alterações. A EA-FPI pode ser desencadeada por uma etiologia conhecida (como infecção, aspiração ou drogas) ou ser idiopática (sem gatilho). Essa condição está associada a mau prognóstico e é responsável pela maioria das internações relacionadas à FPI.<sup>(11)</sup>

## DIAGNÓSTICO

Reuniões multidisciplinares continuam sendo o padrão-ouro para o diagnóstico de DPI, incluindo FPI. Idealmente, os pacientes devem ser avaliados em um centro especializado em DPI envolvendo pelo menos um grupo de clínicos, radiologistas e patologistas. O diagnóstico precoce preciso permanece abaixo do ideal, retardando o início da terapia e frequentemente submetendo os pacientes a tratamentos incorretos para outras condições (como DPOC ou insuficiência cardíaca congestiva) ou com o uso de drogas comprovadamente prejudiciais (como corticosteroides e imunossupressores).

Um diagnóstico de FPI requer a exclusão definitiva de DPI com causa conhecida, como DPI relacionada a drogas, pneumonite de hipersensibilidade fibrótica (PHf) ou DPI associada a doenças do tecido conjuntivo. Uma vez descartadas outras causas de DPI e/ou na suspeita de FPI com base em suspeição clínica, uma combinação de características clínicas e radiológicas deve ser empregada para determinar a probabilidade de FPI. Eventualmente, se for realizada biópsia pulmonar (geralmente após uma primeira discussão em reunião multidisciplinar), as características histopatológicas são adicionadas à estimativa de probabilidade.

Um padrão morfológico de pneumonia intersticial usual (PIU), seja radiológico ou histopatológico, é necessário para estabelecer um diagnóstico de FPI. Por outro lado, um padrão de PIU tem sido associado a outras condições, como asbestose, PHf e artrite reumatoide. Portanto, a exclusão de diagnósticos alternativos continua fundamental, mesmo com um padrão PIU definitivo na TCAR.<sup>(2)</sup>

A TCAR tornou-se central no diagnóstico da FPI (Tabela 1). O aspecto radiológico de PIU (ou de PIU definitivo) tem forte correlação com a PIU histológica, dispensando a necessidade de procedimentos invasivos (Figura 1). Em outros padrões, como PIU provável ou indeterminada, o LBA ou a biópsia pulmonar podem ser realizados para melhorar a precisão diagnóstica, embora um padrão de PIU provável em um contexto clínico apropriado de alta suspeita de FPI seja aceito pela maioria das sociedades torácicas/respiratórias como diagnóstico de FPI sem necessidade de biópsia (Figura 2), e alguns pacientes podem não ser candidatos a procedimentos invasivos.<sup>(3,6)</sup>

Diferenciar a FPI de outras doenças ganhou importância com as abordagens atuais de tratamento, mas geralmente é mais fácil falar do que fazer, especialmente quando se trata de doenças que podem apresentar comportamento e aparência radiológica semelhantes, como a PHf. Portanto, um diagnóstico provisório com maior ou menor confiança é aceitável em muitos cenários clínicos práticos; entretanto, a busca por diagnósticos alternativos deve ser incansável.<sup>(12,13)</sup>

Quando necessária, a amostragem pulmonar pode ser obtida tanto via biópsia pulmonar aberta (preferencialmente videotoracoscopia) quanto por criobiópsia transbrônquica, que tem se tornado cada vez mais disponível. A escolha do melhor procedimento deve levar em consideração a experiência do centro (tanto para o procedimento quanto para a interpretação patológica), contraindicações individuais e preferências dos pacientes. Alguns biomarcadores para diagnóstico molecular mostraram resultados promissores para um diagnóstico não invasivo de um padrão de PIU; no entanto, eles ainda não foram incorporados à prática clínica nem recomendados como parte do cuidado padrão.<sup>(3,14)</sup>

Em resumo, os critérios diagnósticos incluem a exclusão de diagnóstico alternativo de DPI (extensivamente investigado) e um padrão de PIU na TCAR e/ou biópsia pulmonar ou uma combinação de padrões histológicos e/ou de TCAR.<sup>(3)</sup>

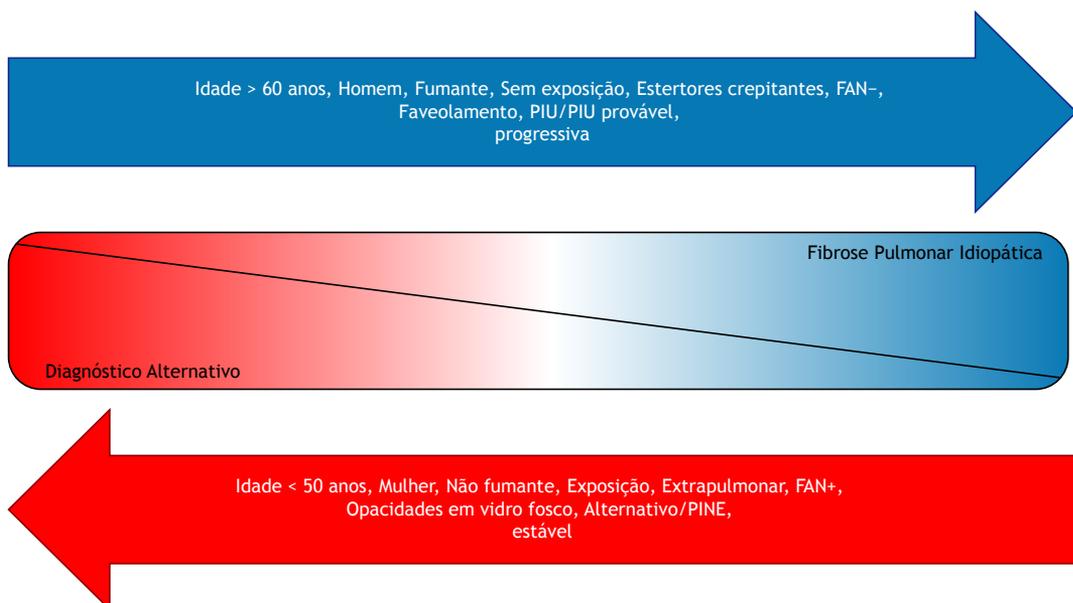
**Tabela 1.** Achados tomográficos na fibrose pulmonar idiopática (em relação ao padrão de pneumonia intersticial usual).

	PIU	PIU Provável	PIU Indeterminada	Diagnóstico Alternativo
Distribuição	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Predominância subpleural inferior</li> <li>• Pode ser assimétrica e heterogênea</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Predominância subpleural inferior</li> <li>• Frequentemente heterogênea</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Difusa (sem predominância subpleural)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peribroncovascular</li> <li>• Perilinfática</li> <li>• Campos superior ou médio</li> <li>• Preservação subpleural</li> </ul>
Características da TCAR	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Faveolamento (com ou sem bronquiectasias de tração)</li> <li>• Espessamento irregular dos septos interlobulares</li> <li>• Sobreposta ao padrão reticular</li> <li>• OVF leve</li> <li>• Pode haver ossificação pulmonar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Padrão reticular com bronquiectasia de tração</li> <li>• Pode haver OVF leve (geralmente próximo a áreas de bronquiectasias)</li> <li>• Ausência de preservação subpleural</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspectos de fibrose pulmonar na TCAR que não sugerem qualquer diagnóstico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Achados pulmonares:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cistos</li> <li>• Atenuação em mosaico</li> <li>• OVF predominante (pode ser encontrada se diagnosticada durante uma EA-FPI)</li> <li>• Micronódulos centrolobulares</li> <li>• Nódulos</li> <li>• Consolidações</li> </ul> </li> <li>• Achados mediastinais:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Placas pleurais</li> <li>• Esôfago dilatado</li> </ul> </li> </ul>

Baseado em Raghu et al.<sup>(3)</sup> PIU: pneumonia intersticial usual; OVF: opacidades em vidro fosco; e EA-FPI: exacerbação aguda de fibrose pulmonar idiopática.



**Figura 1.** Padrões tomográficos em relação a pneumonia intersticial usual (PIU). Em A, padrão PIU, mostrando exuberante faveolamento. Em B, padrão PIU provável, com bronquiectasias de tração e distribuição subpleural inferior típica. Em C, padrão PIU indeterminado, mostrando discretas opacidades reticulares e em vidro fosco.



**Figura 2.** Probabilidade de fibrose pulmonar idiopática com base nas características clínicas e radiológicas. FAN: fator antinuclear; PIU: pneumonia intersticial usual; PINE: pneumonia intersticial inespecífica.

## TRATAMENTO

### Tratamento farmacológico

A jornada de tratamento da FPI tem sido notável em termos do número de falhas em quase 25 anos de ensaios clínicos sem resultados positivos.<sup>(15)</sup> Isso foi motivado por uma hipótese inicial (e, atualmente, abandonada) de que a FPI poderia ser a via final para inflamação patente persistente — principalmente devido a um ensaio clínico que alterou a prática clínica, o famoso estudo PANTHER-IPF, que revelou uma taxa de mortalidade excessiva no grupo de pacientes tratados com uma combinação de prednisona, azatioprina e N-acetilcisteína.<sup>(15)</sup> Anticoagulantes e vasodilatadores da circulação pulmonar também foram extensamente estudados com nenhuma evidência convincente de sua eficácia.<sup>(15)</sup>

A compreensão da FPI como uma doença principalmente fibrótica com inflamação mínima ou inexistente inaugurou a era antifibrótica, com duas drogas atualmente aprovadas: pirfenidona e nintedanibe. Ambas foram aprovadas pelo FDA em 2014, após a publicação concomitante de seus ensaios de fase III, embora a pirfenidona já fosse utilizada na Europa e na Ásia com base em estudos anteriores.<sup>(16,17)</sup> Recentemente, o “mundo das DPI” testemunhou o aumento das indicações de antifibróticos para outras doenças além da FPI, a doença fibrótica prototípica, incluindo seu uso em esclerose sistêmica, DPI não classificável e no fenótipo fibrótico progressivo.

#### Pirfenidona

O mecanismo de ação da pirfenidona ainda não está totalmente esclarecido, mas acredita-se que ela reduza mediadores pró-fibróticos, a proliferação fibroblástica e a diferenciação dos miofibroblastos, principalmente por meio da modulação negativa de TGF- $\beta$ .

A dosagem recomendada é de três cápsulas de 267 mg três vezes ao dia. As reações adversas mais comuns incluem erupção ou fotossensibilidade cutâneas e efeitos gastrointestinais (principalmente náuseas ou vômitos). A função hepática deve ser monitorada após o início do tratamento devido ao risco de toxicidade.<sup>(18)</sup>

#### Nintedanibe

O nintedanibe é um inibidor da tirosina quinase que atua principalmente por meio de três receptores: o receptor de fator de crescimento fibroblástico (FGFR, na sigla em inglês), o receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR) e o receptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR).

A posologia sugerida consiste em 150 mg duas vezes ao dia. As reações adversas mais frequentes incluem efeitos gastrointestinais, principalmente diarreia (cerca de 60% dos pacientes). O uso de loperamida ou a redução da dose geralmente são eficazes no seu manejo. Enzimas hepáticas também devem ser monitoradas devido ao risco aumentado de toxicidade. Também deve ser administrado com cautela em pacientes com

eventos cardiovasculares recentes ou uso concomitante de anticoagulantes devido a seu mecanismo de ação (incluindo um critério de exclusão para essas populações nos principais ensaios clínicos).<sup>(18)</sup>

Os estudos pivotais que culminaram no novo paradigma de tratamento da FPI usaram um desfecho substituído de declínio da CVF em 52 semanas, demonstrando uma atenuação da perda funcional de aproximadamente 50% em um ano. No entanto, dados agregados dos estudos e, mais recentemente, de estudos de coorte de mundo real (principalmente registros mundiais de diferentes regiões do globo) têm consistentemente mostrado redução da mortalidade, aumento da sobrevida livre de progressão e redução das exacerbações agudas, com manutenção de efeitos em longo prazo.<sup>(19,20)</sup>

Nathan et al.<sup>(21)</sup> avaliaram dados agregados de três estudos randomizados sobre pirfenidona (CAPACITY 004, CAPACITY 006, and ASCEND) e encontraram uma redução da mortalidade em 52 semanas.<sup>(20-22)</sup> De forma semelhante, a combinação de estudos de fase II (TOMORROW) e III (INPULSIS I and INPULSIS 2) de nintedanibe também mostraram redução da mortalidade em 52 semanas, quando comparados ao grupo placebo, bem como um atraso no tempo para uma primeira exacerbação aguda e uma redução limítrofe (não significativa) da mortalidade por todas as causas.<sup>(19,23)</sup> Uma análise adicional que incluiu um estudo aberto de extensão (INPULSIS-ON)<sup>(24)</sup> e um estudo exploratório de fase IIIb (combinado para mais de 1.000 pacientes) sugeriu uma sobrevida adicional de 5 anos no grupo de pacientes tratados (mediana de sobrevida de 3 anos no grupo placebo e de 8 anos no grupo tratado).

Fora do cenário de ensaios clínicos, as evidências também apoiam o uso de antifibróticos. Dempsey et al.<sup>(25)</sup> avaliaram um grande banco de dados de mais de 8.000 pacientes nos EUA usando pareamento por escore de propensão e encontraram uma redução global da mortalidade e menos hospitalizações no grupo tratado. Não foram encontradas diferenças entre os dois medicamentos disponíveis, sugerindo uma eficácia semelhante. Um grupo de pesquisadores coreanos realizou uma análise semelhante com acompanhamento mais longo e encontrou uma redução semelhante em mortalidade, hospitalizações respiratórias, exacerbações agudas e taxas anuais de mortalidade em 1, 3 e 5 anos.<sup>(26)</sup>

Vários registros nacionais ou regionais com dados de vida real têm corroborado esses achados. O *Australian IPF Registry*, que incluiu pacientes com várias comorbidades, uma ampla gama de gravidade de doença e idade avançada (ou seja, pacientes geralmente deixados de fora dos ensaios randomizados), encontrou melhor sobrevida nos pacientes tratados com antifibróticos, independentemente da gravidade da doença no início do estudo.<sup>(27)</sup> Da mesma forma, o Registro Finlandês de FPI abrangeu 28 centros e encontrou benefícios na sobrevida em pacientes que receberam pelo menos 6 meses de tratamento, mesmo

considerando as diferenças entre os grupos devido ao acesso ao tratamento (a medicação era reservada para pacientes com CVF entre 50-90% do previsto).<sup>(28)</sup> O Registro Sueco de FPI também encontrou benefícios na sobrevida e maior sobrevida livre de transplante em pacientes com doença mais grave (índice GAP  $\geq 2$ ).<sup>(29)</sup>

A análise de 2 anos de seguimento do Registro Alemão de FPI também encontrou uma redução significativa na mortalidade: de 87% no grupo tratado contra 46% nos pacientes sem tratamento em 1 ano; e de 62% contra 21%, respectivamente, no período de 2 anos. Curiosamente, esses achados permaneceram significativos mesmo após uma análise multivariada que não conseguiu demonstrar qualquer diferença na perda de função pulmonar entre os dois grupos no período, sugerindo que os benefícios do tratamento antifibrótico na redução da mortalidade podem ocorrer independentemente das trajetórias de CVF e DL<sub>co</sub>.<sup>(30)</sup>

Mais recentemente, uma revisão sistemática e meta-análise de 26 estudos,<sup>(31)</sup> compreendendo quase 13.000 pacientes, mostrou uma redução na mortalidade por todas as causas, com um risco relativo de 0,55 (IC95%: 0,45-0,66) favorecendo os antifibróticos. O efeito foi consistente em uma análise de sensibilidade e em diferentes subgrupos, incluindo tipo de estudo (ensaio randomizado ou estudo de coorte), risco de viés, duração do período de acompanhamento e medicamento estudado. O mesmo estudo sugeriu uma redução no risco de EA-FPI da mesma magnitude (*hazard ratio* [HR] = 0,63; IC95%: 0,53-0,76).<sup>(31)</sup>

Dada a raridade da doença e os custos e restrições da realização de ensaios clínicos randomizados nessa população de pacientes, embora os achados de populações agregadas e dados de mundo real estejam amplamente sujeitos a vieses,<sup>(32)</sup> pode-se antecipar que a evidência atual é praticamente definitiva. Portanto, deve ser considerada suficiente para assegurar um provável benefício de sobrevida e uma redução significativa na mortalidade por FPI, enquanto estudos futuros devem avaliar os efeitos de novas drogas, atualmente em desenvolvimento ou aguardando análise baseada em evidências, em combinação com o padrão atual de tratamento (Tabela 2).<sup>(16,17,19-28,30,31,33-41)</sup>

### **Tratamento da DRGE**

As últimas diretrizes de FPI<sup>(3)</sup> retiraram uma recomendação condicional prévia de tratamento universal da DRGE para pacientes com FPI (mesmo sem sintomas) com terapia antiácida. A prevalência de DRGE em pacientes com FPI é alta, mas as evidências para seu tratamento (em relação à doença pulmonar) são conflitantes. Uma meta-análise recente falhou em demonstrar qualquer efeito na mortalidade, número de hospitalizações ou declínio funcional em pacientes tratados com inibidores de bomba de prótons.<sup>(42)</sup> A cirurgia de refluxo também foi proposta; no entanto, embora segura, o desfecho primário não foi alcançado em um estudo randomizado controlado.<sup>(43)</sup> Portanto,

o tratamento da DRGE na população com FPI deve seguir as recomendações das diretrizes de DRGE.<sup>(3)</sup>

### **Situações especiais**

#### **Doença inicial ou avançada**

A eficácia da terapia antifibrótica (TAF) parece ser ubíqua, funcionando tão bem no subgrupo de pacientes com doença inicial quanto naqueles com doença mais avançada.<sup>(35,44,45)</sup> O início precoce da TAF é defendido por seu efeito de atenuar a perda funcional (embora sem revertê-la), mas essa decisão também deve levar em consideração a confiança diagnóstica, o perfil de segurança, a expectativa de vida e as questões de qualidade de vida. No entanto, o curso imprevisível da doença e o risco de EA-FPI demandam uma decisão imediata (sem longos períodos de observação). Por outro lado, pacientes com doença mais avançada (como aqueles com CVF < 50%) ainda são candidatos a TAF, pois o efeito do tratamento é da mesma magnitude, mas a maior mortalidade e o maior risco de efeitos adversos devem nortear as decisões terapêuticas.

#### **Idosos**

A FPI é uma doença de idosos, com raras exceções (principalmente no contexto da FPI familiar). No entanto, pacientes > 75 anos de idade têm um risco aumentado de efeitos adversos e maiores taxas de abandono de tratamento. Portanto, a TAF deve ser usada com mais cautela nessa população.<sup>(46)</sup> No entanto, a fragilidade, como medida de idade funcional, é muito comum em pacientes idosos com FPI<sup>(47)</sup> e parece ter maior impacto nos eventos adversos do que a idade biológica (mesmo adicionando a medida do comprimento dos telômeros à análise).<sup>(48)</sup> Portanto, identificar pacientes com estado crítico de fragilidade pode ser uma opção melhor do que usar apenas a idade ao selecionar estratégias terapêuticas apropriadas.

#### **Troca de TAF**

Embora eventos adversos graves sejam raros e a maioria dos efeitos colaterais seja controlável, alguns pacientes descontinuam a medicação devido à intolerância. Além disso, alguns pacientes podem ter sua medicação trocada devido a ineficácia (geralmente definida como um declínio > 10% na CVF em 1 ano ou uma exacerbação aguda). A troca de TAF parece ser segura, mas as evidências de sua utilidade são escassas. Além disso, a eficácia da TAF não parece desaparecer após um evento de progressão; portanto, a continuidade parece ser uma opção razoável (e preferível à descontinuação isolada).<sup>(49-51)</sup>

#### **Acessibilidade**

A TAF em alguns países, inclusive no Brasil, é restrita e, por vezes, agrava as disparidades sociais no acesso à saúde (por exemplo, devido a seus custos proibitivos ou em situações em que os medicamentos são obtidos apenas por via judicial). Registros europeus mostram que as taxas de disponibilidade de tratamento

**Tabela 2.** Principais estudos avaliando o impacto dos antifibróticos na fibrose pulmonar idiopática quanto à mortalidade e exacerbação aguda da fibrose pulmonar idiopática.

Estudo	Tipo de Estudo	Ano	Antifibrótico	Desfecho	Principais Achados	Redução da Mortalidade	Efeito sobre Exacerbação Aguda
SHIONOGI Phase 2 - Research Group for Diffuse Lung Diseases Azuma et al. <sup>(17)</sup>	Ensaio randomizado de fase II	2005	Pirfenidona	Menor saturação de oxigênio no TC6M	Negativo para o desfecho primário, mas a pirfenidona reduziu significativamente o declínio da capacidade vital em 9 meses e reduziu a incidência de exacerbações agudas quando comparada a placebo.	Não	Sim
SHIONOGI Phase 3 - Pirfenidone Clinical Study Group Taniguchi et al. <sup>(16)</sup>	Ensaio randomizado	2010	Pirfenidona	Declínio da CVF	Pirfenidona reduziu o declínio da função pulmonar e melhorou a sobrevida livre de progressão.	Não	Não
CAPACITY-004 e CAPACITY-006 Noble et al. <sup>(22)</sup>	Ensaio randomizado	2011	Pirfenidona	Declínio da CVF	Pirfenidona reduziu a taxa de declínio da CVF em 72 semanas no CAPACITY-004 (mas não no CAPACITY-006) e reduziu a média de mudança em relação ao <i>baseline</i> no TC6M e melhorou a sobrevida livre de progressão na análise combinada.	Não	N/A
TOMORROW Richeldi et al. <sup>(19)</sup>	Ensaio randomizado de fase II	2011	Nintedanibe	Declínio da CVF	Nintedanibe reduziu o declínio da CVF anual, a incidência de exacerbações agudas e o escore SGRQ (melhor qualidade de vida)	Não	Sim
INPULSIS-1 e INPULSIS-2 Richeldi et al. <sup>(23)</sup>	Ensaio randomizado	2014	Nintedanibe	Declínio da CVF	Nintedanibe reduziu a taxa de declínio da CVF anual em 51% ( $p < 0,001$ )	Não	Sim <sup>a</sup>
ASCEND King Jr. et al. <sup>(20)</sup>	Ensaio randomizado	2014	Pirfenidona	Declínio da CVF	Pirfenidona reduziu o declínio da CVF em relação ao basal e melhorou a sobrevida livre de progressão (definida como morte, diminuição da CVF ou diminuição da DTC6M).	Não	N/A
Washington Group Canestaro et al. <sup>(33)</sup>	Revisão sistemática e Meta-análise	2016	Pirfenidona + Nintedanibe	Morte por todas as causas e morte específica respiratória	Negativo para o desfecho primário, mas pirfenidona e nintedanibe tiveram efeitos que se aproximaram da significância em um modelo de efeitos fixos para mortalidade por todas as causas.	Não	N/A
Ensaio CAPACITY e ASCEND combinados Noble et al. <sup>(34)</sup>	Análise combinada	2016	Pirfenidona	Declínio da CVF ou morte	Pirfenidona reduziu o declínio da função pulmonar e melhorou outras medidas, como sobrevida livre de progressão, DTC6M e dispneia.	Sim	N/A
TOMORROW e INPULSIS combinados Richeldi et al. <sup>(23)</sup>	Análise combinada	2016	Nintedanibe	Declínio da CVF, exacerbação aguda, SGRQ e mortalidade em 52 semanas	Nintedanibe reduziu o declínio da CVF, o tempo até a primeira exacerbação aguda e a mortalidade sob tratamento (mas não por todas as causas)	Não	Sim
RECAP Costabel et al. <sup>(35)</sup>	Estudo de extensão aberto	2016	Pirfenidona	Segurança de longo prazo	Pirfenidona foi considerada segura. Foi observado um efeito sustentado no declínio da CVF e uma sobrevida mediana durante o tratamento de 77,2 meses.	N/A	N/A

Continua...▶

**Tabela 2.** Principais estudos avaliando o impacto dos antifibróticos na fibrose pulmonar idiopática quanto à mortalidade e exacerbação aguda da fibrose pulmonar idiopática. (Continuação...)

Estudo	Tipo de Estudo	Ano	Antifibrótico	Desfecho	Principais Achados	Redução da Mortalidade	Efeito sobre Exacerbação Aguda
Ensaios SHIONOGI, CAPACITY e ASCEND combinados Nathan et al. <sup>(21)</sup>	Análise combinada	2017	Pirfenidona	Mortalidade de longo prazo (120 semanas)	A pirfenidona foi associada a um risco relativo reduzido de morte para pacientes para todos os desfechos de mortalidade (mortalidade por todas as causas, mortalidade por todas as causas emergentes do tratamento, mortalidade relacionada à fibrose pulmonar idiopática e mortalidade relacionada ao tratamento da fibrose pulmonar idiopática).	Sim	N/A
AIPFR Jo et al. <sup>(27)</sup>	Registro de vida real Australiano	2017	Pirfenidona + Nintedanibe	Características basais	Melhora da sobrevida em pacientes em uso de antifibróticos mesmo após análise multivariada ajustada para idade, sexo, tabagismo, IMC e função pulmonar basal.	Sim	N/A
INSTAGE Kolb et al. <sup>(36)</sup>	Ensaio randomizado	2018	Nintedanibe + sildenafil	Alteração no SGRQ	A adição de sildenafil ao nintedanibe não melhorou a dispneia e porcentagens semelhantes de pacientes tiveram pelo menos uma exacerbação aguda ou morreram.	Não	Não
Post-hoc CAPACITY e ASCEND Nathan et al. <sup>(37)</sup>	Análise combinada de dados	2018	Pirfenidona	Efeito continuado da pirfenidona após um evento de progressão da doença	Pacientes recebendo pirfenidona que experimentaram um declínio inicial absoluto ou relativo na porcentagem prevista de CVF tiveram menor probabilidade de apresentar declínio adicional na função pulmonar ou morte nos 6 meses subsequentes em comparação com aqueles que receberam placebo.	Sim	Sim <sup>b</sup>
INPULSIS-ON Crestani et al. <sup>(24)</sup>	Estudo de extensão aberto	2018	Nintedanibe	Segurança e eficácia de longo prazo	Nintedanibe teve um perfil de segurança consistente com o observado nos estudos INPULSIS e o efeito na desaceleração da progressão persistiu além de 4 anos	N/A	N/A
Post-hoc TOMORROW, INPULSIS, INPULSIS-ON e ensaio de fase IIIb Lancaster et al. <sup>(38)</sup>	Análise combinada de dados	2019	Nintedanibe	Segurança e sobrevida	O tratamento com nintedanibe foi considerado seguro. A sobrevida foi estimada em 11,6 anos no grupo tratado (contra 3,7 anos no grupo placebo)	Sim	N/A
EMPIRE Zurkova et al. <sup>(39)</sup>	Registro de vida real da República Tcheca	2019	Pirfenidona	Sobrevida global e declínio da CVF	Pirfenidona aumentou a sobrevida geral em 5 anos vs. não-antifibróticos (55,9% vs. 31,5% vivos, respectivamente; p = 0,002)	Sim	Não

Continua...▶

**Tabela 2.** Principais estudos avaliando o impacto dos antifibróticos na fibrose pulmonar idiopática quanto à mortalidade e exacerbação aguda da fibrose pulmonar idiopática. (Continuação...)

Estudo	Tipo de Estudo	Ano	Antifibrótico	Desfecho	Principais Achados	Redução da Mortalidade	Efeito sobre Exacerbação Aguda
FinnishIPF Kaunister et al. <sup>(28)</sup>	Registro de vida real da Finlândia	2019	Pirfenidona + Nintedanibe	Demografia e sobrevivência	Pacientes que receberam $\geq 6$ meses de tratamento tiveram melhor sobrevida em comparação com aqueles que não receberam tratamento na análise não ajustada.	Sim	N/A
Insurance Database Dempsey et al. <sup>(25)</sup>	Estudo de coorte retrospectivo	2019	Pirfenidona + Nintedanibe	Mortalidade e hospitalizações	Menor risco de mortalidade por todas as causas e hospitalização em comparação com nenhum tratamento.	Sim	Sim <sup>b</sup>
IPF-PRO Snyder et al. <sup>(40)</sup>	Registro de vida real	2019	Pirfenidona + Nintedanibe	Preditores de morte ou transplante pulmonar	Os autores não foram capazes de avaliar associações entre o uso de terapia antifibrótica a partir da inclusão no estudo e morte ou transplante de pulmão.	N/A	N/A
INSIGHTS-IPF Registry Behr et al. <sup>(30)</sup>	Registro de vida real da Alemanha	2020	Pirfenidona + Nintedanibe	Sobrevida e declínio da CVF	A sobrevida foi significativamente maior em pacientes com FPI em terapia antifibrótica, mas o curso dos parâmetros da função pulmonar foi semelhante em pacientes em terapia antifibrótica ou não.	Sim	N/A
Korean Cohort Kang et al. <sup>(26)</sup>	Estudo de coorte retrospectivo	2020	Pirfenidona + Nintedanibe	Mortalidade, hospitalização e exacerbação aguda	O tratamento antifibrótico reduziu significativamente os riscos de mortalidade [hazard ratio (HR) = 0,59], hospitalização por todas as causas (HR = 0,71), hospitalização relacionada à doença respiratória (HR = 0,67), exacerbação aguda (HR = 0,69) e mortalidade após exacerbação (HR = 0,60).	Sim	Sim
Petnak et al. <sup>(31)</sup>	Revisão sistemática e Meta-análise	2021	Pirfenidona + Nintedanibe	Mortalidade, e exacerbação aguda	O tratamento antifibrótico parece reduzir o risco de mortalidade por todas as causas e de exacerbações agudas	Sim	Sim
REFIPI Caro et al. <sup>(41)</sup>	Registro de vida real	2022	Pirfenidona + Nintedanibe	Variáveis demográficas, clínicas, sorológicas, funcionais, tomográficas, histológicas e de tratamento	A maioria dos pacientes do REFIPI recebeu antifibróticos, que foram bem tolerados e associados a uma taxa de eventos adversos menor do que a relatada em ensaios clínicos.	N/A	N/A

FPI: fibrose pulmonar idiopática; EA-FPI: exacerbação aguda da FPI; TCGM: teste de caminhada de seis minutos; SGRQ: *Saint-George's Respiratory Questionnaire*; e DTC6M: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos. <sup>a</sup>Apenas o INPULSIS-1 apresentou redução na incidência de EA-FPI. <sup>b</sup>Internação por causas respiratórias foi analisada como um desfecho substituto para EA-FPI.

variam de 26% a 78% para pacientes em diferentes locais.<sup>(28,52)</sup> O registro latino-americano de IPF (REFIPI) mostrou que 72% dos participantes faziam uso de algum medicamento antifibrótico; no entanto, a sub-representação dos países/regiões mais populosos e um viés de seleção provavelmente superestimaram o acesso.<sup>(41)</sup> Muitas agências reguladoras internacionais, incluindo as do Canadá (CADTH), Austrália (PBS), Portugal (Infarmed) e Reino Unido (NICE), incorporaram o acesso aos antifibróticos em seu padrão de tratamento.

### Comorbidades

As incidências de comorbidades superam o que seria esperado para pacientes com FPI, mesmo depois de levar em consideração fatores de risco compartilhados (como tabagismo e idade), e têm um impacto negativo no prognóstico.<sup>(53)</sup> Além da DRGE (abordada acima), algumas comorbidades merecem atenção especial (Figura 3).

### Câncer de pulmão

O risco de câncer de pulmão é aumentado em pacientes com FPI, e esta é uma das principais causas de mortalidade nessa população.<sup>(28)</sup> A histologia mais frequente é carcinoma de células escamosas, e a maioria dos cânceres são encontrados nos lobos inferiores (ao contrário de adenocarcinomas e predominância nos lobos superiores na população em geral). A concomitância do diagnóstico está associada a mau prognóstico (pior do que a soma de cada condição isolada), mesmo com nódulos potencialmente ressecáveis (ou seja, doença inicial), e o tratamento pode ser muito desafiador, uma vez que todas as modalidades de tratamento (quimioterapia, radioterapia ou cirurgia) estão associadas a maiores riscos, especialmente de EA-FPI.<sup>(6,54)</sup> Alguns especialistas recomendam a triagem anual de pacientes com TCAR, mesmo que clinicamente estáveis, devido ao risco aumentado de câncer de pulmão; no entanto, a frequência da triagem, as preocupações com a

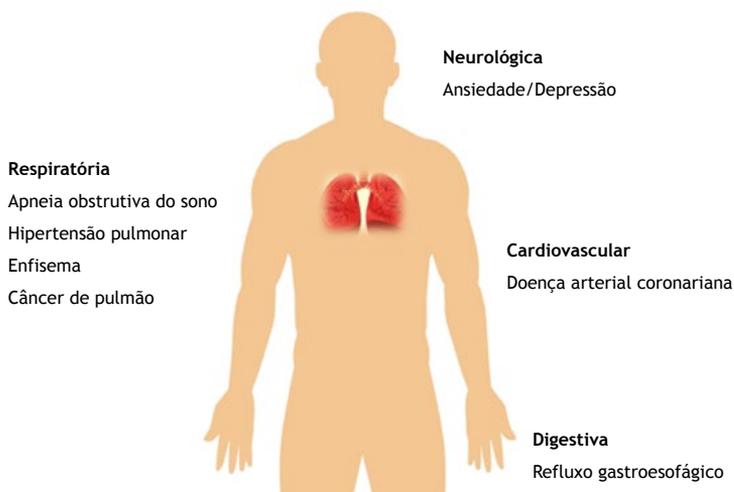
exposição desnecessária à radiação e os benefícios dessa estratégia permanecem desconhecidos.

### Hipertensão pulmonar

A hipertensão pulmonar (HP) é uma complicação comum da FPI e há muito tempo está associada ao aumento do risco de mortalidade.<sup>(6,55)</sup> Vários vasodilatadores de circulação pulmonar foram estudados para o tratamento da FPI (mesmo sem HP concomitante); no entanto, embora esses medicamentos pareçam seguros, não foi demonstrado benefício no curso da doença. Terapias inalatórias (especificamente treprostinil) mostraram resultados promissores, com aumento da distância percorrida no TC6M, maior tempo para deterioração clínica e redução dos níveis de peptídeo natriurético cerebral quando comparadas com placebo em um ensaio clínico.<sup>(56)</sup> No entanto, o curto período de acompanhamento e a altas taxas de descontinuação evidenciam a necessidade de confirmação desses resultados promissores em estudos futuros.

### Doença cardiovascular

As DPI em geral, e a FPI em particular, aumentam o risco de doenças cardiovasculares, principalmente infarto agudo do miocárdio (IAM) e doença arterial coronariana (DAC) crônica. Um estudo de coorte com mais de 68.000 pacientes sugeriu que a FPI é um fator de risco independente para DAC (mesmo depois de levar em consideração outros fatores de risco, como idade e tabagismo), especialmente na população de pacientes entre 60 e 79 anos de idade.<sup>(57)</sup> Embora a DAC crônica seja mais comum em homens, mulheres apresentam maior risco de IAM. Um desafio particular é o diagnóstico diferencial de piora da dispneia em pacientes com FPI (uma vez que a DAC pode levar à dispneia ou fadiga como um equivalente anginoso) e a hipóxia induzida por exercício, que pode levar ao aumento de eventos isquêmicos; portanto, é necessário um alto índice de suspeição por parte dos médicos para diagnosticar DAC e IAM nessa população.<sup>(57)</sup>



**Figura 3.** Principais comorbidades na fibrose pulmonar idiopática.

### Distúrbios do sono

A apneia obstrutiva do sono é extremamente comum em pacientes com FPI, com uma prevalência variando de 50% a 90%. Alguns autores sugeriram uma fisiopatologia comum das duas entidades, com pressões de distensão elevadas, hipóxia intermitente e associação com DRGE (e microaspirações) como possíveis etiologias para FPI por lesão recorrente. A maioria dos pacientes não costuma apresentar os sintomas típicos (como sonolência diurna excessiva, ronco e apneia presenciada). Da mesma forma, são encontrados IMC mais baixos e índices de dessaturação mais altos, às vezes até na ausência de eventos obstrutivos. O tratamento com pressão positiva (CPAP) parece desafiador, com menor adesão e incerteza quanto à sua eficácia.<sup>(58)</sup>

### Distúrbios de humor

Pacientes com FPI têm um risco aumentado de ansiedade e depressão. Os sintomas de ambos os distúrbios podem estar presentes em até dois terços dos pacientes, mesmo sem serem preenchidos os critérios para uma doença mental específica. Esses sintomas se correlacionam com sintomas respiratórios (isto é, tosse e dispneia) e com a gravidade da doença, índice GAP e distância percorrida no TC6M.<sup>(59)</sup>

### Enfisema

A FPI e a DPOC compartilham muitos fatores de risco, especialmente idade e tabagismo; portanto, achados de enfisema na TCAR são comuns (em até 30% dos pacientes com FPI). No entanto, o impacto clínico desse achado resume-se à extensão de ambas as doenças — a predominância em campos superiores de enfisema e em campos inferiores de fibrose constitui uma entidade separada, frequentemente referida como “combinação de fibrose pulmonar e enfisema” ou CFPE. O registro norte-americano de FPI estimou a prevalência de CFPE em pacientes com FPI em aproximadamente 13%. A CFPE apresenta algumas características distintas importantes, como a pseudonormalização da função pulmonar (com relativa preservação de fluxos e volumes e acentuada perda da  $DL_{co}$ ), o que dificulta o uso da CVF no seguimento dessa população. Além disso, a HP parece ser mais prevalente nesse subgrupo e tem sido associada a pior prognóstico, embora provavelmente possa ser explicada pela soma da extensão dos dois componentes principais (enfisema e fibrose).<sup>(6,60)</sup>

### Exacerbação aguda

A EA-FPI, conforme definida anteriormente, é um evento razoavelmente frequente e potencialmente fatal em pacientes com FPI, sendo responsável por um grande número de mortes relacionadas à doença. O prognóstico é ruim, com taxas de mortalidade de até 50%. A gravidade da doença de base afeta negativamente o risco de EA-FPI.

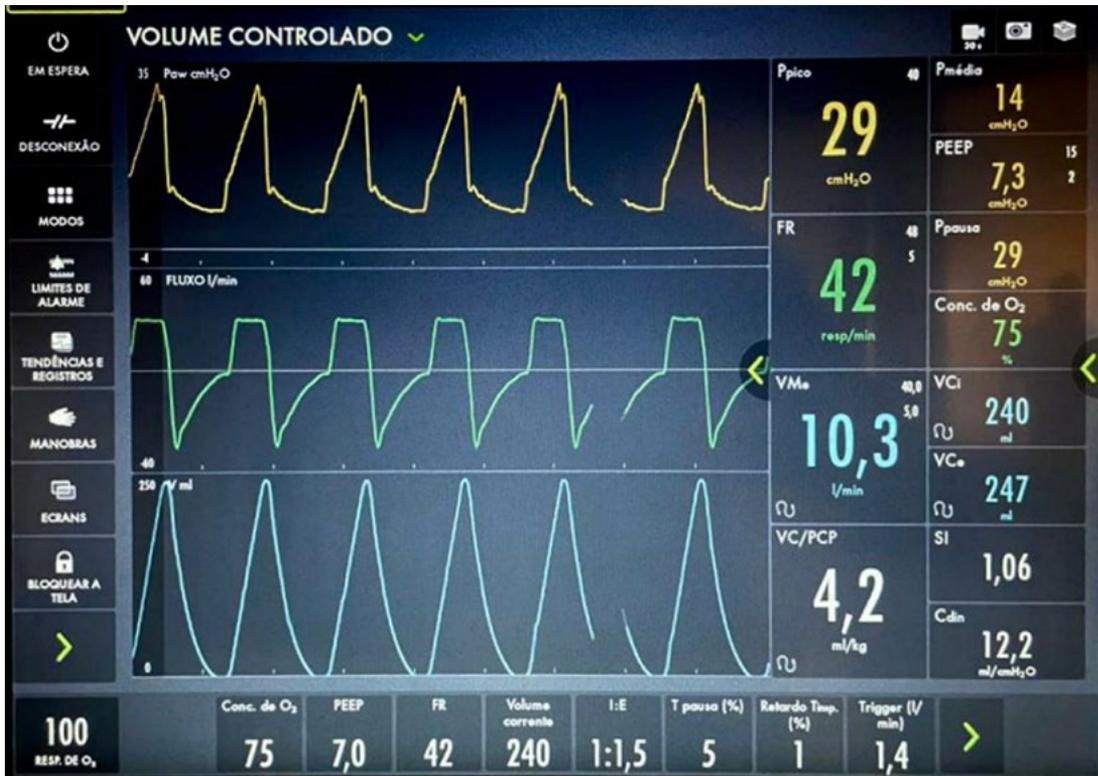
Nenhum tratamento se mostrou eficaz, e os corticosteroides continuam sendo o tratamento de escolha; no entanto, as evidências para essa sugestão

se baseiam principalmente em dados retrospectivos e na opinião de especialistas. Várias terapias imunomoduladoras também já foram empregadas, com resultados conflitantes e contando muito com experiências de centros únicos.<sup>(11)</sup> A prevenção de EA-FPI com antifibróticos continua sendo o único tratamento mais bem baseado em evidências, embora muitos pacientes ainda possam apresentar um evento de EA-FPI enquanto em TAF (embora com o prolongamento do tempo para o primeiro evento e diminuição de sua frequência).

A insuficiência respiratória aguda ou crônica agudizada nesses pacientes pode ser incrivelmente desafiadora. A ventilação mecânica (VM) nessa população compartilha muitas características com a SDRA, com maior heterogeneidade pulmonar, porém sem recrutabilidade alveolar, tornando as estratégias de ventilação protetora quase impossíveis em alguns casos (Figura 4). O emprego de valores de PEEP mais elevados tem sido associado a aumento de mortalidade, provavelmente devido ao aumento da hiperinsuflação de porções pulmonares saudáveis (com melhor complacência), embora nenhuma causalidade tenha sido estabelecida. Devido às altas taxas de mortalidade, alguns autores consideram a FPI uma contraindicação à VM, exceto no contexto de ponte para transplante pulmonar, mas ela pode ser empregada em outras situações, como cirurgias eletivas (por exemplo, no tratamento cirúrgico do câncer de pulmão), quando a apresentação inicial da doença do paciente é uma EA-FPI, e até mesmo em algumas condições especiais (como COVID-19 em um paciente com doença inicial ou moderada, que se acredita ser reversível em um período de tempo determinado). A ventilação não invasiva parece ser uma alternativa, porém com maior risco de barotrauma. O uso de cânula nasal de alto fluxo é uma opção factível, com diminuição do trabalho respiratório e entrega de altas  $F_{IO_2}$  com melhor tolerabilidade; no entanto, também faltam evidências para seu uso (em relação aos desfechos clínicos).<sup>(61)</sup>

### Transplante pulmonar

Todo paciente com FPI deve ser considerado para encaminhamento a um centro de transplante pulmonar no momento do diagnóstico devido a seu mau prognóstico, a menos que contraindicações sejam prontamente identificadas, embora a inclusão em listas de espera deva levar em consideração o curso da doença (incluindo hospitalizações) e a presença de comorbidades como HP. A DPI ultrapassou a DPOC como principal indicação para transplante pulmonar nos EUA desde que um sistema de alocação por pontuação foi adotado. A seleção adequada de candidatos é crucial, incluindo o impacto de comorbidades, a adesão ao tratamento, aspectos sociais e emocionais e o perfil de risco geral para alcançar melhores desfechos, especialmente em cenários de escassez de doadores. A sobrevida mediana é de aproximadamente 5 anos, e muitas complicações podem surgir após o procedimento, principalmente infecção e disfunção pulmonar crônica do



**Figura 4.** Parâmetros da ventilação mecânica em paciente com exacerbação aguda de fibrose pulmonar idiopática. A ventilação mecânica neste cenário pode ser muito desafiadora: observe as altas concentrações de oxigênio ( $FiO_2 = 75\%$ ) e a baixa complacência pulmonar estática (estimada em 11 mL/cmH<sub>2</sub>O), com altas pressões de distensão (22 cmH<sub>2</sub>O), mesmo com alta frequência respiratória (42 ciclos/min) para prevenir acidose respiratória grave.

enxerto; no entanto, foi demonstrado que o transplante pulmonar aumenta a sobrevida e melhora os sintomas em pacientes com FPI avançada.<sup>(3)</sup>

### Reabilitação

Um programa de reabilitação pulmonar (PRP) parece ser seguro e está associado a melhora dos sintomas, capacidade de exercício e qualidade de vida em geral. Ainda faltam dados sobre efeitos de longo prazo e mortalidade, mas pode ser considerado para qualquer paciente sintomático com FPI. Os PRP também são frequentemente empregados no contexto perioperatório de transplante pulmonar para melhorar os desfechos.<sup>(62)</sup>

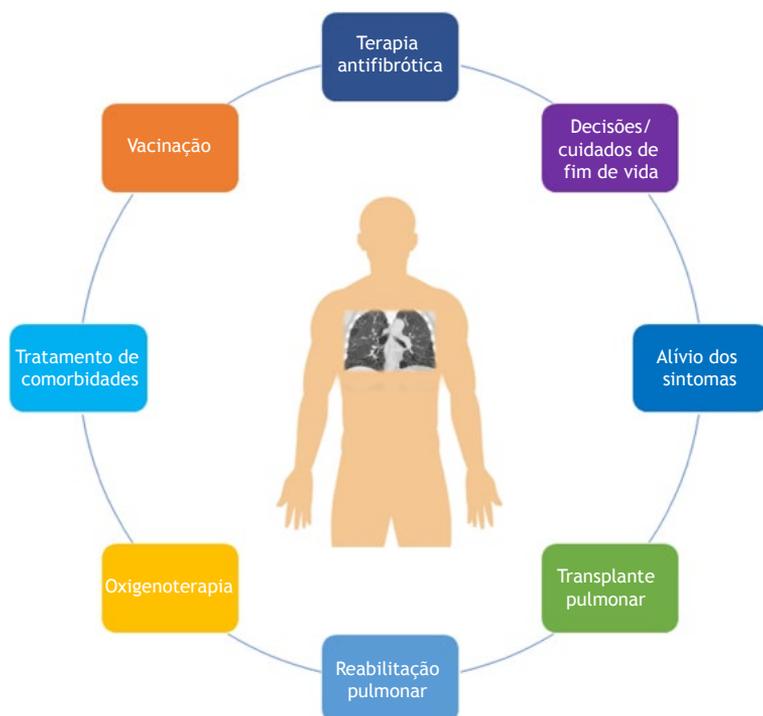
### Manejo dos sintomas e doença avançada

Drogas que modificam o curso da doença, como a TAF, mudaram os paradigmas de tratamento da FPI, mas não são ideais, pois o curso da doença ainda é inexorável, além de ter pouco ou nenhum impacto na qualidade de vida; portanto, cuidar de pacientes com FPI deve incluir medidas gerais, como educação sobre o curso da doença, estratégias de cessação do tabagismo (quando aplicável) e imunização, juntamente com cuidados paliativos (Figura 5). Os cuidados paliativos são definidos como tratamentos baseados em sintomas que visam a melhorar a qualidade de vida e aliviar sofrimento quando indicados. Muitas vezes, são aplicados apenas como cuidados de fim de vida, mas seu uso em estágios

iniciais de doenças tem sido associado a aumento da sobrevida e melhor qualidade de vida em pacientes com câncer de pulmão e dispneia refratária de diferentes causas.<sup>(63)</sup> O planejamento de diretrizes avançadas de cuidado é fundamental, de preferência quando os pacientes ainda são capazes de tomar decisões ativas sobre suas estratégias de tratamento.<sup>(64)</sup>

As indicações para oxigenoterapia ambulatorial geralmente seguem àquelas para pacientes com DPOC ( $SpO_2$  abaixo de 88% em ar ambiente ou entre 88% e 90% quando associada a policitemia e/ou HP), embora as evidências sejam limitadas para pacientes com FPI. A hipóxia induzida por esforço começa mais cedo no curso da doença, e o uso de oxigênio pode aliviar os sintomas, aumentar a distância caminhada e até melhorar a qualidade de vida em curto prazo; no entanto, os custos dos cuidados de saúde e o fardo dos sistemas de fornecimento de oxigênio devem ser pesados contra seus potenciais benefícios.<sup>(65)</sup>

A dispneia é geralmente o sintoma mais debilitante e pode ser efetivamente tratada com opioides (por exemplo, morfina), juntamente com oxigenoterapia e PRP quando indicado. Outras estratégias não farmacológicas como técnicas respiratórias, o uso de ventiladores de mão, estratégias de controle de frequência respiratória e acesso a um serviço de apoio para dispneia têm sido empregadas com grande sucesso no tratamento de pacientes refratários.<sup>(66)</sup> A



**Figura 5.** Manejo de pacientes com fibrose pulmonar idiopática.

tosse é outro sintoma importante e às vezes é muito intensa, e os opioides também são opções de primeira linha, embora a codeína seja geralmente preferida à morfina. Outras estratégias incluem o tratamento de comorbidades (como DRGE e rinite) e várias opções com evidência de menor qualidade (como gabapentina, corticosteroides e até pirfenidona).

### Perspectivas

A FPI continua sendo a DPI fibrótica prototípica e, embora a TAF tenha sido expandida para outras DPI, sua longa história de ensaios clínicos, a validação da CVF como desfecho substituto, sua apresentação como uma doença quase exclusivamente fibrótica e sua baixa sobrevida (o que a torna adequada para estudos de menor prazo) a tornam uma candidata ideal para experimentar novos tratamentos. Além disso, os tratamentos atuais, embora eficazes, estão longe de serem perfeitos, uma vez que seu efeito na melhora do declínio da função pulmonar pode ser considerado mero paliativo, mesmo que a sobrevida prolongada seja de fato alcançada.

Três drogas recentes mostraram resultados promissores em ensaios de fase II: pamrevlumabe, um anticorpo monoclonal contra o fator de crescimento do tecido conjuntivo, que reduziu o declínio da CVF em 48 semanas<sup>(67)</sup>; a proteína recombinante humana pentaxina-2, que mostrou um efeito sustentado na

atenuação do declínio funcional e da distância percorrida em 24 semanas,<sup>(68)</sup> embora um estudo aberto de fase III avaliando sua segurança e eficácia tenha sido encerrado precocemente devido a uma análise provisória indicando futilidade<sup>(69)</sup>; e um inibidor da fosfodiesterase 4B que impediu o declínio da função pulmonar em 12 semanas.<sup>(70)</sup> Atualmente, pelo menos 15 ensaios clínicos randomizados estão em andamento para avaliar o tratamento de pacientes com FPI crônica ou EA-FPI.

O futuro do tratamento da FPI abre-se, assim, com novas perspectivas de integração do diagnóstico precoce e menos invasivo (com um papel essencial dos biomarcadores, que estão na vanguarda de muitas pesquisas) e terapias destinadas a restringir a progressão da doença, muito provavelmente baseadas na medicina personalizada ou de precisão (através da modificação genética como alvo, por exemplo).<sup>(71)</sup>

### CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

AFA: concepção, pesquisa bibliográfica, redação e revisão do manuscrito. PFBC: pesquisa bibliográfica e redação do manuscrito. RAK: concepção e revisão do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito.

### CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

### REFERÊNCIAS

1. Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med.* 2018;378(19):1811-1823. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1705751>
2. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice

- Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(5):e44-e68. <https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1255ST>
3. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Antoniou KM, Bissell BD, 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>
  4. Kaul B, Lee JS, Zhang N, Vittinghoff E, Sarmiento K, Collard HR, et al. Epidemiology of Idiopathic Pulmonary Fibrosis among U.S. Veterans, 2010-2019. *Ann Am Thorac Soc.* 2022;19(2):196-203. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202103-295OC>
  5. Baddini-Martinez J, Pereira CA. How many patients with idiopathic pulmonary fibrosis are there in Brazil? [published correction appears in *J Bras Pneumol.* 2016 Jan-Feb;42(1):78]. *J Bras Pneumol.* 2015;41(6):560-561. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562015000000165>
  6. Podolanczuk AJ, Thomson CC, Remy-Jardin M, Richeldi L, Martinez FJ, Kolb M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: state of the art for 2023. *Eur Respir J.* 2023;61(4):2200957. <https://doi.org/10.1183/13993003.00957-2022>
  7. Selman M, Pardo A. When things go wrong: exploring possible mechanisms driving the progressive fibrosis phenotype in interstitial lung diseases. *Eur Respir J.* 2021;58(3):2004507. <https://doi.org/10.1183/13993003.04507-2020>
  8. Phan THG, Paliogiannis P, Nasrallah GK, Giordo R, Eid AH, Fois AG, et al. Emerging cellular and molecular determinants of idiopathic pulmonary fibrosis. *Cell Mol Life Sci.* 2021;78(5):2031-2057. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03693-7>
  9. 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>
  10. Ley B, Collard HR, King TE Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(4):431-440. <https://doi.org/10.1164/rccm.201006-0894CI>
  11. 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>
  12. Takei R, Yamano Y, Kataoka K, Yokoyama T, Matsuda T, Kimura T, et al. New Guideline Diagnosis of Fibrotic Hypersensitivity Pneumonitis in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;204(5):603-605. <https://doi.org/10.1164/rccm.202102-0407LE>
  13. O'Callaghan M, Bonella F, McCarthy C. O'Callaghan M, Bonella F, McCarthy C. Unclassifiable, or simply unclassified interstitial lung disease?. *Curr Opin Pulm Med.* 2021;27(5):405-413. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000801>
  14. Richeldi L, Scholand MB, Lynch DA, Colby TV, Myers JL, Groshong SD, et al. Utility of a Molecular Classifier as a Complement to High-Resolution Computed Tomography to Identify Usual Interstitial Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(2):211-220. <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0877OC>
  15. Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from clinical trials over the past 25 years. *Eur Respir J.* 2017;50(4):1701209. <https://doi.org/10.1183/13993003.01209-2017>
  16. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2010;35(4):821-829. <https://doi.org/10.1183/09031936.00005209>
  17. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(9):1040-1047. <https://doi.org/10.1164/rccm.200404-571OC>
  18. Collins BF, Luppi F. Diagnosis and Management of Fibrotic Interstitial Lung Diseases. *Clin Chest Med.* 2021;42(2):321-335. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2021.03.008>
  19. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis [published correction appears in *N Engl J Med.* 2015 Aug 20;373(8):782]. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2071-2082. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402584>
  20. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [published correction appears in *N Engl J Med.* 2014 Sep 18;371(12):1172]. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2083-2092. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402582>
  21. Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glaspole I, Glassberg MK, et al. Effect of pirfenidone on mortality: pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis [published correction appears in *Lancet Respir Med.* 2017 Jan;5(1):e7]. *Lancet Respir Med.* 2017;5(1):33-41. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30326-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30326-5)
  22. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet.* 2011;377(9779):1760-1769. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60405-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60405-4)
  23. Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, Selman M, Kimura T, Bailes Z, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS(®) trials. *Respir Med.* 2016;113:74-79. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.02.001>
  24. Crestani B, Huggins JT, Kaye M, Costabel U, Glaspole I, Ogura T, et al. Long-term safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results from the open-label extension study, INPULSIS-ON. *Lancet Respir Med.* 2019;7(1):60-68. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30339-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30339-4)
  25. Dempsey TM, Sangaralingham LR, Yao X, Sanghavi D, Shah ND, Limper AH. Clinical Effectiveness of Antifibrotic Medications for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(2):168-174. <https://doi.org/10.1164/rccm.201902-0456OC>
  26. Kang J, Han M, Song JW. Antifibrotic treatment improves clinical outcomes in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a propensity score matching analysis. *Sci Rep.* 2020;10(1):15620. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72607-1>
  27. Jo HE, Glaspole I, Grainge C, Goh N, Hopkins PM, Moodley Y, et al. Baseline characteristics of idiopathic pulmonary fibrosis: analysis from the Australian Idiopathic Pulmonary Fibrosis Registry [published correction appears in *Eur Respir J.* 2017 Mar 29;49(3):]. *Eur Respir J.* 2017;49(2):1601592. <https://doi.org/10.1183/13993003.01592-2016>
  28. Kaunisto J, Salomaa ER, Hodgson U, Kaarteenaho R, Kankaanranta H, Koli K, et al. Demographics and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in the Finnish IPF registry. *ERJ Open Res.* 2019;5(3):00170-2018. <https://doi.org/10.1183/23120541.00170-2018>
  29. Gao J, Kalafatis D, Carlson L, Pesonen IHA, Li CX, Wheelock Å, et al. Baseline characteristics and survival of patients of idiopathic pulmonary fibrosis: a longitudinal analysis of the Swedish IPF Registry. *Respir Res.* 2021;22(1):40. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01634-x>
  30. Behr J, Prasse A, Wirtz H, Koschel D, Pittrow D, Held M, et al. Survival and course of lung function in the presence or absence of antifibrotic treatment in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: long-term results of the INSIGHTS-IPF registry. *Eur Respir J.* 2020;56(2):1902279. <https://doi.org/10.1183/13993003.02279-2019>
  31. Petnak T, Tertjibanjong P, Thongprayoon C, Moua T. Impact of Antifibrotic Therapy on Mortality and Acute Exacerbation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest.* 2021;160(5):1751-1763. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.06.049>
  32. Suissa S, Suissa K. Antifibrotics and Reduced Mortality in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Immortal Time Bias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023;207(1):105-109. <https://doi.org/10.1164/rccm.202207-1301LE>
  33. Canestaro WJ, Forrester SH, Raghu G, Ho L, Devine BE. Drug Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Chest.* 2016;149(3):756-766. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.013>
  34. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, du Bois RM, Fagan EA, et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Respir J.* 2016;47(1):243-253. <https://doi.org/10.1183/13993003.00026-2015>
  35. Costabel U, Albera C, Lancaster LH, Lin CY, Hormel P, Hulter HN, et al. An Open-Label Study of the Long-Term Safety of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (RECAP). *Respiration.* 2017;94(5):408-415. <https://doi.org/10.1159/000479976>
  36. Kolb M, Raghu G, Wells AU, Behr J, Richeldi L, Schinzel B, et al. Nintedanib plus Sildenafil in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med.* 2018;379(18):1722-1731. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811737>
  37. Nathan SD, Costabel U, Glaspole I, Glassberg MK, Lancaster LH, Lederer DJ, et al. Efficacy of Pirfenidone in the Context of Multiple Disease Progression Events in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest.* 2019;155(4):712-719. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.11.008>
  38. Lancaster L, Crestani B, Hernandez P, Inoue Y, Wachtlin D, Loaiza L, et al. Safety and survival data in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with nintedanib: pooled data from six clinical trials.

- BMJ Open Respir Res. 2019;6(1):e000397. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2018-000397>
39. Zúrkova M, Kriegova E, Kolek V, Lostakova V, Sterclova M, Bartos V, et al. Effect of pirfenidone on lung function decline and survival: 5-yr experience from a real-life IPF cohort from the Czech EMPIRE registry. *Respir Res.* 2019;20(1):16. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-0977-2>
  40. Snyder L, Neely ML, Hellkamp AS, O'Brien E, De Andrade J, Conoscenti CS, et al. Predictors of death or lung transplant after a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: insights from the IPF-PRO Registry. *Respir Res.* 2019;20(1):105. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1043-9>
  41. Caro F, Buendía-Roldán I, Noriega-Aguirre L, Alberti ML, Amaral A, Arbo G, et al. Latin American Registry of Idiopathic Pulmonary Fibrosis (REFIP): Clinical Characteristics, Evolution and Treatment. *Arch Bronconeumol.* 2022;58(12):794-801. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2022.04.007>
  42. Khor YH, Bissell B, Ghazipura M, Herman D, Hon SM, Hossain T, et al. Antacid Medication and Antireflux Surgery in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2022;19(5):833-844. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202102-172OC>
  43. Raghu G, Pellegrini CA, Yow E, Flaherty KR, Meyer K, Noth I, et al. Laparoscopic anti-reflux surgery for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (WRAP-IPF): a multicentre, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2018;6(9):707-714. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30301-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30301-1)
  44. Kolb M, Richeldi L, Behr J, Maher TM, Tang W, Stowasser S, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume. *Thorax.* 2017;72(4):340-346. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208710>
  45. Wuyts WA, Kolb M, Stowasser S, Stansen W, Huggins JT, Raghu G. First Data on Efficacy and Safety of Nintedanib in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Forced Vital Capacity of  $\leq 50\%$  of Predicted Value. *Lung.* 2016;194(5):739-743. <https://doi.org/10.1007/s00408-016-9912-1>
  46. Komatsu M, Yamamoto H, Ichiyama T, Kawakami S, Uehara T, Yoshikawa Y, et al. Tolerability of nintedanib in the elderly with idiopathic pulmonary fibrosis: A single-center retrospective study. *PLoS One.* 2022;17(2):e0262795. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262795>
  47. Sheth JS, Xia M, Murray S, Martinez CH, Meldrum CA, Belloli EA, et al. Frailty and geriatric conditions in older patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2019;148:6-12. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.01.008>
  48. Guler SA, Kwan JM, Leung JM, Khalil N, Wilcox PG, Ryerson CJ. Functional ageing in fibrotic interstitial lung disease: the impact of frailty on adverse health outcomes [published correction appears in *Eur Respir J.* 2020 Mar 26;55(3)]. *Eur Respir J.* 2020;55(1):1900647. <https://doi.org/10.1183/13993003.00647-2019>
  49. Cilli A, Uzer F, Sevinç C, Coşkun F, Ursavaş A, Öner Ş, et al. Tolerability and efficacy of second-line antifibrotics in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulm Pharmacol Ther.* 2021;71:102099. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2021.102099>
  50. Suzuki Y, Mori K, Aono Y, Kono M, Hasegawa H, Yokomura K, et al. Switching antifibrotics in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a multi-center retrospective cohort study. *BMC Pulm Med.* 2021;21(1):221. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01587-3>
  51. Adams CJ, Shapera S, Ryerson CJ, Assayag D, Johansson KA, Fell CD, et al. Effect of continued antifibrotic therapy after forced vital capacity decline in patients with idiopathic pulmonary fibrosis; a real world multicenter cohort study. *Respir Med.* 2022;191:106722. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106722>
  52. Kolonics-Farkas AM, Šterclová M, Mogulkoc N, Lewandowska K, Müller V, Hájková M, et al. Differences in Baseline Characteristics and Access to Treatment of Newly Diagnosed Patients With IPF in the EMPIRE Countries. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:729203. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.729203>
  53. Tran T, Šterclová M, Mogulkoc N, Lewandowska K, Müller V, Hájková M, et al. The European MultiPartner IPF registry (EMPIRE): validating long-term prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2020;21(1):11. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1271-z>
  54. Kim HC, Lee S, Song JW. Impact of idiopathic pulmonary fibrosis on clinical outcomes of lung cancer patients. *Sci Rep.* 2021;11(1):8312. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87747-1>
  55. Lacedonia D, Correale M, Tricarico L, Scioscia G, Stornelli SR, Simone F, et al. Survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension under therapy with nintedanib or pirfenidone. *Intern Emerg Med.* 2022;17(3):815-822. <https://doi.org/10.1007/s11739-021-02883-w>
  56. Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, Ravichandran A, Engel P, Bajwa A, et al. Inhaled Treprostinil in Pulmonary Hypertension Due to Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med.* 2021;384(4):325-334. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2008470>
  57. Clarson LE, Bajpai R, Whittle R, Belcher J, Abdul Sultan A, Kwok CS, et al. Interstitial lung disease is a risk factor for ischaemic heart disease and myocardial infarction. *Heart.* 2020;106(12):916-922. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315511>
  58. Adegunsoye A, Neborak JM, Zhu D, Cantrill B, Garcia N, Oldham JM, et al. CPAP Adherence, Mortality, and Progression-Free Survival in Interstitial Lung Disease and OSA. *Chest.* 2020;158(4):1701-1712. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.067>
  59. Tzouveleki A, Karamitsakos T, Kourtidou S, Bouros E, Zilas V, Katsaras M, et al. Impact of Depression on Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:29. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00029>
  60. Zhao A, Gudmundsson E, Mogulkoc N, Jones MG, van Moorsel C, Corte TJ, et al. Mortality in combined pulmonary fibrosis and emphysema patients is determined by the sum of pulmonary fibrosis and emphysema. *ERJ Open Res.* 2021;7(3):00316-2021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00316-2021>
  61. Marchioni A, Tonelli R, Ball L, Fantini R, Castaniere I, Cerri S, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: lessons learned from acute respiratory distress syndrome?. *Crit Care.* 2018;22(1):80. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2002-4>
  62. Yu X, Li X, Wang L, Liu R, Xie Y, Li S, et al. Pulmonary Rehabilitation for Exercise Tolerance and Quality of Life in IPF Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2019;2019:8498603. <https://doi.org/10.1155/2019/8498603>
  63. Sullivan DR, Chan B, Lapidus JA, Ganzini L, Hansen L, Carney PA, et al. Association of Early Palliative Care Use With Survival and Place of Death Among Patients With Advanced Lung Cancer Receiving Care in the Veterans Health Administration. *JAMA Oncol.* 2019;5(12):1702-1709. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.3105>
  64. Baddini-Martinez J, Baldi BG, Costa CH, Jezler S, Lima MS, Rufino R. Update on diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *J Bras Pneumol.* 2015;41(5):454-466. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000000152>
  65. Visca D, Mori L, Tspouri V, Fleming S, Firouzi A, Bonini M, et al. Effect of ambulatory oxygen on quality of life for patients with fibrotic lung disease (AmbOx): a prospective, open-label, mixed-method, crossover randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2018;6(10):759-770. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30289-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30289-3)
  66. Higginson IJ, Bausewein C, Reilly CC, Gao W, Gysels M, Dzingina M, et al. An integrated palliative and respiratory care service for patients with advanced disease and refractory breathlessness: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2014;2(12):979-987. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70226-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70226-7)
  67. Richeldi L, Fernández Pérez ER, Costabel U, Albera C, Lederer DJ, Flaherty KR, et al. Pamrevlumab, an anti-connective tissue growth factor therapy, for idiopathic pulmonary fibrosis (PRAISE): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(1):25-33. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30262-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30262-0)
  68. Raghu G, van den Blink B, Hamblin MJ, Brown AW, Golden JA, Ho LA, et al. Long-term treatment with recombinant human pentraxin 2 protein in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: an open-label extension study. *Lancet Respir Med.* 2019;7(8):657-664. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30172-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30172-9)
  69. ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. Bethesda: National Institutes of Health [updated 2023 Mar 17]. A Study to Evaluate Long Term Safety and Efficacy of Recombinant Human Pentraxin-2 (rhPTX-2; PRM-151) in Participants With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (STARSCAPE-OLE). Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04594707>
  70. Richeldi L, Azuma A, Cottin V, Hessler C, Stowasser S, Valenzuela C, et al. Trial of a Preferential Phosphodiesterase 4B Inhibitor for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med.* 2022;386(23):2178-2187. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2201737>
  71. Wu AC, Kiley JP, Noel PJ, Amur S, Burchard EG, Clancy JP, et al. Current Status and Future Opportunities in Lung Precision Medicine Research with a Focus on Biomarkers. An American Thoracic Society/ National Heart, Lung, and Blood Institute Research Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(12):e116-e136. <https://doi.org/10.1164/rccm.201810-1895ST>