

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto**

Deborah dos Reis Estrella

**SOBREVIDA NA FIBROSE PULMONAR FAMILIAR INDEPENDENTE DO PADRÃO
TOMOGRÁFICO**

**Belo Horizonte
2019**

Deborah dos Reis Estrella

**SOBREVIDA NA FIBROSE PULMONAR FAMILIAR INDEPENDENTE DO PADRÃO
TOMOGRÁFICO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde do Adulto.

Orientador: Prof. Dr Ricardo de Amorim Corrêa
Co-Orientadora: Prof^a. Dra Eliane Viana Mancuzo

Belo Horizonte – MG

2019

ES82s Estrella, Deborah dos Reis.
Sobrevida na fibrose pulmonar familiar independente do padrão tomográfico [recurso eletrônico] / Deborah dos Reis Estrella. -- Belo Horizonte: 2019.
76f.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador: Ricardo de Amorim Corrêa
Coorientadora: Eliane Viana Mancuzo
Área de concentração: Pneumologia. Doenças respiratórias
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Fibrose Pulmonar. 2. Análise de Sobrevida. 3. Estimativa de Kaplan-Meier. 4. Doenças Pulmonares Intersticiais. 5. Dispneia. 6. Dissertação Acadêmica. I. Corrêa, Ricardo de Amorim. II. Mancuzo, Eliane Viana. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WF 654

Bibliotecário responsável: Monaliza Maria da Silveira Caires Lima CRB-6/1707



ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DA ALUNA DEBORAH DOS REIS ESTRELLA

Realizou-se, no dia 25 de outubro de 2019, às 14:00 horas, Sala 526, 5º andar da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de dissertação, intitulada **SOBREVIDA NA FIBROSE PULMONAR FAMILIAR INDEPENDENTE DO PADRÃO TOMOGRÁFICO**, apresentada por **DEBORAH DOS REIS ESTRELLA**, número de registro 2018655463, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, à seguinte Comissão Examinadora: Prof. Ricardo de Amorim Corrêa - Orientador (UFMG), Profa. Eliane Viana Mancuzo - Coorientadora (UFMG), Profa. Rosa Weiss Telles (UFMG), Dr. Carlos Alberto de Castro Pereira (UNIFESP).

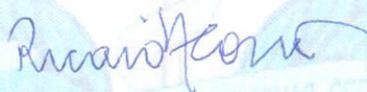
A Comissão considerou a dissertação:

Aprovada

Reprovada

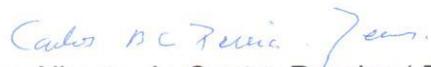
Finalizados os trabalhos, foi lavrada a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 25 de outubro de 2019.


Prof. Ricardo de Amorim Corrêa (Doutor)


Profa. Eliane Viana Mancuzo (Doutor)


Profa. Rosa Weiss Telles (Doutor)


Dr. Carlos Alberto de Castro Pereira (Doutor)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora

Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor

Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Fabio Alves da Silva Junior

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Mário Fernando Montenegro Campos

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Humberto José Alves

Vice-Diretora da Faculdade de Medicina

Profa. Alamanda Kfoury Pereira

Coordenador do Centro de Pós-Graduação

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação

Profa. Eli Iola Gurgel Andrade

Chefe do Departamento de Clínica Médica

Profa. Valéria Maria Augusto

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO
ADULTO**

Coordenadora

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Subcoordenadora

Profa. Suely Meireles Rezende

Colegiado

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Prof. Paulo Caramelli

Profa. Sarah Teixeira Camargos

Prof. Eduardo Garcia Vilela

Profa. Gilda Aparecida Ferreira

Profa. Suely Meireles Rezende

Letícia Lemos Jardim – Discente Titular

Ricardo Mesquita Camelo – Discente Suplente

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus pela oportunidade de realizar este projeto e por estar comigo durante toda a minha formação.

Aos meus pais, agradeço por todo o carinho me dado durante toda minha vida, por serem meus exemplos de força e determinação.

À Júnia Garib, por ter me apresentado a Pneumologia durante a graduação e ter sido uma das minhas inspirações para escolha da especialidade e vida acadêmica.

À toda a equipe do Hospital Julia Kubistchek, responsáveis por minha formação como pneumologista, pela amizade e apoio.

Ao professor Ricardo de Amorim Corrêa, meu orientador, pelos ensinamentos e dedicação em me guiar na construção deste projeto.

À professora Eliane Viana Mancuzo, minha co-orientadora, por ter me dado a oportunidade de conduzir este projeto, de abrir as portas para a inserção no meio acadêmico.

Aos professores Eliane e Ricardo, em especial, meus mais sinceros agradecimentos por me ajudarem nessa trajetória e pela disponibilidade e amizade de vocês!

A todos que estiveram comigo nesta jornada, muito obrigada! Vocês são peças fundamentais desta conquista.

RESUMO

Objetivos: verificar possíveis fatores relacionados com a progressão e a sobrevida de pacientes com fibrose pulmonar familiar (FPF). **Métodos:** trata-se de estudo de coorte retrospectivo envolvendo pacientes com diagnóstico de FPF. A classificação do padrão tomográfico seguiu as recomendações das diretrizes da ATS/ERS/JPS/ALAT de 2018. A análise de sobrevida foi estimada pelas curvas de Kaplan-Meier e calculadas pelo teste de Log-Rank. Foram considerados significativos os valores de $p < 0.05$. **Resultados:** Foram incluídos 50 pacientes, com média de idade de 67 ± 8.3 anos, sendo mais frequentes: o sexo feminino (54%), tabagistas (54%), padrão na tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) do tórax foi consistente com diagnósticos alternativos (76%) e diagnóstico de fibrose pulmonar idiopática (52%). Pacientes com queda $\geq 10\%$ na capacidade vital forçada em porcentagem do previsto (CVF%) tiveram menor sobrevida ($p = 0.04$). Não houve diferença na sobrevida quando se comparou os padrões apresentados na TCAR de pneumonia intersticial usual (PIU) e não PIU ($p = 0.4$) e também quando se comparou o diagnóstico final de fibrose pulmonar idiopática com outros diagnósticos ($p = 0.5$). **Conclusões:** pacientes com FPF e progressão de doença têm menor sobrevida; e o prognóstico independe do padrão tomográfico e do diagnóstico final.

Palavras-chave: fibrose pulmonar familiar; sobrevida; doenças pulmonares intersticiais.

ABSTRACT

Objectives: Verify possible risk factors related with the progression of disease and with survival of patients with familial pulmonary fibrosis (FPF). **Methods:** cohort study, retrospective with patients with FPF. Classification of tomographic pattern was based on the recommendations of 2018 ATS/ERS/JPS/ALAT guideline. Survival analysis was estimated by Kaplan-Meier graphics and calculated by Longrank test. Statistical relevant values were $p < 0.05$. **Results:** Fifty patients were included, with mean age of $67,8 \pm 8,3$ years. Were more frequent: females (54%), smokers (54%), high resolution computed tomography (HRCT) consistent with other diagnoses (76%) and idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) as final diagnosis. Patients with decline $\geq 10\%$ of forced vital capacity percentage of predicted (FVC%) had a shorter survival ($p=0.04$). There was no difference when comparing HRCT patterns of usual interstitial pneumonia (UIP) with non-UIP patterns ($p=0.4$), and also, when comparing IPF with other diagnoses. **Conclusions:** FPF patients with disease progression have shorter survival, and, prognosis does not depend of HRCT pattern or final diagnosis.

Keywords: familial pulmonary fibrosis; survival; interstitial lung disease.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Boxplot de variação da capacidade vital forçada (CVF) em toda a amostra. A) CVF em valores absolutos; B) CVF% do predito	40
Figura 2: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global da amostra	42
Figura 3: Curva de Kaplan-Meier de acordo com padrão tomográfico: pneumonia intersticial usual (PIU) versus Não – PIU	43
Figura 4: Curva de Kaplan-Meier de acordo com a presença ou não de tabagismo	43
Figura 5: Curva de Kaplan-Meier de acordo com diagnóstico	44
Figura 6: Curva de Kaplan-Meier: fibrose pulmonar idiopática (FPI) versus outros diagnósticos	44
Figura 7: Curva de Kaplan-Meier de acordo com declínio da CVF%	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação dos padrões tomográficos das doenças intersticiais pulmonares idiopáticas 16

Tabela 2. Classificação de doenças pulmonares intersticiais segundo a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia 18

ARTIGO

Tabela 1. Descrição da amostra de acordo com desfecho 38

Tabela 2. Associação das variáveis com evolução da CVF 41

Tabela 3. Sobrevida global dos pacientes 42

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ALAT - Associação Latinoamericana do Tórax.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

ATS - American Thoracic Society.

CPT - Capacidade pulmonar total.

CVF - capacidade vital forçada.

CVF% - capacidade vital forçada em porcentagem do predito.

DCO - difusão de monóxido de carbono.

DKC1 – dyskerin

DPI - doenças pulmonares intersticiais.

DPI-DTC - doença pulmonar intersticial secundária a doença do tecido conjuntivo.

ERS - European Respiratory Society.

FDA- Food and Drug Administration.

FPF - fibrose pulmonar familiar.

FPI - fibrose pulmonar idiopática.

HC- Hospital das Clínicas.

JPS - Japanese Respiratory Society.

MMRC - medical research council modificada.

PH - pneumonite por hipersensibilidade.

PINE - pneumonia intersticial não específica.

PIU - pneumonia intersticial usual.

POC - pneumonia em organização criptogênica.

SBPT - Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.

SFPA2 - proteína do surfactante A2.

SFTPC - proteína do surfactante C

SpO₂ - saturação periférica de oxigênio.

TCAR - tomografia computadorizada de alta resolução.

TC6M - teste de caminhada de 6 minutos.

TECP - teste de exercício cardiopulmonar.

TERT - telomerase reverse transcriptase.

TERC - telomerase RNA componente.

TFP - testes de função pulmonar.

UFMG - Universidade Federal de Minas Gerais.

VEF₁- volume expiratório no primeiro segundo.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	13
2.	ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.....	14
2.1	Doenças pulmonares intersticiais.....	14
2.2	Avaliação funcional pulmonar nas DPIs.....	19
2.3	Impacto do tratamento das DPIs.....	20
2.4	Fibrose pulmonar familiar.....	22
3.	JUSTIFICATIVA.....	25
4.	OBJETIVOS.....	27
a)	Objetivos primários:.....	27
b)	Objetivos secundários:.....	27
5.	METODOLOGIA.....	28
5.1	Delineamento do estudo.....	28
5.2	Casuística.....	28
5.3	Variáveis analisadas.....	28
5.4	Análise estatística.....	30
5.5	Considerações éticas.....	31
6.	NOTA EXPLICATIVA.....	32
7.	ARTIGO.....	33
8.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	53
9.	PERSPECTIVAS FUTURAS.....	54
10.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	55
	APÊNDICE 1 - FORMULÁRIO PARA COLETA DOS DADOS (Fornecido pelo Dr. Carlos Alberto de Castro Pereira e adaptado por Dra. Eliane Mancuzo).....	61
	APÊNDICE 2 -TABELA DE SOBREVIDA.....	66
	ANEXO 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	68
	ANEXO 2 – PARECER CONSUBISTANCIADO DO CEP.....	71

1. INTRODUÇÃO

As doenças pulmonares intersticiais (DPIs) são um grupo de doenças que acometem o parênquima pulmonar de formas diversas. Algumas DPIs são consideradas primariamente fibro-proliferativas enquanto outras são primariamente alterações inflamatórias com posterior progressão para fibrose¹. Muitas são as causas das DPIs, incluindo formas idiopáticas, granulomatosas, tabaco-relacionadas e pneumoconioses. Independente do fator responsável pela deflagração da doença, todas evoluem com lesões epiteliais e vasculares repetidas, levando a destruição celular e posterior reparação não regulada¹.

A fibrose pulmonar familiar (FPF) é uma DPI definida pela presença de dois ou mais familiares com algum acometimento fibrose pulmonar². Assim como as outras doenças pulmonares fibrosantes, pode apresentar padrões tomográficos, histopatológicos e fenotípicos variáveis. Fibrose pulmonar idiopática (FPI), pneumonite por hipersensibilidade (PH), pneumonia em organização criptogênica (POC), DPI secundária a doença do tecido conjuntivo (DPI-DTC) são alguns dos fenótipos já descritos que estão associados a FPF^{3,4}.

Estudos sugerem que a FPF possui prevalência semelhante entre os sexos e apresente-se em idade mais precoce do que as outras patologias intersticiais⁵. Entretanto, poucos estudos fizeram investigações acerca da função pulmonar e progressão da doença nos pacientes com FPF. Portanto, ainda há lacunas de informações sobre a evolução, sobrevida média e progressão da função pulmonar nos pacientes com FPF.

Os objetivos deste estudo foram avaliar os fatores associados à progressão da fibrose e a sobrevida nos pacientes com FPF.

2. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

2.1 Doenças pulmonares intersticiais

As DPLs são afecções heterogêneas, agrupadas em função de achados clínicos, radiológicos e funcionais semelhantes⁶. Algumas DPLs são consideradas primariamente fibro-proliferativas enquanto outras são primariamente alterações inflamatórias com posterior progressão para fibrose¹. Mas, independente do fator responsável pela deflagração da doença, todas evoluem com lesões epiteliais e vasculares repetidas, levando a destruição celular e posterior reparação não regulada¹. Os fibroblastos proliferam, migram de diferentes fontes para o local da lesão e são ativados para se tornarem miofibroblastos, que secretam quantidades maiores de matriz extracelular. Isso, juntamente com a degradação reduzida desta matriz, resulta em maior rigidez do tecido e perda de função do tecido alveolar, dificultando a troca gasosa, promovendo dispneia e alterações na função pulmonar¹.

Os avanços obtidos com os métodos radiológicos a partir dos anos 80, e o subsequente desenvolvimento e disponibilização da tomografia computadorizada do tórax de alta resolução (TCAR), propiciaram uma melhor caracterização radiológica das alterações intersticiais e a sua correlação com os achados histopatológicos⁷. Desde então, vários estudos estabeleceram a descrição tomográfica e histopatológica das DPLs. Katzenstein et al descreveram, em 1994, o padrão de pneumonia intersticial não específica (PINE) a partir de uma série de 64 casos de doenças pulmonares fibrosantes⁸. Em 1997, Müller e Colby descreveram, além do padrão de PINE, o padrão de pneumonia em organização criptogênica (POC)⁹.

Em 2002, uma associação de sociedades de pneumologia, incluindo a American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society e Latinoamericana do Tórax (ATS/ERS/JRS/ALAT) publicou o primeiro documento

propondo uma uniformização dos termos radiológicos e histopatológicos a serem utilizados na classificação das DPIs idiopáticas¹⁰.

Sete padrões foram definidos neste documento: fibrose pulmonar idiopática (FPI), PINE, POC, pneumonia intersticial aguda, bronquiolite respiratória associada a DPI, pneumonia intersticial descamativa e pneumonia intersticial linfocítica.

Em 2011 um novo documento da ATS/ERS/JRS/ALAT propôs o emprego de três padrões tomográficos principais para a classificação das TCAR nas DPIs¹¹.

A revisão deste documento em 2018 recomendou a classificação das DPIs em quatro padrões tomográficos: pneumonia intersticial usual (PIU), PIU provável, padrão indeterminado e padrão mais consistente com diagnósticos alternativos à PIU (Tabela 1)¹².

Tabela 1: Classificação dos padrões tomográficos das doenças intersticiais pulmonares idiopáticas*.

	PIU	PIU provável	Indeterminado	Padrões mais consistentes com diagnósticos alternativos à PIU
Distribuição	Predomínio basal e subpleural: muitas vezes heterogênea *pode ser difusa/assimétrica	Predomínio basal e subpleural: muitas vezes heterogênea.	Predomínio basal e subpleural.	Predomínio em campos médios ou superiores, peribroncovascular, perilinfática.
Características	Faveolamento com ou sem bronquiectasias ou bronquiolectasias de tração periféricas *pode associar-se a padrão reticular, vidro fosco discreto, ossificação.	Padrão reticular com bronquiectasias ou bronquiolectasias de tração periférica *pode associar-se vidro fosco discreto	Padrão reticular discreto Pode associar-se vidro fosco ou distorção arquitetural (padrão incipiente). *distribuição e características não sugerem um diagnóstico específico (indeterminado verdadeiro)	Sugere outros diagnósticos: cistos, mosaico extenso, predomínio de vidro fosco, micronódulos profusos, nódulos centrolobulares, consolidações. *outros: placa/derrame pleural, dilatação esôfago, adenomegalia, erosão de clavícula.

adaptado de *Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline*¹².

A presença do padrão PIU associado à ausência de causas secundárias de DPI, é suficiente para confirmar o diagnóstico de FPI. A FPI é uma DPI de etiologia desconhecida, que evolui com dispneia progressiva associada à deterioração da função

pulmonar e comprometimento significativo da qualidade de vida⁵. A mediana de sobrevida situa-se em torno de quatro anos¹¹. Com advento dos antifibróticos (pirfenidona e nintedanibe), tem havido uma mudança no curso clínico da FPI, já que estas medicações são capazes de reduzir a queda de função pulmonar, reduzir a frequência de exacerbações e de aumentar a expectativa de vida¹³. Entretanto, a despeito do avanço na terapêutica, o curso clínico da FPI pode ser muito variável¹¹.

As doenças do tecido conjuntivo (DPI-DTC) constituem causa importante de DPI. O comprometimento pulmonar pode preceder as manifestações sistêmicas das DTC, o que justifica a investigação clínica e laboratorial deste grupo de doenças na propedêutica de pacientes com opacidades intersticiais pulmonares¹⁴.

A pneumonite por hipersensibilidade (PH) é a segunda DPI de maior prevalência, caracterizando-se pela presença de inflamação imunomediada do parênquima pulmonar que ocorre em indivíduos previamente susceptíveis, após inalação de antígenos orgânicos^{15,16}. Outras causas descritas de DPIs incluem sarcoidose, pneumoconioses, POC e doenças relacionadas ao tabaco⁶. Diante da ampla possibilidade de diagnósticos, a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) propôs, em 2012, uma classificação para a caracterização das DPIs no Brasil (Tabela 2)⁶.

Tabela 2: Classificação de doenças pulmonares intersticiais segundo a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*

Causas ou associações conhecidas	Pneumonias intersticiais idiopáticas	Pneumonias intersticiais linfóides	Granulomatosas	Miscelânea
Pneumoconioses	Fibrose Pulmonar Idiopática	Bronquiolite linfóide	Sarcoidose	Proteinose alveolar
Infecções	Pneumonia intersticial não específica	Hiperplasia linfóide reativa	Pneumonia de hipersensibilidade	Linfangioleiomiomatose
Drogas	Pneumonia em organização	Pneumonia intersticial linfóide	Infecções	Pneumonia eosinofílica
Colagenoses	Pneumonia intersticial aguda	Granulomatose linfomatóide		Bronquiolite constrictiva
Aspiração gástrica	Pneumonia intersticial bronquiocêntrica	Linfoma		Doenças de depósito
Imunodeficiências				
Proteinopatias				
Metal duro				
Tabaco-relacionadas				

*Adaptado de Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia⁶.

De acordo com a literatura disponível, a incidência e prevalência das DPIs são bastante variáveis na literatura, refletindo heterogeneidade epidemiológica e das

definições empregadas. A FPI, uma das principais DPIs, é doença rara, com prevalência estimada de 2 a 29 casos por 100.000 habitantes¹¹ e, apesar de ser descrita como uma das mais comuns das pneumonias intersticiais idiopáticas (PII), outras condições podem ser mais frequentes dentro do grupo das DPIs (referenciar).

Estudos descritivos da Bélgica e Itália mostraram a sarcoidose como a DPI mais comum¹⁷. Segundo uma publicação de registro indiano a PH correspondeu a 47,3% dos casos dentre 1084 pacientes¹⁸. Neste mesmo estudo, a DPI - DTC (13,9%) foi a segunda mais comum, seguida da FPI em terceiro lugar (13,7%)¹⁸.

Um registro brasileiro multicêntrico, realizado em 2019, envolvendo 1015 pacientes, mostrou que, no Brasil, a DPI-DTC foi a forma mais prevalente (21,7%) seguida de PH (19%), FPI (9,6%) e FPF (8%)¹⁹. Existem relatos de que até 20% de DPIs podem ter características familiar²⁰.

2.2 Avaliação funcional pulmonar nas DPIs

A realização dos testes de função pulmonar (TFP) nas DPIs, tem por objetivos avaliar a gravidade do acometimento, a resposta ao tratamento instituído e o ritmo de progressão da doença¹. A progressão da doença, do ponto de vista de piora dos sintomas e da deterioração da função pulmonar, associa-se com mortalidade elevada¹. Os principais TFP incluem a espirometria com a medida dos volumes pulmonares absolutos por pletismografia, medida da difusão de monóxido de carbono (DCO) e avaliação da capacidade de exercício, utilizando o teste da caminhada de seis minutos (TC6M) e o teste de exercício cardiopulmonar (TECP).

Na espirometria, as DPIs comportam-se, em geral, com capacidade vital forçada (CVF) e volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) proporcionalmente reduzidos, com a razão VEF₁/CVF dentro dos limites da normalidade⁶. O distúrbio restritivo é confirmado pelo encontro da redução da capacidade pulmonar total (CPT)⁶ o que é feito através da pletismografia. Embora as pequenas vias aéreas sejam afetadas em muitas DPIs, a patência das grandes vias aéreas continua preservada, o que justifica a normalidade de valores dos índices de fluxos corrigidos para volumes pulmonares⁶. A DCO é tipicamente reduzida nas DPIs, representando o teste mais sensível de função

respiratória nessas condições⁶. No entanto, a função pulmonar pode ser normal mesmo com alterações tomográficas significativas.

O TC6M constitui ferramenta muito útil na avaliação do comprometimento funcional pulmonar ao esforço de várias doenças pulmonares crônicas. O teste fornece dados como o comportamento das frequências respiratória e cardíaca, distância percorrida nos seis minutos e a saturação periférica de oxigênio (SpO₂). Piora da distância percorrida no TC6M e redução da SpO₂ estão fortemente associadas com hospitalização e mortalidade em várias DPLs²¹. A limitação ao exercício nas DPLs tem etiologia multifatorial⁶. A principal é a incapacidade de expandir o volume corrente proporcionalmente à carga de exercício⁶. Adicionalmente, alterações cardiovasculares - incluindo hipertensão pulmonar - e disfunção dos músculos periféricos respiratórios podem contribuir para a redução da capacidade de exercício nessas doenças⁶. Queda da SpO₂ é definida quando há redução de, pelo menos, três pontos entre as medidas inicial e ao final do teste²². Nas DPLs espera-se que ocorra redução da distância percorrida e queda da SpO₂⁶. Um estudo brasileiro envolvendo 70 pacientes com FPI mostrou que valores de distância percorrida inferior a 330 m e a 70% do valor previsto para o paciente, associam-se a menor sobrevida²³.

Dentre os TFP, CVF e DCO reduzidas são aceitas como preditoras de mortalidade nos pacientes com DPLs. Queda de CVF superior a 10% do predito é um preditor de mortalidade bem estabelecido, mas quedas inferiores podem ser, também, indicadores de pior prognóstico, especialmente na FPI^{1,24-26}.

2.3 Impacto do tratamento das DPLs

A indicação do tratamento das DPLs depende, em parte, do diagnóstico etiológico da doença. No caso das DPL-DTC, o tratamento inclui imunossupressão, inicialmente em doses altas - de ataque - seguida por uma fase de manutenção. A droga específica a ser empregada é definida levando-se em conta a DPL e a resposta ao tratamento. Recentemente, um estudo avaliou o uso do nintedanibe, droga com propriedades antifibróticas e já aprovada para o tratamento da FPI, no tratamento de pacientes com fibrose pulmonar secundária a esclerose sistêmica²⁷. Este estudo inclui 576 pacientes e, na comparação da taxa anual de declínio da CVF, o grupo que usou a medicação

apresentou queda de – 52,4mL/ano em comparação com uma taxa de -93,2mL/ano no grupo que usou placebo²⁷. Ressalta-se, entretanto, que quando se comparou a redução da progressão da doença utilizando nintedanibe e micofeolato isoladamente, não houve diferença significativa²⁷.

A PH é uma DPI que ainda não tem o tratamento medicamentoso totalmente estabelecido. Entretanto, cursos de corticosteroides orais são frequentemente prescritos, principalmente se houver sintomas¹⁵. No entanto, faltam estudos controlados com prednisona ou outros imunossupressores que comprovem a eficácia desse tratamento e a melhora de sobrevida na PH. Dessa forma, na PH a única intervenção que comprovadamente possui impacto no prognóstico é o afastamento dos antígenos inaláveis associados à doença²⁸.

Já, em relação à forma idiopática da pneumonia em organização (POC), o uso de corticosteroide como seu tratamento está bem definido. A medicação deve ser mantida por 6-12 meses, de acordo com a resposta clínica, seguindo-se com redução gradual da dose até a sua suspensão⁶.

Nos últimos 20 anos, mais de vinte estudos foram conduzidos até chegarmos a alguma evidência de eficácia e segurança no tratamento da FPI. Em 2014, o Food and Drug Administration (FDA) aprovou dois medicamentos para uso na FPI: nintedanibe e pirfenidona. Essas medicações atuam nas vias que resultam em fibrose, e que comprovadamente retardam a progressão da doença, medida pela perda da função pulmonar^{29,30}. Não há, em revisão sistemática, diferença significativa em relação a efetividade e segurança entre as duas medicações³¹. Nintedanibe e pirfenidona foram aprovadas pela Agencia Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para tratamento de FPI em 2015 e 2016, respectivamente.

Recentemente foram publicadas evidências relacionadas à eficácia relacionada tanto ao uso de nintedanibe quanto da pirfenidona no tratamento das doenças fibrosantes progressivas^{32,33}. Dados relacionados aos critérios de inclusão e tratamento prévio

dessas doenças devem ser analisados cuidadosamente, assim como a magnitude do efeito do tratamento nas doenças individualmente^{32,33}.

2.4 Fibrose pulmonar familiar

A fibrose pulmonar familiar (FPF) é definida como a presença de dois ou mais membros de uma mesma família acometidos com algum tipo de DPI². A investigação a respeito dessa doença foi impulsionada pelo aprimoramento técnico das TCAR e pelos avanços obtidos no campo da genética nas últimas décadas. Sandoz, em 1907, foi o responsável pelo primeiro relato de três familiares. Ao longo das décadas de 50 e 60, mais séries de casos foram publicadas, reforçando a hipótese de que um componente genético pudesse estar envolvido, e demonstrando que formas familiares de DPIs também podem acontecer em outras síndromes raras^{3,4}. Segundo dados observacionais, a FPF pode apresentar vários fenótipos tais como FPI, PH, DPI – DTC e POC²⁻⁴.

A partir dos anos 2000, diversas publicações mostraram a importância da história familiar no desenvolvimento das DPIs^{2,3,34-36}, culminado, em 2011, com a citação da FPF como uma das causas de DPIs no documento da ATS/ERS/JPS/ALAT¹¹. Neste documento, a FPF foi relacionada somente com casos de FPI. Segundo este mesmo documento, os casos de FPI esporádica ou de causas familiares teriam quadros clínicos e histopatológicos indistinguíveis, diferenciando-se apenas pela ocorrência em idade mais precoce quando comparada a FPI¹¹. Posteriormente, outros padrões de TCAR e formas não idiopáticas já têm sido associados com FPF^{2-4,35,36}.

Outros estudos observacionais descreveram os quatro padrões tomográficos na FPF, o que ressalta a sua heterogeneidade²⁻⁴. O padrão de PIU é o mais descrito na literatura^{2,3}. Entretanto, um estudo brasileiro, que incluiu 35 pacientes, mostrou uma frequência maior de padrão de TCAR consistente com diagnósticos alternativos⁴. Dentre os padrões definidos como sugestivos de outros diagnósticos são descritos PINE, pneumonia organizante (PO), nódulos pulmonares, fibrose pulmonar não classificável e fibroelastose pulmonar²⁻⁴. Assim como os padrões tomográficos e fenotípicos, a histopatologia também é variável, com investigações evidenciando alterações desde de

biópsias compatíveis com PIU até com padrões de fibrose pulmonar centrada em vias aéreas²⁻⁴.

Apesar de ainda ter a prevalência incerta, os estudos descrevem que a FPF tem prevalência de até 20% dos casos de DPIs²⁰. Uma particularidade em relação ao diagnóstico pode ser atribuída ao fato de a FPF ser identificada durante o seguimento de pacientes com doença pulmonar fibrosante, inicialmente definida como esporádica. Segundo Kroskpi et al isto ocorreu em 10% da sua casuística³⁷, confirmando a importância da investigação nas consultas subsequentes dos pacientes com DPI em acompanhamento.

Ainda não se sabe quais são fatores de risco para FPF e pouco se conhece da sua fisiopatogenia. Até o momento, o tabagismo parece ser um fator implicado na patogenia da FPF^{2,3,38}. Mutações heterozigotas raras que incluem componentes do sistema de produção de surfactante [proteína do surfactante A2 (*SFTPA2*), proteína do surfactante C (*SFTPC*)], proteínas envolvidas na manutenção de telômeros [telomerase reverse transcriptase (*TERT*), telomerase RNA component (*TERC*), dyskerin (*DKC1*)] e ao polimorfismo rs35705950 do promotor do gene MUC5B perfazem 10-15% dos casos de FPF e são descritos como fatores genéticos implicados na fisiopatogenia da FPF³⁹⁻⁴². Os genes envolvidos podem ser divididos em três categorias: associados à defesa do hospedeiro, associados à idade e envelhecimento e associados à adesão celular. O mecanismo molecular, portanto, parece estar envolvido com ativação das mutações levando a lesão alveolar e posterior reparação aberrante, culminando com a formação de tecido fibrótico⁴³.

Em relação à idade de acometimento, há estudos que descrevem os casos de FPF ocorrendo em idade mais precoce quando comparados às formas esporádicas^{3,12} e há outros em que o diagnóstico ocorreu por volta dos 68 anos de idade².

Como já esperado nas doenças fibrosantes, a FPF apresenta-se com distúrbio ventilatório restritivo na espirometria. Bennet et al, avaliando 30 famílias com FPF, observaram queda importante da CVF em um ano de acompanhamento de pacientes com padrão tomográfico de PIU, mas essa queda não foi significativa nos pacientes com padrão de TCAR de PIU possível e nem nos pacientes com TCAR inconsistentes com PIU³. Já no TC6M, não houve modificação significativa durante o período de

acompanhamento³. Krauss et al compararam a CVF de 21 pacientes com FPF com a CVF de 54 pacientes com FPI da forma esporádica e verificaram queda de 9.88%/ano nos pacientes com FPF versus 4.96%/ano nos pacientes com FPI forma esporádica⁴⁴. Ainda existem lacunas na literatura sobre o curso clínico da FPF. Acredita-se que a sobrevida dos pacientes com FPF seja ruim como a de outras DPLs e que isto, provavelmente, independa do fenótipo tomográfico e do diagnóstico final³. Neoplasia pulmonar, exacerbações agudas e progressão rápida da doença parecem ser mais frequentes em FPF que na FPI⁴⁵. Não foi observado diferença na sobrevida em um ano quando se compararam diferentes padrões tomográficos³.

Não há evidências que comprovam a eficácia do tratamento da FPF especificamente. Bennet et al avaliaram o emprego de pirfenidona em 19 pacientes com FPF e padrão PIU comparando-o com 54 com FPI esporádica. Nos pacientes com FPF não houve retardo da piora da CVF durante o período de acompanhamento⁴⁶.

3. JUSTIFICATIVA

A FPF constitui uma doença descrita e definida recentemente². A sua prevalência varia de 5 a 20% das DPIs⁴. O maior interesse nas investigações genéticas e a descrição de fibrose pulmonar em outras síndromes genéticas raras, como síndrome de Hermansky-Pudlak⁴⁷, neurofibromatose⁴⁸, esclerose tuberosa⁴⁹, síndrome de Niemann-Pick⁵⁰ e, doença de Gaucher⁵¹, contribuíram para aumentar a frequência do diagnóstico de FPF.

Acreditava-se que a FPF estava associada com formas idiopáticas de fibrose pulmonar, como a FPI⁴⁴. Porém, estudos observacionais mostraram diferentes padrões histopatológicos, radiológicos e fenotípicos de FPF^{3,4,20,35,37}. Além disso, estudos observacionais mostraram que a PH é uma das principais causas de FPF^{2,3}.

O conhecimento da heterogeneidade da FPF é importante pois poderá nos fornecer dados sobre o prognóstico dessa patologia e sugerir alvos terapêuticos. A FPI, por exemplo, é definida como a presença do padrão PIU na TCAR, quando excluídos outras causas de doença pulmonar fibrosante, sendo esta a forma mais comum relatada em estudos internacionais^{3,11,52}. A sua mediana de sobrevida, anterior à era terapêutica, situava-se em torno de dois a quatro anos¹¹. Entretanto, pacientes com o padrão PIU associado a DTC, tem melhor sobrevida do que pacientes com FPI, com sobrevida média de 7.1 anos⁵³. Já a PH tem curso clínico e sobrevida variáveis¹⁵. A forma fibrótica com presença de extenso de reticulado e faveolamento na TCAR, associado à presença de focos fibroblásticos na histopatologia, implica em pior sobrevida média quando comparada à da forma não fibrótica, que se apresenta com predominância de nódulos centrolobulares (2,2 anos versus 7,7 anos)⁵⁴. Ressalte-se que a FPI, a PH e as DTC constituem fenótipos implicados com FPF.

Deve-se acrescentar que, no melhor do nosso conhecimento, não existe, até o momento, nenhum estudo publicado envolvendo pacientes brasileiros avaliando a progressão e sobrevida de pacientes com FPF.

Portanto, o presente estudo visa verificar possíveis fatores relacionados com a progressão e a sobrevida de pacientes com FPF em uma coorte de pacientes em acompanhamento no Ambulatório de Doenças Pulmonares Intersticiais do Hospital das

Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais em Belo Horizonte (HC/UFMG/EBSERH).

4. OBJETIVOS

a) Objetivos primários:

Avaliar sobrevida dos pacientes com FPF

b) Objetivos secundários:

Investigar os fatores de risco associados à progressão da doença nos pacientes.

Investigar fatores de risco potencialmente implicados na sobrevida dos pacientes com FPF.

5. METODOLOGIA

5.1 Delineamento do estudo

Trata-se de estudo de coorte retrospectiva, envolvendo pacientes com diagnóstico de FPF em acompanhamento no Ambulatório de Doenças Pulmonares Intersticiais do HC/UFMG/EBSERH, entre 01/08/2014 e 31/08/2019. A amostragem foi definida por conveniência, com inclusão consecutiva dos casos. A coleta de dados foi realizada por meio de avaliação de prontuários e entrevistas com os pacientes e familiares utilizando um formulário específico para o estudo (Apêndice 1).

5.2 Casuística

Critérios de inclusão:

Pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, com diagnóstico confirmado – através da TCAR e/ou da biopsia pulmonar - de pneumopatia intersticial por qualquer etiologia, que tivessem pelo menos um caso adicional de familiares de primeiro grau de parentesco acometidos pela doença. Para esses pacientes era necessário que a TCAR do familiar de primeiro grau acometido estivesse disponível para ser analisadas pelos membros da equipe de pesquisa.

Critérios de exclusão:

Pacientes incapacitados de realizar testes de função pulmonar e que não conseguissem comprovar a presença de doença intersticial em familiares de primeiro grau.

5.3 Variáveis analisadas

- Idade ao diagnóstico;
- Grau de dispneia segundo a escala *Medical Research Council* modificada (mMRC) na primeira consulta⁵⁵:
 - 0: ausência de dispneia, exceto por exercícios extenuantes;
 - 1: dispneia ao subir qualquer aclive ou correr no plano;
 - 2: andar mais lento que pessoas da mesma idade no plano pois tem dispneia ou parar para respirar quando andar no plano no passo habitual;
 - 3: parar por dispneia ao caminhar 100 metros;
 - 4: dispneia para sair do domicílio ou vestir-se.

- Saturação periférica de oxigênio (SpO₂) em ar ambiente na primeira consulta;
- História de exposição ao tabagismo: considerou-se tabagista o indivíduo que fumou pelo menos 100 cigarros ou equivalente na vida, e ex-tabagista quando o hábito havia sido interrompido há mais de 12 meses⁵⁶.
- História de exposição domiciliar a antígenos inalatórios orgânicos: presença de mofo, pássaros, travesseiro ou acolchoado de pena de ganso, principalmente.
- História de exposição ocupacional antígenos sabidamente associados a pneumoconioses;
- Data do diagnóstico: definida pela data da TCAR ou da biópsia nos casos que foram investigados de forma invasiva;
- Data da última consulta ou óbito;
- As imagens tomográficas foram analisadas de maneira cega por dois médicos radiologistas torácicos, que classificaram os padrões encontrados, inicialmente, em uma de quatro categorias, segundo recomendações da ATS/ERS/ALAT2018: padrão típico de PIU; padrão provável de PIU; padrão indeterminado para PIU; e achados tomográficos mais consistentes com outros diagnósticos. Naqueles casos em que os diagnósticos dos radiologistas não foram concordantes, a conclusão final foi obtida em reunião conjunta entre os dois. Todos os profissionais possuíam experiência em DPI de longa data. Após a análise e definição dos padrões tomográficos, os pacientes foram divididos em dois grupos:

Grupo 1: incluiu todos os pacientes com padrão em TCAR de PIU definitivo;

Grupo 2: incluiu os pacientes com padrões tomográficos Não-PIU, ou seja, todos os que tinham algum dos seguintes padrões: PIU possível, indeterminado ou inconsistente com PIU.

- Biópsia: nos pacientes em que foram realizadas, avaliou-se o tipo de biópsia, se transbrônquica ou cirúrgica, e se análise histopatológica foi conclusiva. As alterações encontradas na biópsia foram revistas por patologista especializado em pulmão e classificadas de acordo com a ATS/ERS/ALAT/2018¹².
- Teste de função pulmonar:
Para a realização da espirometria utilizou-se o espirômetro da marca Koko (Pulmonary Data Service, Inc Company, Louisville, CO, USA). Os critérios de

aceitação e reprodutibilidade para os testes de função pulmonar seguiram as recomendações da American Thoracic Society⁵⁷. Os valores encontrados foram relatados como valores absolutos e porcentagem em relação aos valores previstos para a população brasileira⁵⁸. As variáveis analisadas foram: capacidade vital forçada (CVF), e porcentagem do predito da CVF, volume expiratório forçado do primeiro segundo (VEF1), relação VEF1/CVF. A espirometria foi realizada em todos os pacientes incluídos na data do diagnóstico e semestralmente após o diagnóstico. Progressão de doença foi definida como a queda na capacidade vital forçada (CVF) maior que 10% do previsto no primeiro ano após o diagnóstico¹. O desfecho definido foi óbito.

5.4 Análise estatística

Para análise dos resultados foi utilizado o programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* versão 2.1 e o *R software* versão 3.5.2.

As variáveis contínuas foram apresentadas como média e desvio-padrão, mediana, mínimo e máximo, quando indicado; e as variáveis categóricas descritas como proporções.

Testou-se a hipótese de normalidade dos dados da CVF em valor absoluto e porcentagem (CVF%) por meio do teste de Shapiro-Wilk, definido um p-valor superior a 0.05. Como a suposição de normalidade foi atendida, realizou-se um teste-t pareado para comparação da média da CVF% na linha de base com a média das medidas na última informação disponível. Para comparação média da CVF% (final e inicial) no grupo PIU versus Não-PIU, realizou-se a análise de variância (ANOVA). As suposições de normalidade, homogeneidade das variâncias e independência foram avaliadas pelos testes de Shapiro-Wilk, Bartlett e Durbin-Watson. Para a análise da sobrevida desses pacientes, o desfecho considerado foi óbito. Os dados de sobrevivência foram apresentados por meio do estimador Kaplan-Meier e calculados pelo teste Log Rank.

5.5 Considerações éticas

Este estudo faz parte do projeto de pesquisa em doenças pulmonares intersticiais aprovado no Comitê de Ética da UFMG sob o número: 44843215.5.0000.5149 (Anexo 1 e 2).

6. NOTA EXPLICATIVA

Conforme deliberação pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, os resultados dessa pesquisa são apresentados sob forma de um artigo.

7. ARTIGO

Sobrevida na fibrose pulmonar familiar independe do padrão tomográfico

Autores: Deborah dos Reis Estrella¹, Eliane Viana Mancuzo², Ricardo de Amorim Corrêa³.

1. Pneumologista, pós-graduanda do Programa de Pós-Graduação das Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, UFMG
2. Professora Adjunta, Departamento de Clínica da UFMG, Faculdade de Medicina, Ambulatório de Doenças Pulmonares intersticiais do HC/UFMG/EBSERH
3. Professor Associado, Departamento de Clínica da UFMG, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-graduação Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, HC/UFMG/EBSERH, Universidade Federal de Minas Gerais.

RESUMO:

Objetivos: verificar possíveis fatores relacionados com a progressão e a sobrevida de pacientes com fibrose pulmonar familiar (FPF). **Métodos:** trata-se de estudo de coorte retrospectivo envolvendo pacientes com diagnóstico de FPF. A classificação do padrão tomográfico seguiu as recomendações das diretrizes da ATS/ERS/JPS/ALAT de 2018. A análise de sobrevida foi estimada pelas curvas de Kaplan-Meier e calculadas pelo teste de Log-Rank. Foram considerados significativos os valores de $p < 0.05$. **Resultados:** Foram incluídos 50 pacientes, com média de idade de 67 ± 8.3 anos, sendo mais frequentes: o sexo feminino (54%), tabagistas (54%), padrão na tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) do tórax foi consistente com diagnósticos alternativos (76%) e diagnóstico de fibrose pulmonar idiopática (52%). Pacientes com queda $\geq 10\%$ na capacidade vital forçada em porcentagem do previsto (CVF%) tiveram menor sobrevida ($p = 0.04$). Não houve diferença na sobrevida quando se comparou os padrões apresentados na TCAR de pneumonia intersticial usual (PIU) e não PIU ($p = 0.4$) e também quando se comparou o diagnóstico final de fibrose pulmonar idiopática com outros diagnósticos ($p = 0.5$). **Conclusões:** pacientes com FPF e progressão de doença têm menor sobrevida; e o prognóstico independe do padrão tomográfico e do diagnóstico final.

Palavras chave: fibrose pulmonar familiar, sobrevida, doenças pulmonares intersticiais.

ABSTRACT:

Objectives: Verify possible risk factors related with the progression of disease and with survival of patients with familial pulmonary fibrosis (FPF). **Methods:** cohort study, retrospective with patients with FPF. Classification of tomographic pattern was based on the recommendations of 2018 ATS/ERS/JPS/ALAT guideline. Survival analysis was estimated by Kaplan-Meier graphics and calculated by Longrank test. Statistical relevant values were $p < 0.05$. **Results:** Fifty patients were included, with mean age of $67,8 \pm 8,3$ years. Were more frequent: females (54%), smokers (54%), high resolution computed tomography (HRCT) consistent with other diagnoses (76%) and idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) as final diagnosis. Patients with decline $\geq 10\%$ of forced vital capacity percentage of predicted (FVC%) had a shorter survival ($p=0.04$). There was no difference when comparing HRCT patterns of usual interstitial pneumonia (UIP) with non-UIP patterns ($p=0.4$), and also, when comparing IPF with other diagnoses. **Conclusions:** FPF patients with disease progression have shorter survival, and, prognosis does not depend of HRCT pattern or final diagnosis.

Keywords: familial pulmonary fibrosis, survival, interstitial lung disease.

INTRODUÇÃO

A fibrose pulmonar familiar (FPF) é definida como a presença de dois ou mais membros da mesma família com algum tipo de doença pulmonar intersticial (DPI)¹. Os primeiros casos foram descritos nas décadas de 50-60 (referencia da tese da betariz) e a partir dos anos 2000, com o crescimento e aumento da disponibilidade de técnicas para investigação genética, o interesse por casos familiares de DPI tem sido destacado na literatura^{2; 3; 4}.

A FPF pode se apresentar com diferentes padrões na tomografia computadorizada de tórax (TCAR)^{1; 4; 5}. Além do clássico padrão de pneumonia intersticial usual (PIU) TCAR, a FPF está associada com padrões de TCAR de PIU possível até padrões de diagnósticos alternativos à PIU^{1; 4; 5}. As frequências desses padrões são variáveis entre os estudos^{1; 4; 5}. Quanto ao fenótipo da FPF, há diversas apresentações, sendo

identificadas, principalmente, na forma de fibrose pulmonar idiopática (FPI), de pneumonite por hipersensibilidade (PH), pneumonia intersticial não específica (PINE) e pneumonia em organização criptogênica (POC)^{1; 4; 5; 6; 7}. Acreditava-se que a FPF ocorresse em idade mais precoce comparado a outras doenças fibrosantes, como a FPI⁵, havendo, entretanto, descrição de média de idade ao diagnóstico de 68 anos¹, comparável à FPI. Há relatos de associação entre neoplasia pulmonar e FPF e de que exacerbações e progressão mais rápida são mais frequentes na FPF que em casos esporádicos⁸.

Sugere-se que a sobrevivência da FPF seja inferior à dos casos esporádicos e independente do padrão tomográfico apresentado pelo paciente. Estudo italiano que incluiu 46 pacientes pertencentes a 30 famílias mostrou sobrevivência semelhante entre os padrões tomográficos em um ano de seguimento⁵. No entanto, são necessários dados mais robustos a respeito da sobrevivência e sua forma de evolução clínica.

No melhor do nosso conhecimento, não existe, até o momento, nenhum estudo publicado envolvendo pacientes brasileiros avaliando a progressão e sobrevivência de pacientes com FPF. Dessa forma, os objetivos deste estudo foram verificar os fatores relacionados com a sobrevivência e progressão da doença de pacientes com FPF.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de coorte, retrospectivo, que incluiu pacientes com diagnóstico confirmado de pneumopatia intersticial por qualquer etiologia, com história familiar positiva para DPLs, maiores de 18 anos, em acompanhamento regular no ambulatório de doenças pulmonares intersticiais do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), entre 01/08/2014 e 31/08/2019.

Todos os pacientes incluídos concordaram e assinaram o TCLE. O projeto de pesquisa foi aprovado no Comitê de Ética da UFMG sob o número: 448.43215.5.0000.5149.

Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, com diagnóstico confirmado – através da TCAR e/ou da biópsia pulmonar - de pneumopatia intersticial por qualquer etiologia, que tivessem pelo menos um caso adicional de familiares de primeiro

grau de parentesco acometidos pela doença. Para esses pacientes era necessário que a TCAR do familiar de primeiro grau acometido estivesse disponível para ser analisadas pelos membros da equipe de pesquisa. Foram excluídos os pacientes incapacitados de realizar testes de função pulmonar e que não conseguissem comprovar a presença de doença intersticial na família.

Procedimentos

A coleta de dados foi realizada por meio de avaliação de prontuários e entrevistas com os pacientes e familiares utilizando um formulário específico para o estudo. As seguintes variáveis foram coletadas: idade ao diagnóstico, Grau de dispneia segundo a escala *Medical Research Council* modificada (mMRC) na primeira consulta⁹, Saturação periférica de oxigênio (SpO₂) em ar ambiente na primeira consulta, história de exposição ao tabagismo (considerou-se tabagista o indivíduo que fumou pelo menos 100 cigarros ou equivalente na vida, e ex-tabagista quando o hábito havia sido interrompido há mais de 12 meses¹⁰, história de exposição domiciliar a antígenos inalatórios orgânicos (presença de mofo, pássaros, travesseiro ou acolchoado de pena de ganso, principalmente), história de exposição ocupacional antígenos sabidamente associados a pneumoconioses, data do diagnóstico (definida pela data da TCAR ou da biópsia nos casos que foram investigados de forma invasiva) e data da última consulta ou óbito. As imagens tomográficas foram analisadas de maneira cega por dois médicos radiologistas torácicos, que classificaram os padrões encontrados, inicialmente, em uma de quatro categorias, segundo recomendações da associação American Thoracic Society/ European Respiratory Society/ Japanese Respiratory Society/ Latinoamericana do Tórax (ATS/ERS/JPS/ALAT)¹¹: padrão típico de pneumonia intersticial usual (PIU); padrão provável de PIU; padrão indeterminado para PIU; e achados tomográficos mais consistentes com outros diagnósticos. Naqueles casos em que os diagnósticos dos radiologistas não foram concordantes, a conclusão final foi obtida em consenso entre os dois radiologistas. Todos os profissionais possuíam larga experiência em DPI de longa

data. Após a análise e definição dos padrões tomográficos, os pacientes foram divididos em dois grupos:

Grupo 1: incluiu todos os pacientes com padrão em TCAR de PIU definitivo;

Grupo 2: incluiu os pacientes com padrões tomográficos Não-PIU, ou seja, todos os que tinham algum dos seguintes padrões: PIU possível, indeterminado ou inconsistente com PIU.

Nos pacientes que foram submetidos à biópsia pulmonar, avaliou-se o tipo de biópsia, se transbrônquica ou cirúrgica, e se análise histopatológica foi conclusiva. As alterações encontradas na biópsia foram revistas por patologista especializado em pulmão e classificadas de acordo com a ATS/ERS/JPS/ALAT¹¹.

Para a realização da espirometria utilizou-se o espirômetro da marca Koko (Pulmonary Data Service, Inc Company, Louisville, CO, USA). Os critérios de aceitação e reprodutibilidade para os testes de função pulmonar seguiram as recomendações da American Thoracic Society¹². Os valores encontrados foram relatados como valores absolutos e porcentagem em relação aos valores previstos para a população brasileira¹³. As variáveis analisadas foram: capacidade vital forçada (CVF), e porcentagem do predito da CVF, volume expiratório forçado do primeiro segundo (VEF1), relação VEF1/CVF. A espirometria foi realizada em todos os pacientes incluídos na data do diagnóstico e semestralmente após o diagnóstico. Progressão de doença foi definida como a queda na capacidade vital forçada (CVF) maior que 10% do previsto no primeiro ano após o diagnóstico¹⁴. O desfecho definido foi óbito.

Análise dos dados

Para análise dos resultados foi utilizado o programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* versão 2.1 e o *R software* versão 3.5.2. As variáveis contínuas foram apresentadas como média e desvio-padrão ou mediana, mínimo e máximo, quando indicado; e as variáveis categóricas descritas como proporções.

Testou-se a hipótese de normalidade dos dados da CVF em valor absoluto e porcentagem (CVF%) por meio do teste de Shapiro-Wilk, definido um p-valor superior a 0,05. Como a suposição de normalidade foi atendida, realizou-se um teste-t pareado para comparação da média da CVF% na linha de base com a média das medidas na última informação disponível. Para comparação média da CVF% (final e inicial) no grupo PIU

versus Não-PIU, realizou-se a análise de variância (ANOVA). As suposições de normalidade, homogeneidade das variâncias e independência foram avaliadas pelos testes de Shapiro-Wilk, Bartlett e Durbin-Watson. Para a análise da sobrevida desses pacientes, o desfecho considerado foi óbito. Os dados de sobrevivência foram apresentados por meio do estimador Kaplan-Meier e calculados pelo teste Log Rank.

RESULTADOS

Ao todo, 58 pacientes preencheram critérios de inclusão. No entanto, somente 50 possuíam ao menos duas medidas espirométricas e, portanto, foram incluídos na análise final. O tempo mediano de acompanhamento foi de 23,3 meses (mínimo de 1,8; máximo: 159,3). Quatorze (28%) pacientes evoluíram para óbito. Entre os pacientes incluídos, o sexo feminino foi mais frequente (54%) assim como o tabagismo (54%). A média de idade foi de $67,8 \pm 8,3$ anos, com idade mínima de 52 anos e máxima de 89 anos. A maioria dos pacientes apresentavam padrão tomográfico não PIU (76%). O diagnóstico mais frequente foi de FPI (52%), seguido por PH (32%), 12% ainda apresentam diagnóstico final indefinido, 2% tinham diagnóstico de colagenose e 2% de sarcoidose. A maioria não fez biópsia (30%) e não foi submetido a nenhum tratamento com antifibróticos (70%). Na análise da espirometria, 62% apresentaram-se com distúrbio ventilatório restritivo sendo, 46% em grau leve. As características da amostra de acordo com a presença ou não do desfecho estão representadas na tabela 1.

Tabela 1: Descrição da amostra de acordo com desfecho.

Variáveis	Todos N=50	Óbito		P-valor
		Não N=36	Sim N=14	
Sexo:				1.000
Feminino	27 (54%)	19 (70.4%)	8 (29.6%)	
Masculino	23 (46%)	17 (73.9%)	6 (26.1%)	
Padrão TCAR:				0.718
PIU	12 (24%)	8 (66.7%)	4 (33.3%)	
Não PIU	38 (76%)	28 (73.7%)	10 (26.3%)	
Evolução CVF:				0.301
Declínio <10%	29 (58%)	23 (79.3%)	6 (20.7%)	

Declínio \geq 10%	21 (42%)	13 (61.9%)	8 (38.1%)	
Tabagismo:				0.552
Sim	27 (54%)	18 (66.7%)	9 (33.3%)	
Não	23 (46%)	18 (78.3%)	5 (21.7%)	
Biópsia:				0.586
Biópsia TB	6 (12%)	4 (66.7%)	2 (33.3%)	
Biópsia Cirúrgica	14 (28%)	9 (64.3%)	5 (35.7%)	
Não fez	30 (60%)	23 (76.7%)	7 (23.3%)	
DCO:				0.274
>75	5 (20%)	5 (100%)	0 (0%)	
\leq 75	20 (80%)	13 (65%)	7 (35%)	
Tratamento:				0.700
Nenhum	35 (70%)	26 (74.3%)	9 (25.7%)	
Nintedanibe	6 (12%)	4 (66.7%)	2 (33.3%)	
Pirfenidona	9 (18%)	6 (66.7%)	3 (33.3%)	
Distúrbio ventilatório restritivo:				0.872
Grave	4 (8%)	3 (75%)	1 (25%)	
Leve	23 (46%)	17 (73.9%)	6 (26.1%)	
Moderado	4 (8%)	2 (50%)	2 (50%)	
Ausente	19 (38%)	14 (73.7%)	5 (26.3%)	
Diagnóstico:				0.436
Colagenose	1 (2%)	1 (100%)	0 (0%)	
FPI	26 (52%)	21 (80.8%)	5 (19.2%)	
Indefinido	6 (12%)	4 (66.7%)	2 (33.3%)	
PH	16 (32%)	9 (56.2%)	7 (43.8%)	
Sarcoidose	1 (2%)	1 (100%)	0 (0%)	

Legenda: TCAR: tomografia computadorizada de alta resolução; PIU: pneumonia intersticial usual; CVF: capacidade vital forçada; TB: transbrônquica; DCO: difusão de monóxido de carbono; FPI: fibrose pulmonar idiopática; PH: pneumonite por hipersensibilidade.

O comportamento dos valores CVF tanto em absoluto quanto em CVF% geral da amostra é apresentado graficamente na figura 1. Embora os valores das medianas inicial e final apresentem-se próximas, observa-se que houve uma queda na medida final. No total, houve uma queda média de $140 \text{ mL} \pm 0,04\text{mL}$ e $5,4\% \pm 0.81\%$ da CVF em valores

absolutos e porcentagem, respectivamente. Para o valor absoluto da CVF e da CVF% o teste mostrou diferença significativa (p-valor=0,0126 e p-valor=0,0018, respectivamente).

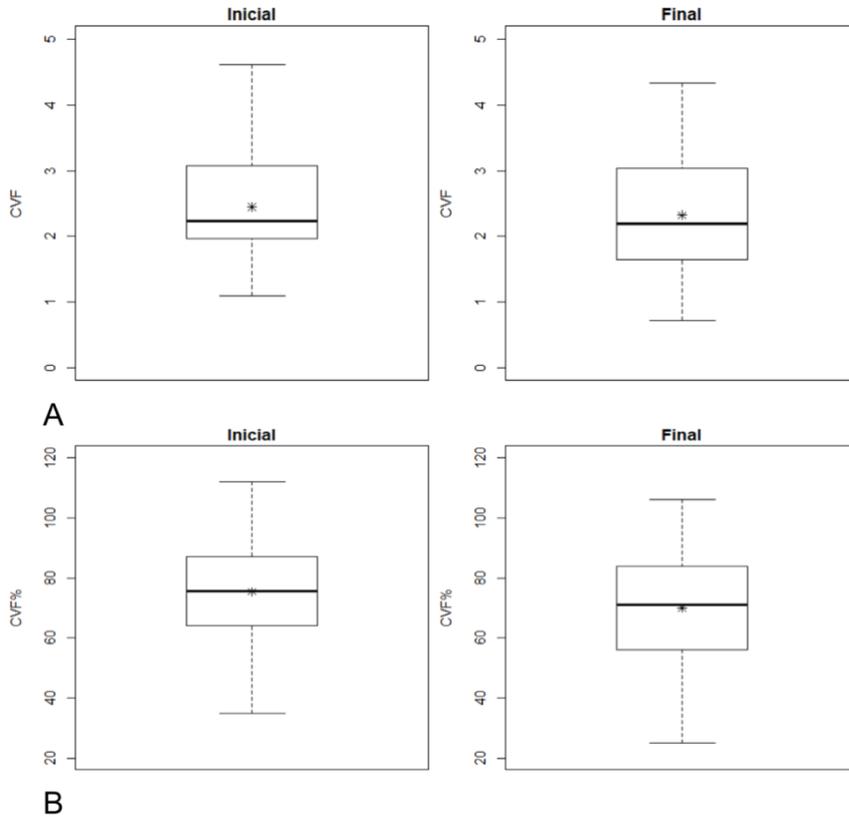


FIGURA 1: Boxplot de variação da capacidade vital forçada (CVF) em toda a amostra. A) CVF em valores absolutos; B) CVF% do predito.

Houve queda de $70\text{ml} \pm 0,11 \text{ mL} \pm$ e $5,2 \pm 6,46\%$, na CVF absoluto e CVF%, respectivamente no grupo PIU e de 130 mL e $5.5 \pm 0,3\%$ no grupo não PIU. Essa diferença não foi estatisticamente relevante.

Entre os 50 pacientes, 21 (42%) evoluíram com progressão da doença (Tabela 2). Não se observaram associações do padrão TCAR, exposição ao tabagismo, diagnóstico final, alteração na DCO ou tratamento com antifibrótico com o declínio da CVF%. Somente a investigação invasiva com biópsia teve associação com a progressão de doença (p=0.005), (Tabela 2).

Tabela 2: Associação das variáveis com evolução da CVF.

Variáveis	Todos N=50	Declínio da CVF		P-valor	Intervalo de confiança (IC)
		<10% N=29	>=10% N=21		
Padrão TCAR:				0.758	1.52 [0.39;5.90]
PIU	12 (24.0%)	6 (20.7%)	6 (28.6%)		
Não PIU	38 (76%)	23 (79.3%)	15 (71.4%)		
DCO:				0.341	3.51 [0.40;108]
>75%	5 (20.0%)	4 (28.6%)	1 (9.09%)		
<= 75%	20 (80.0%)	10 (71.4%)	10 (90.9%)		
Tabagismo:				0.629	0.65 [0.20;2.04]
Não	23 (46.0%)	12 (41.4%)	11 (52.4%)		
Sim	27 (54.0%)	17 (58.6%)	10 (47.6%)		
Biópsia:				0.005	#
Não fez	30 (60.0%)	18 (62.1%)	12 (57.1%)		
Biópsia TB	6 (12.0%)	0 (0.00%)	6 (28.6%)		
Biópsia Cirúrgica	14 (28.0%)	11 (37.9%)	3 (14.3%)		
Tratamento:				0.900	1.31 [0.37;4.56]
Não	35 (70.0%)	21 (72.4%)	14 (66.7%)		
Sim	15 (30.0%)	8 (27.6%)	7 (33.3%)		
Diagnóstico:				0.810	0.74 [0.23;2.33]
Outros	24 (48.0%)	13 (44.8%)	11 (52.4%)		
FPI	26 (52.0%)	16 (55.2%)	10 (47.6%)		

Legenda: CVF: capacidade vital forçada; TCAR: tomografia computadorizada de tórax; DCO: difusão de monóxido de carbono; TB: transbrônquica; FPI: fibrose pulmonar idiopática.

#: não realizado IC na biópsia pois tem lacuna sem evento.

A sobrevida foi avaliada nos tempos 6, 12 e 24 meses. A mediana do tempo de sobrevida livre de óbito foi de 47,3 meses (aproximadamente quatro anos, Figura 2). A tabela 3 mostra a sobrevida livre de evento em 6, 12 e 24 meses de acompanhamento.

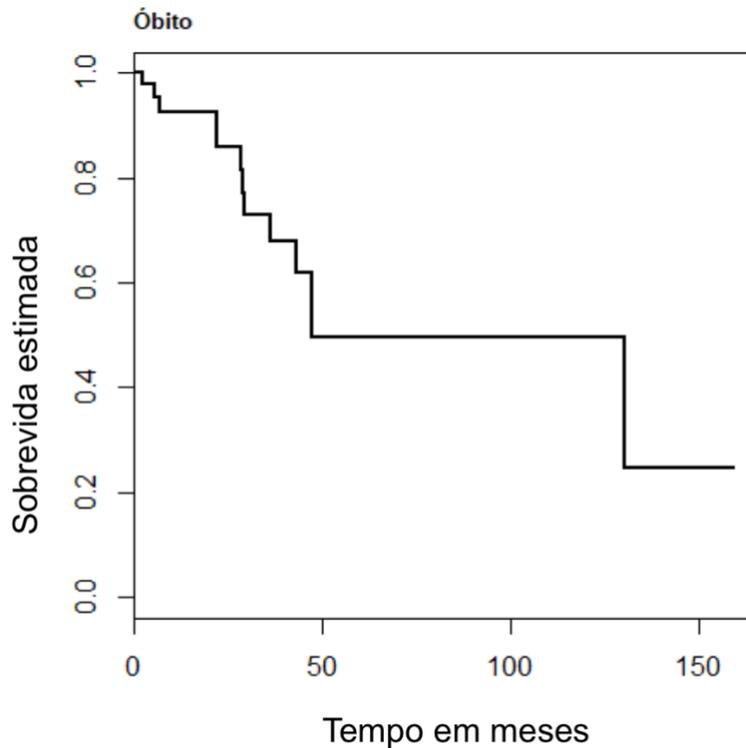


Figura 2: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global da amostra.

Tabela 3- Sobrevida global dos pacientes.

Tempo	Sobrevida	IC 95%
6 meses	0.953	[0.89;1]
12 meses	0.927	[0.85;1]
24 meses	0.858	[0.75; 0,98]

Não houve diferença na curva de sobrevida encontrada em relação ao padrão da TCAR, tabagismo e ao diagnóstico (Figuras 3,4 e 5, Tabela 1 no apêndice 2), o mesmo ocorrendo quando se comparou o diagnóstico de FPI com outros diagnósticos. (Figura 6).

Quando se avaliou a sobrevida comparando-se os pacientes que tiveram progressão da doença, medida pelo declínio da da $CVF\% \geq 10\%$, observou-se diferença estatisticamente significativa ($p= 0,04$), Figura 7.

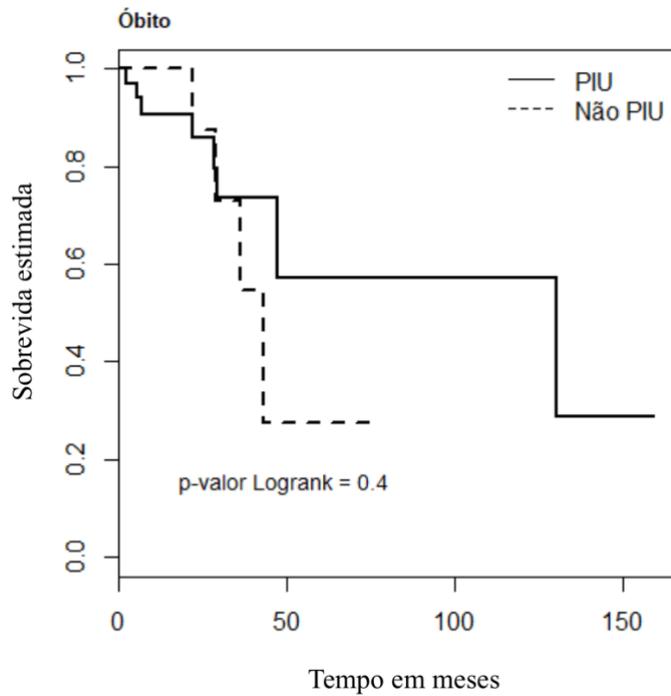


Figura 3: Curva de Kaplan-Meier de acordo com padrão tomográfico: pneumonia intersticial usual (PIU) versus Não - PIU.

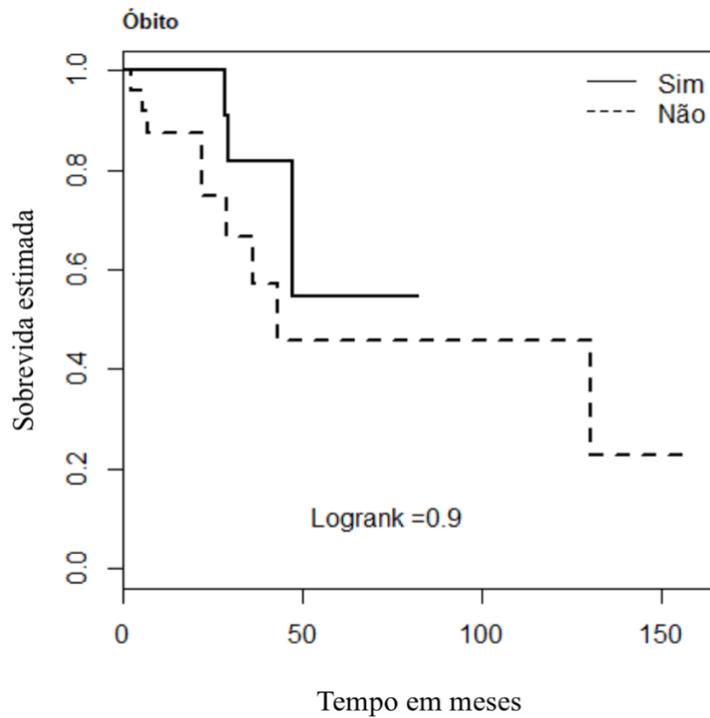


Figura 4: Curva de Kaplan-Meier de acordo com a presença ou não de tabagismo.

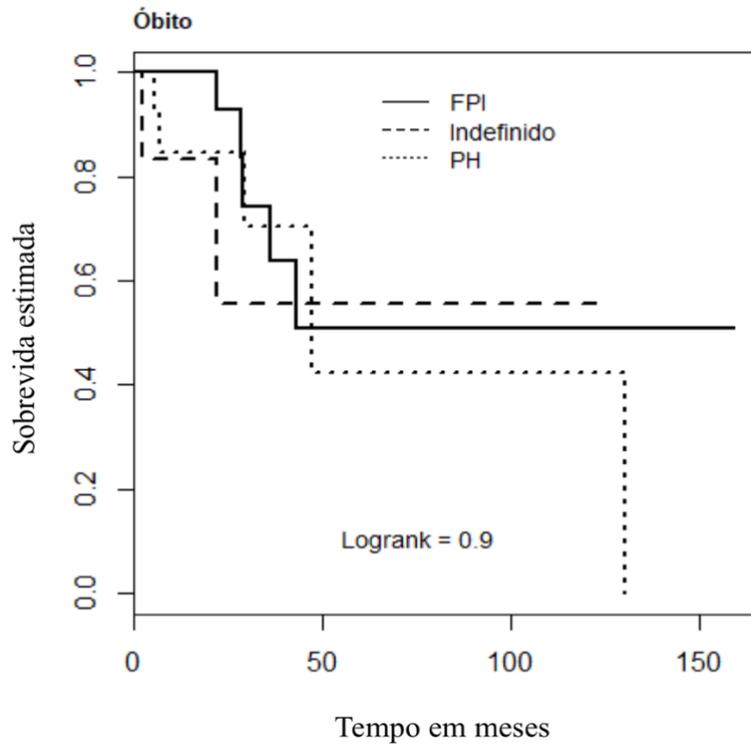


Figura 5: Curva de Kaplan-Meier de acordo com diagnóstico.

Legenda: FPI: fibrose pulmonar idiopática; PH: pneumonite por hipersensibilidade.

*Sarcoidose de DPI-DTC não estão mostradas na figura pois os únicos pacientes representantes evoluíram para óbito.

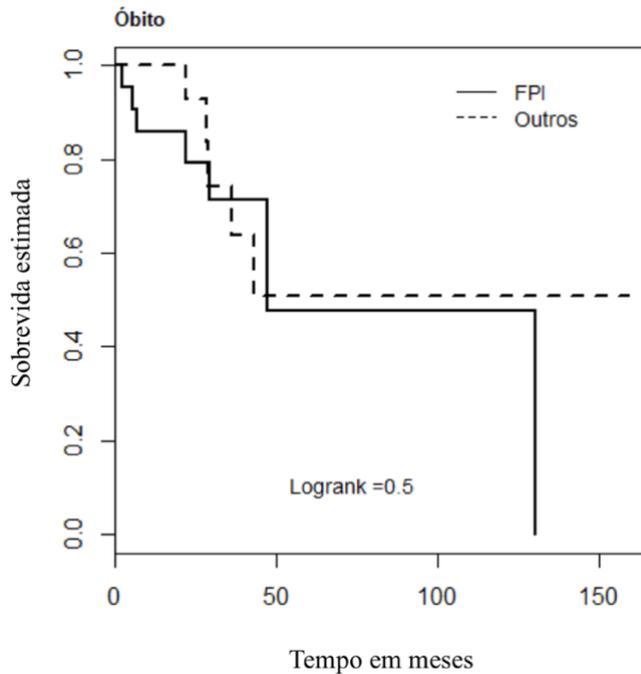


Figura 6: Curva de Kaplan-Meier: fibrose pulmonar idiopática (FPI) versus outros diagnósticos.

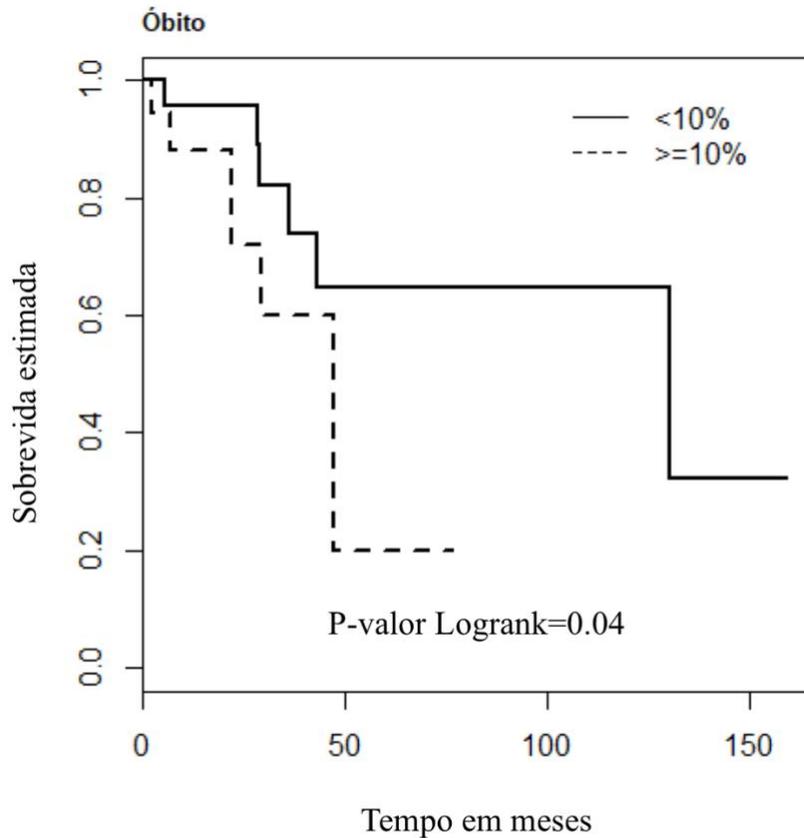


Figura 7: Curva de Kaplan-Meier de acordo com declínio da CVF%.

DISCUSSÃO

Os principais resultados deste estudo mostraram que pacientes com FPF e declínio na CVF $\geq 10\%$ têm pior sobrevida e este desfecho é independente do padrão TCAR e do fenótipo apresentado.

A sobrevida geral da amostra foi de aproximadamente quatro anos (47,3 meses), tempo inferior ao encontrado em outros estudos⁵, mas não foi influenciada pelo fenótipo do paciente e nem pelo seu padrão tomográfico. Existem poucos relatos sobre o tempo de sobrevida de pacientes com FPF. Bennet et al relataram um tempo de sobrevida superior ao deste estudo, 7,31 anos, mas, semelhante ao presente estudo, sem diferença entre os padrões de TCAR. Até o momento, este é o primeiro trabalho que traz dados de avaliação da sobrevida de pacientes brasileiros com FPF. Em outras doenças, como na artrite reumatoide e na FPI, o padrão de TCAR PIU implica em deterioração funcional

mais rápida^{15; 16; 17}. Diante disso, foi investigado o comportamento dos pacientes com FPF com este padrão tomográfico, da presente amostra em relação à progressão das doenças. Os achados confirmam que a FPF, ao contrário de outras doenças pulmonares fibrosantes, tem caráter progressivo e com queda mais rápida da função pulmonar, independente do padrão tomográfico.

Os testes de função pulmonar nas DPIs mostram DCO reduzida e espirometria com padrão de distúrbio ventilatório restritivo. Sabe-se que a medida de CVF reduzida é um fator que contribui para maior mortalidade nos pacientes com outras doenças fibrosantes como DPI-DTC, PH crônica e FPI^{18; 19; 20; 21; 22; 23; 24} e isso foi confirmado na presente série. Conforme já aceito em outras doenças, a observação de queda superior ou igual a 10% do valor predito da CVF% no seguimento dos pacientes com DPIs está associada à pior prognóstico e menor sobrevida^{14; 19; 24; 25}, o que foi também observado no presente estudo (Figura 4).

Sabe-se que procedimentos de biopsia pulmonar podem desencadear quadros de exacerbação das DPIs, e, portanto, o achado de que este procedimento tem relação como desfecho escolhido já era previsto^{26; 27}.

A idade de apresentação da FPF foi superior neste estudo comparado a dados publicados^{5; 28}, assim como foi o predomínio de pacientes do sexo feminino também foi de encontro a dados internacionais^{1; 5; 29}. Essas características epidemiológicas são semelhantes àquelas de uma série de casos de FPF brasileira que evidenciou média de idade de 66 anos ao diagnóstico assim como a predominância de mulheres⁴. O maior número de mulheres pode estar relacionado com maior número de casos de PH nos estudos brasileiros do que estudos internacionais, já que PH é uma DPI com predominância em sexo feminino^{30; 31}.

Apesar de o padrão tomográfico mais comumente descrito na FPF ser o de PIU, o encontro de outros padrões de TCAR na FPF, desde PIU até padrões inconsistentes com PIU, já é amplamente reconhecido. Todavia, a frequência desses padrões é diferente entre os estudos publicados^{4; 5; 6; 7; 28; 32}. Krauss et al, em estudo que avaliou características clínicas de FPF em formas esporádicas, incluíram 78 pacientes todos com padrão TCAR de PIU²⁸. Já Bennet et e Steele et al, mostraram uma frequência maior de padrão PIU, 54,3% e 85,9%, respectivamente^{1; 5}. Nestes dois estudos, o segundo padrão

mais encontrado foi o de PINE. Já nos estudos de Hortense et al e Lee et al, o primeiro com 36 pacientes e o segundo com 289, o padrão TCAR mais encontrado foi de inconsistente com PIU, com elevado número de padrões incaracterísticos^{4; 32}. No presente estudo, os padrões Não PIU foram mais frequentes: 15 (34%) eram de PIU possível, 10 (22,7%) indeterminados e 19 (43,3%) inconsistentes com PIU. Dentre os inconsistentes, o principal padrão encontrado também foi o de PINE, perfazendo 61,9% deste padrão^{1; 5}. Esperava-se que alguns pacientes ainda tivessem diagnósticos ainda indefinidos, mas na nossa amostra essa frequência foi inferior à de outros registros. Encontraram-se registros com padrões tomográficos e diagnósticos ainda não estabelecidos com variação de 31,4% até 55% da amostra^{4; 32}.

Quanto ao diagnóstico final, houve maior número de casos com fenótipo de FPI na presente amostra. Dentre pacientes com FPI, nove foram submetidos a investigação invasiva por apresentaram padrão não PIU. Apesar da série brasileira anteriormente publicada ter mostrado uma porcentagem superior de pacientes com padrões incompatíveis com FPI (71,4%) e somente 17% com padrão de FPI, o resultado encontrado nesse estudo não surpreende, uma vez a literatura mostra que de 2% a 19% dos casos de DPI em forma idiopática tem associação familiar³³. Outros dois grandes estudos trouxeram dados semelhantes: o de Steele et al descreveu uma ocorrência de FPI em 85,9% dos pacientes com FPF definitiva no seu trabalho com 111 famílias com FPF e, Bennet et al, uma frequência de 54,5% na sua amostra de 46 pacientes com FPF com padrão TCAR associado a FPI^{1; 5}. Apesar do maior número de casos de doenças fibrosantes em formas idiopáticas, a FPF tem comportamento heterogêneo, já sendo associada a outros fenótipos além da FPI. A PH foi o segundo diagnóstico mais comum nesta amostra, com 30,6% dos casos. A PH é uma das DPIs mais prevalentes no nosso meio, com prevalência de 19% em um levantamento multicêntrico nacional³⁴. Estudo de Lee HY et al viu em sua amostra de 289 pacientes, uma frequência de 12% dos diagnósticos de PH³². Comparado com dados de literatura internacional, a PH parece ser mais frequente no Brasil do que em outros países. Em estudo de coorte que avaliou taxa de incidência de DPI(s) numa população dinamarquesa³⁵, PH foi a terceira causa mais frequente (7%). Já no Brasil, um levantamento de um único centro mostrou a frequência de PH em 15% dos casos de DPIs, perdendo somente para DPI secundária a

colagenoses; neste levantamento a FPI foi a terceira causa de DPI³⁶. Dessa forma, a elevada frequência do diagnóstico de PH é compatível com a epidemiologia brasileira desta patologia.

Este estudo apresenta algumas limitações. A primeira delas diz respeito aos poucos dados de DCO e a ausência de dados da distância caminhada no teste de caminhada de 6 minutos. A DCO não é um exame amplamente disponível na rede pública de saúde, e por isso tem o acesso mais limitado dos pacientes. Apesar disso, a espirometria e o acompanhamento da CVF são amplamente aceitos como medidas confiáveis de avaliação da progressão e evolução das doenças pulmonares fibrosantes, bastando para interpretar a progressão de doença e sobrevida. Outra limitação a ser citada é o baixo número de pacientes que atingiram o desfecho desta análise. Muitos pacientes já iniciaram a investigação de doença intersticial após o óbito do caso índice, antes mesmo de desenvolverem sintomas e, por isso, apresentam doença mais inicial e função pulmonar mais preservada. Uma terceira limitação é a ausência de cálculo amostral, para poder confirmar os resultados, no entanto, a amostra do presente estudo é maior que de outros semelhantes.

Em conclusão, os resultados deste estudo mostraram que pacientes com FPF e progressão de doença têm menor sobrevida e que o prognóstico independe do padrão tomográfico e do diagnóstico final. Estudos genéticos, em andamento, avaliando mutações associadas e possíveis biomarcadores da doença permitirão, num futuro próximo, diagnóstico e instituição de tratamento mais precoces.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 STEELE, M. P. et al. Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 172, n. 9, p. 1146-52, Nov 2005. ISSN 1073-449X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16109978> >.
- 2 BONANNI, P. P.; FRYMOYER, J. W.; JACOX, R. F. A FAMILY STUDY OF IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS. A POSSIBLE DYSPROTEINEMIC AND GENETICALLY DETERMINED DISEASE. *Am J Med*, v. 39, p. 411-21, Sep 1965. ISSN 0002-9343. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14338292> >.

- 3 PEABODY, J. W.; HAYES, E. W. Idiopathic pulmonary fibrosis; its occurrence in identical twin sisters. *Dis Chest*, v. 18, n. 4, p. 330-44, Oct 1950. ISSN 0096-0217. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14778377> >.
- 4 HORTENSE, A. B. et al. Fibrose pulmonar familiar: um espectro heterogêneo de apresentações. 45 2019.
- 5 BENNETT, D. et al. Familial pulmonary fibrosis: Clinical and radiological characteristics and progression analysis in different high resolution-CT patterns. *Respir Med*, v. 126, p. 75-83, 05 2017. ISSN 1532-3064. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28427553> >.
- 6 WINSTONE, T. et al. Biopsy-proven recurrent, acute, familial hypersensitivity pneumonitis: A case report and literature review. *Respir Med Case Rep*, v. 24, p. 173-175, 2018. ISSN 2213-0071. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29977789> >.
- 7 OKAMOTO, T. et al. A familial history of pulmonary fibrosis in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Respiration*, v. 85, n. 5, p. 384-90, 2013. ISSN 1423-0356. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22688445> >.
- 8 RAVAGLIA, C. et al. Features and outcome of familial idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, v. 31, n. 1, p. 28-36, Apr 2014. ISSN 2532-179X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24751451> >.
- 9 MAHLER, D. A.; WELLS, C. K. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest*, v. 93, n. 3, p. 580-6, Mar 1988. ISSN 0012-3692. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3342669> >.
- 10 (CDC), C. F. D. C. A. P. Cigarette smoking among adults and trends in smoking cessation - United States, 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, v. 58, n. 44, p. 1227-32, Nov 2009. ISSN 1545-861X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19910909> >.
- 11 RAGHU, G. et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 198, n. 5, p. e44-e68, Sep 2018. ISSN 1535-4970. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30168753> >.
- 12 MILLER, M. R. et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*, v. 26, n. 2, p. 319-38, Aug 2005. ISSN 0903-1936. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16055882> >.
- 13 PEREIRA, C. A.; SATO, T.; RODRIGUES, S. C. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol*, v. 33, n. 4, p. 397-406, 2007 Jul-Aug 2007. ISSN 1806-3756. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17982531> >.

- 14 KOLB, M.; VAŠÁKOVÁ, M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir Res*, v. 20, n. 1, p. 57, Mar 2019. ISSN 1465-993X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30871560> >.
- 15 KIM, E. J. et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*, v. 35, n. 6, p. 1322-8, Jun 2010. ISSN 1399-3003. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19996193> >.
- 16 ROJAS-SERRANO, J. et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease (RA-ILD): methotrexate and the severity of lung disease are associated to prognosis. *Clin Rheumatol*, v. 36, n. 7, p. 1493-1500, Jul 2017. ISSN 1434-9949. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28585060> >.
- 17 SALISBURY, M. L. et al. Possible UIP pattern on high-resolution computed tomography is associated with better survival than definite UIP in IPF patients. *Respir Med*, v. 131, p. 229-235, 10 2017. ISSN 1532-3064. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28947036> >.
- 18 PATERNITI, M. O. et al. Acute Exacerbation and Decline in Forced Vital Capacity Are Associated with Increased Mortality in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*, v. 14, n. 9, p. 1395-1402, Sep 2017. ISSN 2325-6621. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28388260> >.
- 19 JO, H. E. et al. Baseline characteristics of idiopathic pulmonary fibrosis: analysis from the Australian Idiopathic Pulmonary Fibrosis Registry. *Eur Respir J*, v. 49, n. 2, 02 2017. ISSN 1399-3003. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28232409> >.
- 20 ZAMORA-LEGOFF, J. A. et al. Progressive Decline of Lung Function in Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol*, v. 69, n. 3, p. 542-549, 03 2017. ISSN 2326-5205. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27788297> >.
- 21 SÁNCHEZ-CANO, D. et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: data from the spanish scleroderma study group. *Rheumatol Int*, v. 38, n. 3, p. 363-374, Mar 2018. ISSN 1437-160X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29322341> >.
- 22 DOUBKOVÁ, M. et al. EMPIRE Registry, Czech Part: Impact of demographics, pulmonary function and HRCT on survival and clinical course in idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Respir J*, v. 12, n. 4, p. 1526-1535, Apr 2018. ISSN 1752-699X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28862397> >.
- 23 MOONEY, J. J. et al. Radiographic fibrosis score predicts survival in hypersensitivity pneumonitis. *Chest*, v. 144, n. 2, p. 586-592, Aug 2013. ISSN 1931-3543. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23392130> >.

- 24 GIMENEZ, A. et al. Change in FVC and survival in chronic fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Thorax*, v. 73, n. 4, p. 391-392, 04 2018. ISSN 1468-3296. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28883091> >.
- 25 SOLOMON, J. J. et al. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*, v. 47, n. 2, p. 588-96, Feb 2016. ISSN 1399-3003. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26585429> >.
- 26 RAJ, R.; BROWN, K. K. Mortality Related to Surgical Lung Biopsy in Patients with Interstitial Lung Disease. *The Devil Is in the Denominator. Am J Respir Crit Care Med*, v. 193, n. 10, p. 1082-4, 05 2016. ISSN 1535-4970. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27174478> >.
- 27 AMUNDSON, W. H. et al. Acute exacerbation of interstitial lung disease after procedures. *Respir Med*, v. 150, p. 30-37, Apr 2019. ISSN 1532-3064. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30961948> >.
- 28 KRAUSS, E. et al. Clinical characteristics of patients with familial idiopathic pulmonary fibrosis (f-IPF). *BMC Pulm Med*, v. 19, n. 1, p. 130, Jul 2019. ISSN 1471-2466. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31319833> >.
- 29 KROPSKI, J. A. et al. Extensive phenotyping of individuals at risk for familial interstitial pneumonia reveals clues to the pathogenesis of interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 191, n. 4, p. 417-26, Feb 2015. ISSN 1535-4970. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25389906> >.
- 30 LIMA, M. S. et al. Subacute and chronic hypersensitivity pneumonitis: histopathological patterns and survival. *Respir Med*, v. 103, n. 4, p. 508-15, Apr 2009. ISSN 1532-3064. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19179061> >.
- 31 GOMES, P. S. CA-153 como marcador de atividade e gravidade na pneumonite de hipersensibilidade crônica. 2019. Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo.
- 32 LEE, H. Y. et al. High-resolution CT scan findings in familial interstitial pneumonia do not conform to those of idiopathic interstitial pneumonia. *Chest*, v. 142, n. 6, p. 1577-1583, Dec 2012. ISSN 1931-3543. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23364926> >.
- 33 VAN MOORSEL, C. H. et al. Surfactant protein C mutations are the basis of a significant portion of adult familial pulmonary fibrosis in a dutch cohort. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 182, n. 11, p. 1419-25, Dec 2010. ISSN 1535-4970. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20656946> >.

- 34 SOARES, M. R. et al. Multicenter Registry of interstitial lung diseases in Brazil European Respiratory Society Congress. Madrid. 2019
- 35 HYLDGAARD, C. et al. A cohort study of interstitial lung diseases in central Denmark. *Respir Med*, v. 108, n. 5, p. 793-9, May 2014. ISSN 1532-3064. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24636811> >.
- 36 TIBANA, R. C. C. Fibrose pulmonar idiopática e outras doenças pulmonares intersticiais em pacientes com padrão tomográfico de pneumonia intersticial usual possível submetidos à biópsia pulmonar cirúrgica no Brasil. 2017. Departamento de Pneumologia, Escola Paulista de Medicina - UNIFESP, São Paulo.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse foi o primeiro trabalho a avaliar a sobrevida dos pacientes com FPF brasileiros. Como já mostrado neste estudo, a FPF tem comportamento heterogêneo, apresentando múltiplas formas de apresentação e padrões tomográficos variáveis. Ao contrário do que se observa em outras causas de fibrose pulmonar, o padrão tomográfico de PIU não implicou em pior prognóstico.

Acessar dados de pacientes brasileiros vai além de somente esclarecer a nosologia local; contribui para investigar potenciais fatores associados a pior sobrevida, de modo, que se possa atuar de forma precoce, retardando a progressão da doença.

Os principais achados desse estudo, portanto, são de que a sobrevida independe do padrão tomográfico apresentado pelo paciente e, de que o declínio superior ou igual a 10% da CVF% do predito está fortemente implicado com a menor sobrevida.

9. PERSPECTIVAS FUTURAS

Diante deste estudo, têm-se as seguintes perspectivas:

1. Aumento no número de diagnósticos de FPF;
2. Acompanhamento precoce de pacientes com DPI inicial, ainda não sintomática;
3. Início precoce de drogas antifibróticas para os casos indicados, lentificando a progressão da doença ainda em estágio inicial;
4. Investigação de genes associados, que potencialmente podem se tornar biomarcadores.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. KOLB, M; VAŠÁKOVÁ, M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir Res.* 2019; 20:57.
2. STEELE, M.P. et al. Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(9):1146-52.
3. BENNETT D. et al. Familial pulmonar fibrosis: Clinical and radiological characteristics and progression analysis in different high resolution-CT patterns. *Respir Med.* 2017; 126:75-83.
4. HORTENSE, A.B. et al. Fibrose pulmonar familiar: um espectro heterogêneo de apresentações. *J Bras Pneumol.* 2019;45(5):e20180079
5. RAGHU G. et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 192(2):e13-19.
6. CARVALHO C.R.R. et al. Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol.* v.38, Suplemento 2, p.S1-S133, Jun2012.
7. MULLER, N.L. et al. Fibrosing alveolitis: CT-pathologic correlation. *Radiology.* 1986;160(3):585-8.
8. KATZENSTEIN, A.L. et al. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol.* 1994;18(2):136-47.
9. MULLER, N.L. et al. Idiopathic interstitial pneumonias: high-resolution CT and histologic findings. *Radiographics.* 1997; 17 (4): 1016-22.
10. American thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001, and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(2):277-304.

11. RAGHU, G. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(6):788-824.
12. RAGHU, G. et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 198:44-68
13. MAHER, T.M; STREK, M.E. Antifibrotic therapy for idiopathic pulmonary fibrosis: time to treat. *Respir Res.* 2019.
14. ASHERSON, R.A. Pulmonary involvement in systemic autoimmune diseases. Elsevier, 2004. ISBN: 0-444-51652-2.
15. PEREIRA, C.A.C. et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *Journal of Asthma and Allergy.* 2016;9 171–181.
16. TIBANA, R.C.C. Fibrose pulmonar idiopática e outras doenças pulmonares intersticiais em pacientes com padrão tomográfico de pneumonia intersticial usual possível submetidos à biópsia pulmonar cirúrgica no Brasil. 2017. Dissertação de doutorado. Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2017.
17. TOMEER M.J. et al. Comparison of registries of interstitial lung diseases in three European countries. *Eur Resp J.* 2001;32:114s-8s.
18. SINGH, S. et al. Interstitial Lung Disease in India: Results of a prospective registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(6):801-13.
19. SOARES, M.R. et al. Multicenter Registry of interstitial lung diseases in Brazil. Apresentado em forma de pôster no European Respiratory Society Congress, 2019.
20. GARCÍA-SANCHO, C. et al. Familial pulmonary fibrosis is the strongest risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2011;105(12):1902-7.

21. HOLLAND, A.E. et al. An official European Respiratory Society/ American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J* 2014; 44: 1428–1446
22. Soares MR, Pereira CA. Six-minute walk test: reference values for healthy adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2011;37(5):576-83.
23. MANCUZO, E.V. Distância no teste de caminhada de seis minutos e sobrevida na fibrose pulmonar idiopática no Brasil. *J Bras Pneumol*. 2018;44(4):267-272.
24. ZAPPALA, C.J. et al. Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2010;35(4):830–6.
25. du BOIS, R.M. et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(12):1382–9.
26. REICHMANN, W.M. et al. Change in forced vital capacity and associated subsequent outcomes in patients with newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med*. 2015;15:167.
27. DISTLER, O. et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis– Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2019 Jun 27;380(26):2518-2528.
28. GIMENEZ, A. et al. Change in FVC and survival in chronic fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Thorax* 2018;73:391–392.
29. KING, T.E. et al. A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2083-92.
30. RICHELDI, L. et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2071-82.
31. ROGLIANI, P. et al. Pirfenidone, nintedanib and N-acetylcysteine for treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2016; 40:95-103.
32. MAHER, T.M. et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2019;

33. FLAHERTY, K.R. et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2019
34. GARCIA, C. K. Idiopathic pulmonary fibrosis: update on genetic discoveries. *Proc Am Thorac Soc*. 2011;8(2):158-62.
35. OKAMOTO, T. MIYAZAKI, Y; TOMITA, M; TAMAOKA, M; INASE, N. A Familial History of Pulmonary Fibrosis in Patients with Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Respiration* 2013;85:384-390.
36. WINSTONE, T. et al. Biopsy-proven recurrent, acute, familial hypersensitivity pneumonitis: A case report and literature review. *Respir Med Case Rep*. 2018; 24:173-175.
37. KROPSKI, J.A. et al. Genetic Evaluation and Testing of Patients and Families with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(11): 1423-1428.
38. ROSAS, I.O. et al. Early interstitial lung disease in familial pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(7):698-705.
39. SEIBOLD, M.A. et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2011;364(16):1503-12.
40. HOFFMAN, T.W; VAN MOORSEL, C.H.M; BORIE, R; CRESTANI, B. Pulmonary phenotypes associated with genetic variation in telomere-related genes. *Curr Opin Pulm Med*. 2018;24(3):269-280.
41. CALADO, R.T. Telomeres in lung diseases. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2014;125:173-83.
42. KORFEI, M; RUPPERT, C; LOEH, B; MAHAVADI, P; GUENTHER, A. The role of Endoplasmic Reticulum (ER) stress in pulmonary fibrosis. *Endoplasm. Reticul. Stress Dis*. 2016; 3, 16–49.
43. BORIE, R; KANNENGIESSER, C; CRESTANI, B. Familial forms of nonspecific interstitial pneumonia/idiopathic pulmonary fibrosis: clinical course and genetic background. *Curr Opin Pulm Med* 2012, 18:455 – 461.

44. KRAUSS, E. et al. Clinical characteristics of patients with familial idiopathic pulmonary fibrosis (f-IPF). *BMC Pulmonary Medicine* (2019) 19:130.
45. RAVAGLIA, S. et al. Features and outcome of familial idiopathic pulmonary fibrosis, *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 31 (1) (2014 Apr 18).
46. BENNETT, D. et al. Pirfenidone Therapy for Familial Pulmonary Fibrosis: A Real-Life Study. *Lung.* 13 fev 2019.
47. DEPINHO, R.A.; KAPLAN, K.L. The Hermansky-Pudlak syndrome: report of three cases and review of pathophysiology and management considerations, *Medicine* 64 (1985) 192e202.
48. RICCARDI, V. Von recklinghausen neurofibromatosis, *N. Engl. J. Med.* 305 (1981) 1617e1627.
40. MAKLE, S.K.; PARDEE, N.; MARTIN, C.J. Involvement of the lung in tuberous sclerosis, *Chest* 58 (1970) 538e540.
50. TERRY, R.; SPERRY, W; BRODOFF, B. Adult lipoidosis resembling Niemann-Pick disease, *Am. J. Pathol.* 30 (1954) 263e286.
51. SCHNEIDER, E; EPSTEIN, C; KABACK, M; BRANDES, D. Severe pulmonary involvement in adult Gaucher's disease: report of three cases and review of the literature, *Am. J. Med.* 63 (1977) 475e480.
52. LEY, B; COLLARD, H.R; TALMADGE, E.K. Clinical Course and Prediction of Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183: 431–440.
53. STRAND, M.J; et al. Pulmonary Function and Survival in Idiopathic vs Secondary Usual Interstitial Pneumonia. *CHEST* 2014; 146(3):775-785.
54. SAHOKO, C. et al. Chronic Hypersensitivity Pneumonitis with a Usual Interstitial Pneumonia (UIP)-like Pattern: Correlation between Histopathological and Clinical Findings. 2015;S0012-3692(16)00452-9.
55. MAHLER, D.A.; WELLS, C.K. Evaluation of Clinical Methods for Rating Dyspnea. *CHEST.* 93-131, 1988.

56. DUBE, S. et al. Cigarette smoking among adults and trends in smoking cessation. *Morb.Mortal.Wkly.* 2008; 58: 1227–32.

57. PELLEGRINO, R. et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005; 26(5): 948-68.

58. PEREIRA, C.A.C; SATO, T; RODRIGUES, S.C. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2007; 33(4): 397-406.

APÊNDICE 1 - FORMULÁRIO PARA COLETA DOS DADOS (Fornecido pelo Dr. Carlos Alberto de Castro Pereira e adaptado por Dra. Eliane Mancuzo)

Nome _____ RH _____

Telefone (DDD) _____ email _____

Sexo: Fem Masc Idade: ____ anos. Fumante: Não Atual Ex

Hospedeiro comprometido Não Sim Qual _____

Tempo história: ____ meses Tosse ausente presente

Dispnéia: ausente ; grandes esforços moderados esforços pequenos repouso prejudicada ou MRC _____

História familiar de DPI Não Sim

Colagenose: Não Esclero AR LES Dmista Sjogren Dermatopolio PIAAI SAAS

DRGE não passado atual

DRGE exames: não esofagite hipotonia distal pHmetria anl

Drogas: Não Amiodarona Bleomicina Minociclina MTX ; Nitrofurantoina Carbamazepina Radiação

Outras _____

Exposição PH- Pássaros- pombos, periquitos, papagaios, canários, calopsitas Não Sim ; mofo tintas travesseiro de pena

Exposição ocupacional- Não silicose asbestose poeira mista beriliose metais gases/vapores produtos químicos

Exame físico Normal Hipocratismo digital Lesões de pele _____ Raynaud Mãos de mecânico Artrite lesões oculares

Linfonodos Cardiopatia Estertores em velcro Grasnidos Hepatomegalia

Esplenomegalia

Outros

 Prova funcional: 1: ao diagnóstico

CVF%_____VEF₁%_____VEF₁/CVF_____DCO%_____
SpO₂ rep_____ SpO₂ Ex _____

Prova funcional 2: aos 12 meses

Prova funcional 3: as 24 meses

Autoanticorpos: FAN __FR__ Outros _____

BTB ou **CRIO** Diagnóstica ; achados histológicos compatíveis ; Anormalidades inespecíficas Achados normais/negativos
LBA MØ%_____ N%_____ Li%_____ Eo%_____

Biópsia **cirúrgica** Data _____/_____/_____

Biópsia **de** **outro** **local**

Diagnóstico- Data____/____/_____ Indefinido=0 ; FPI=1 ; Sarcoidose=2 ; PH=3 BOOP=4 ; NSIP=5 ; BRDIP/PID=6 ; PIA=7 ; Pneumoconiose=8 ; LAM=9 ; HX=10 ; Proteinose=11 PnEo=12 ; Bronquiolite=13 ; Vasculite=14 ; Colagenose=15 Esclero ; AR ; LES Dmista ; Sjogren ; Dermatopolio ;PIAAI

;SAAS . ; FBC=16 ; Carcinomatose=17 ; Drogas=18 ;
outros=19;Qual _____

Pulmão terminal=20 ; Microaspiração=21; DPI familiar=22

DMD Não Sim

Diagnóstico _____

TCAR data ___/___/___

ALTERAÇÕES	SIM
Distribuição Craniocaudal	
Predominante LLSS	
Predominante LLII	
Difusa	
Distribuição Axial	
Central /peribroncovascular	
Periférica/subpleural	
Central e periférica	
Predomínio unilateral	
Redução de volume LLSS	
Redução volume LLII	
Opacidades reticulares	
Reticular não septal (irregular)	
Reticular septal	
Linhas subpleurais	
Bandas parenquimatosas	
Nódulos-Tamanho	
Pequenos (abaixo de 1 cm)	
Grandes (acima de 1 cm)	
Grandes- conglomerados/massas	
Escavados	
Distribuição:	
Miliares	
Centrolobulares	
Peribroncovasculares	
Subpleurais	
Tree in bud	
Opacidade aumentada	
Possível dependente	

Vidro fosco	
Sem fibrose	
Com achados de fibrose	
Consolidação	
Ao acaso	
Peribrônquica	
Periférica	
Hipertransparências	
Faveolamento	
Cistos	
Enfisema	
Bronquioloectasias/bronquiectasias tração	
Bronquiectasias não de tração	
Perfusão em mosaico	
Alçaponamento de ar expiratório	
Pleura	
Espessamento/Placas/Calcificações	
Derrame pleural	
Pneumotórax	
Diâmetro artéria pulmonar > aorta	
Gânglios	
Hilares	
Mediastinais	
Calcificações	

Padrão ATS- PIU típica Provável PIU Indeterminada para PIU

Diagnósticos alternativos

APÊNDICE 2 -TABELA DE SOBREVIDA

Tabela 1: Sobrevida e intervalos de confiança de acordo com padrão TCAR, evolução da CVF%, diagnóstico e Tabagismo.

Tempo	Sobrevida	IC 95%
PIU		
6 meses	0,875	[0,673;1]
12 meses	0,875	[0,673;1]
24 meses	0.729	[0.468;1]
Não PIU		
6 meses	0,940	[0,863;1]
12 meses	0,907	[0,811;1]
24 meses	0,859	[0,736;1]
Declínio CVF% >=10%		
6 meses	0.944	[0.844;1]
12 meses	0.881	[0.739;1]
24 meses	0.721	[0.518;1]
Declínio CVF% < 10%		
6 meses	0.958	[0.881;1]
12 meses	0.958	[0.881;1]
24 meses	0.958	[0.881;1]
Indefinido		
6 meses	0.833	[0.583;1]
12 meses	0.833	[0.583;1]
24 meses	0.556	[0.231;1]
FPI		
6 meses	0.929	[0.803;1]
12 meses	0.929	[0.803;1]
24 meses	0.836	[0.649;1]
PH		
6 meses	0.923	[0.789;1]
12 meses	0.846	[0.671;1]

24 meses	0.846	[0.671;1]
Sem passado de tabagismo		
6 meses	0.909	[0.754;1]
12 meses	0.909	[0.754;1]
24 meses	0.909	[0.754;1]
Passado de tabagismo presente		
6 meses	0,918	[0,815;1,]
12 meses	0,874	[0,75;1,]
24 meses	0,749	[0,57 ;0,97]
Não realizou biópsia		
6 meses	0.964	[0.89;1]
12 meses	0.916	[0.81;1]
24 meses	0.855	[0.71;1]
Biópsia Transbrônquica		
6 meses	0.667	[0.3;1]
12 meses	0.667	[0.3;1]
24 meses	-	-
Biópsia cirúrgica		
6 meses	0.917	[0.77;1]
12 meses	0.917	[0.77;1]
24 meses	0.917	[0.77;1]

ANEXO 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Esta pesquisa seguirá os Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução número 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.
Nome: _____

Nós estamos convidando você ou seu responsável legal a participar de um projeto de pesquisa que se chama: Características clínicas, funcionais, moleculares e sobrevida de pacientes com doença pulmonar intersticial

Este Termo de Consentimento pode conter palavras que o(a) senhor(a) não entenda. Peça ao pesquisador que explique as palavras ou informações não compreendidas completamente.

1- Pesquisador principal e outros pesquisadores: Profa. Eliane Viana Mancuzo, professora do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Telefone de contato: (31) 9814-7691 e (31) 3409-9542.

Deborah dos Reis Estrella, mestranda do programa de ciências de saúde do adulto. Telefone de contato: (31) 996122960.

Prof. Ricardo de Amorim Correa, professor do Departamento de Clínica Médica da UFMG. Telefone de contato: (31) 999589575

2- Justificativa do projeto: O conhecimento das características clínicas, da função pulmonar e dos fatores associados ao risco de morte dos pacientes poderá servir de base para o melhor entendimento da doença em nosso meio e para o estabelecimento de políticas públicas mais adequadas à realidade desta população.

3- Objetivos da pesquisa: Verificar como os pacientes com Fibrose Pulmonar Familiar evoluem ao longo do tempo após diagnóstico. Descrever as características clínicas, a espirometria, a difusão de monóxido de carbono e o teste de caminhada destes pacientes.

4- Procedimentos da pesquisa: Caso aceite participar da pesquisa, seus dados contidos em prontuários e exames que já foram e são realizados durante seu acompanhamento serão coletados pelo pesquisador.

5- Benefícios: Os resultados obtidos neste estudo poderão contribuir para compreender melhor o impacto da sua doença respiratória na vida de pacientes como você.

6- Riscos e desconfortos: você se submeterá à coleta de 4 mL de sangue periférico para análise molecular em sangue periférico. O único risco é o do desconforto da punção venosa que será manejado individualmente. Entretanto, sabe-se que o risco de sangramento é mínimo e será realizado por uma equipe qualificada. Você será conduzido

em seu acompanhamento individualizado no Ambulatório de DPI–HC/UFMG sem nenhuma modificação do seu tratamento. O estudo será realizado por meio de consulta ao seu prontuário. As informações obtidas pelo questionário serão confidenciais, com o propósito apenas para a realização desta pesquisa.

7- Direito de recusa: você tem todo o direito de recusar a participar, em qualquer momento da pesquisa, sem nenhum prejuízo em seu atendimento e tratamento.

8- Garantia de esclarecimento: em qualquer momento da pesquisa, você tem direito de receber todas as informações acerca da pesquisa.

9- Garantia de sigilo: toda a informação pessoal obtida nesta pesquisa é confidencial. Os resultados da pesquisa serão apresentados em congressos e poderão ser publicados em revistas médicas, sem nenhuma forma de identificação individual dos participantes.

10- Ressarcimento e indenização: você não receberá nenhuma compensação financeira para sua inclusão neste estudo, caracterizando o seu envolvimento como participação voluntária.

11- Contato com os pesquisadores:

Profa.Eliane Viana Mancuzo, professora do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Telefone de contato: (31) 9814-7691 e (31) 3409-9542.

Deborah dos Reis Estrella, mestranda do programa de ciências de saúde do adulto. Telefone de contato: (31) 996122960.

Ricardo de Amorim Correa, professor do Departamento de Clínica Médica da UFMG. Telefone de contato: (31)999589575.

12- Consentimento:

Li ou alguém leu para mim as informações contidas neste documento antes de assinar o termo de consentimento. Declaro que toda a linguagem técnica utilizada na descrição deste estudo de pesquisa foi satisfatoriamente explicada e que recebi respostas para todas as minhas dúvidas. Confirmando também que recebi uma cópia deste TCLE. Compreendo que sou livre para me retirar do estudo em qualquer momento, sem perda de benefícios ou qualquer outra penalidade.

Dou meu consentimento de livre e espontânea vontade para participar deste estudo.
Belo Horizonte, __ de _____ de _____

Assinatura do participante ou responsável

Assinatura do pesquisador

Em caso de dúvidas sobre aspectos éticos dessa pesquisa, contatar: Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP- UFMG): Av. Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II - 2o andar - Sala 2005, Campus Pampulha - Belo Horizonte, MG – Brasil, CEP: 31270-901 Tel: 3409-4592 Email: coep@prpq.ufmg.br

ANEXO 2 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Características clínicas, funcionais, moleculares e sobrevida de pacientes com doenças pulmonares intersticiais (DPIs) do ambulatório de Doenças Pulmonares Intersticiais do HC/UFMG

Pesquisador: ELIANE VIANA MANCUZO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 44843215.5.0000.5149

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da UFMG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.563.421

Apresentação do Projeto:

Mesma apresentação do parecer 1.114.306 de 18/06/2015

Objetivo da Pesquisa:

Mesmo objetivo do parecer 1.114.306 de 18/06/2015

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Mesma avaliação do parecer 1.114.306 de 18/06/2015

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisadora solicita inclusão de nova metodologia ao estudo que é a análise molecular dos pacientes com Fibrose Pulmonar Familiar.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Novo TCLE e novo projeto foram submetidos.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

SMJ, sou favorável à aprovação da emenda.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o COEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS**



Continuação do Parecer: 2.563.421

desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1082677_E1.pdf	26/02/2018 15:55:54		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_versao_2.pdf	26/02/2018 08:59:32	ELIANE VIANA MANCUZO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Doencas_Pulmonares_Intersticiais_26_02_2019.pdf	26/02/2018 08:59:17	ELIANE VIANA MANCUZO	Aceito
Outros	448432155parecerrelassinado.pdf	08/02/2018 11:10:00	Vivian Resende	Aceito
Outros	448432155reparcialassinado.pdf	08/02/2018 11:09:52	Vivian Resende	Aceito
Folha de Rosto	folha de rosto.pdf	03/05/2015 10:58:55		Aceito
Outros	parecer Pneumo.pdf	28/04/2015 19:53:11		Aceito
Outros	parecer Bias.pdf	28/04/2015 19:52:47		Aceito
Outros	Parecer Camara.pdf	28/04/2015 19:52:19		Aceito
Outros	parecer GEP.pdf	28/04/2015 19:50:43		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE projeto DID.doc	28/04/2015 19:49:21		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto de pesquisa - DPI.docx	28/04/2015 19:49:03		Aceito
Outros	448432155emendaassinada.pdf	26/03/2018 10:50:26	Vivian Resende	Aceito
Outros	448432155pareceremassinado.pdf	26/03/2018 10:50:40	Vivian Resende	Aceito

Situação do Parecer:

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 2.563.421

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 26 de Março de 2018

Assinado por:
Vivian Resende
(Coordenador)

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br