

**Caracterização clínica da Fibrose Pulmonar
Idiopática**
Coorte retrospectiva do Hospital de Braga

Cláudia Daniela Ribeiro Gomes

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(2º ciclo de estudos ou mestrado integrado)

Orientador: Dr. Rui Miguel Mouro de Santos Rolo
Co-orientador: Prof. Doutora Ana Paula Martins

Abril de 2020

Agradecimentos

No decorrer do meu Mestrado Integrado em Medicina, muitas foram as pessoas que, direta e indiretamente, me apoiaram e contribuíram para o meu processo de crescimento e desenvolvimento. Deste modo, não poderia redigir esta Dissertação sem uma palavra de apreço a todos aqueles que tornaram possível a realização deste trabalho.

Ao Doutor Rui Rolo, orientador desta Dissertação, agradeço-lhe a dedicação, empenho e disponibilidade não só ao longo do desenvolvimento do projeto como também na divulgação pública do mesmo. À Prof. Doutora Ana Paula Martins, coorientadora desta Dissertação, agradeço-lhes as excelentes sugestões de trabalho e ajuda sem a qual não conseguiria progredir na análise do problema.

Cabe-me ainda sublinhar o papel da minha família, em especial dos meus pais e irmã, aos quais lhes agradeço a enorme compreensão e apoio incondicional numa etapa decisiva do meu percurso académico. Ao Hugo, pelo suporte emocional em todos os momentos do meu percurso, agradeço-lhe todo o contributo que teve para que fosse possível a realização de mais uma conquista. Aos meus amigos, que, sempre que necessário partilharam a sua experiência pessoal, e nunca me deixaram desmotivar.

Por último, mas não menos importante, agradeço à equipa de Pneumologia e Radiologia do Hospital de Braga e funcionários da Faculdade de Ciências da Saúde, que, de certa forma, tiveram um contributo na realização do trabalho.

Resumo

Introdução: A Fibrose Pulmonar Idiopática é a patologia mais frequente no subgrupo das pneumonias intersticiais idiopáticas. Dada a sua apresentação clínica variável e associação frequente a um mau prognóstico, torna-se relevante uma análise dos diversos parâmetros clínicos assim como um estudo relacional entre a apresentação da doença e seu prognóstico e evolução.

Objetivos: Este estudo foi desenvolvido com objetivo de relacionar a apresentação clínica da doença com o prognóstico e evolução da mesma, numa população de doentes com Fibrose Pulmonar Idiopática seguidos na Consulta de Doenças do Interstício Pulmonar do Hospital de Braga.

Metodologia: Estudo observacional retrospectivo em 38 doentes seguidos na Consulta de Doenças do Interstício Pulmonar do Hospital de Braga, de fevereiro/2011 a abril/2019, com diagnóstico de Fibrose Pulmonar Idiopática, definido segundo critérios ATS/ERS/ALAT/JRS de 2011, em reunião multidisciplinar. Os dados foram recolhidos a partir dos processos clínicos do sistema informático Glintt-HS 16R1.01.64®. Foi utilizado o *software* SPSSv25.0 para a análise estatística dos dados.

Resultados: Foram incluídos 38 doentes com uma idade mediana de 70,50 anos, predominantemente do sexo masculino, tendo o diagnóstico sido feito num contexto clínico de dispneia e tosse, maioritariamente concomitante. Foi objetivada uma progressão rápida da doença em 15,8% (6) doentes, estando associada a valores inferiores de Capacidade Vital Forçada (CVF), Volume expiratório máximo no 1º segundo (VEMS), Capacidade de Difusão do Monóxido de Carbono (DLCO), saturação mínima de oxigénio na Prova de Marcha de 6 Minutos (PM6M), aumento da dessaturação na PM6M e valor obtido no *score GAP*. Esteve ainda associada à ocorrência de exacerbação aguda, que constituiu a principal causa de morte, apresentando uma mortalidade de 66,7% (16). Verificaram-se, como fatores de risco para a ocorrência da mesma, uma diminuição da CVF, VEMS, DLCO e saturação mínima de oxigénio na PM6M e um aumento na dessaturação na PM6M. O tratamento com antifibróticos foi instituído em 50% (19) dos doentes. Doentes com progressão rápida e lenta da doença apresentaram uma sobrevivência de 6 e 56 meses, respetivamente. Valores inferiores de CVF, DLCO, distância da PM6M e valores superiores no *score GAP* demonstraram ser fatores prognósticos. A sobrevivência global da amostra foi de 36 meses.

Conclusão: Este estudo sugere uma diferença significativa na sobrevivência entre doentes com progressão rápida e lenta da doença, evidenciando-se as provas funcionais como fator diferenciador entre os dois fenótipos de progressão, traduzindo o declínio da função pulmonar um importante fator prognóstico.

Palavras-chave

FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA; FUNÇÃO PULMONAR; PROGNÓSTICO; EVOLUÇÃO; SOBREVIVÊNCIA.

Abstract

Introduction: Idiopathic Pulmonary Fibrosis is the most frequent pathology from the subgroup of idiopathic interstitial pneumonias. Given its variable clinical presentation and frequent association to a bad diagnosis, an analysis of the various clinical parameters becomes relevant as well a relational study between the presentation of the disease and its prognosis and evolution.

Goals: This study was developed in order to correlate the clinical presentation of the disease with its prognosis and evolution in a group of patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis followed in the Consultation of Pulmonary Interstitial Diseases at *Braga* Hospital.

Methodology: Retrospective observational study of 38 patients followed in the Consultation of Pulmonary Interstitial Diseases at *Braga* Hospital, from February 2011 to April 2019, diagnosed with Idiopathic Pulmonary Fibrosis, defined according to ATS/ERS/ALAT/JRS of 2011 criteria, in a multidisciplinary meeting. The data was collected from the clinical processes of the system software Glintt-HS 16R1.01.64®. The *SPSSv25.0* software was used for the statistical analysis of the data.

Outcomes: 38 patients were included, with a median age of 70,50 years, mostly male, and the diagnosis was made within clinical context of dyspnoea and cough, with both coexisting in most of the cases. A fast evolution of the disease was observed in 15,8% (6) patients and it is associated with lower values of Forced Vital Capacity (FVC), Forced Expiratory Volume in the first second (FEV₁), Diffusion Capacity of the lungs for Carbon Monoxide (DLCO), minimum oxygen saturation in the 6 Minute Walk Test (6MWT), increased desaturation in 6MWT and value obtained from the GAP index. It was also associated with the occurrence of acute exacerbation, the main cause of death, with a mortality rate of 66,7% (16). Decrease in FVC, FEV₁, DLCO and minimum oxygen saturation in 6MWT and an increase in desaturation in 6MWT were identified as risk factors of acute exacerbation. Antifibrotic treatment was prescribed in 50% (19) of patients. Patients with quick and slow disease progression survived 6 and 56 months, respectively. Lower values of FVC, DLCO, distance on the 6MWT and higher values in the GAP index were proved to be prognostic factors. The overall survival of the sample was 36 months.

Conclusion: This study suggests a significative difference in survival between patients with fast and slow evolution of the disease, demonstrating that functional tests are the

differentiating factor between the two progression phenotypes and indicating that the impairment of lung function is an important factor for the prognosis.

Keywords

IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS; LUNG FUNCTION; PROGNOSIS; EVOLUTION; SURVIVAL.

Índice

Agradecimentos.....	iii
Resumo.....	v
Palavras-chave.....	vi
Abstract.....	vii
Keywords.....	viii
Lista de Figuras.....	xi
Lista de Tabelas.....	xiii
Lista de Acrónimos.....	xv
1. Introdução.....	1
1.1 Objetivos.....	4
1.1.1 Objetivo Geral.....	4
1.1.2 Objetivos específicos.....	4
2. Metodologia.....	5
2.1 Tipo de estudo.....	5
2.2 Local e população em estudo.....	5
2.3 Método de recolha de dados.....	5
2.4 Variáveis.....	6
2.5 Tratamento estatístico dos dados.....	9
2.6 Considerações éticas e legais.....	9
3. Resultados.....	11
3.1 Caracterização dos doentes.....	11
3.1.1 Caracterização geral.....	11
3.1.2 Caracterização da evolução da doença.....	15
3.2 Tempo de sobrevivência dos doentes com FPI.....	18
4. Discussão.....	25
5. Conclusão.....	29
6. Referências bibliográficas.....	31
A. Anexos.....	35
A.1. Autorização da Comissão de Ética.....	35

Lista de Figuras

Figura 1 - Distribuição de frequências da causa de morte	11
Figura 2 - Distribuição de frequências da história tabágica.....	12
Figura 3 - Distribuição das frequências dos sintomas no momento do diagnóstico	12
Figura 4 - Gráfico de distribuição da percentagem de linfócitos, neutrófilos, eosinófilos e macrófagos na contagem celular do LBA	14
Figura 5 - Distribuição de frequências do tratamento prescrito	15
Figura 6 - Distribuição das frequências dos sintomas no momento do diagnóstico nos casos de progressão lenta e progressão rápida da doença	16
Figura 7 - Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier para todos os doentes com FPI incluídos (em meses).....	19
Figura 8 - Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier para os doentes com progressão lenta e rápida (em meses)	19
Figura 9 - Funções de risco cumulativas para os doentes com e sem tosse e dispneia concomitantemente.....	21
Figura 10 - Funções de risco cumulativas para os doentes com saturação mínima de O ₂ na PM6M inferior ou igual a 88% e superior a 88%	22

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Variáveis sociodemográficas, clínicas, terapêuticas, radiológicas, fisiológicas e funcionais e laboratoriais.	6
Tabela 2 - Avaliação funcional geral dos doentes com FPI no momento do diagnóstico	13
Tabela 3 - Avaliação laboratorial (LBA) dos doentes com FPI no momento do diagnóstico	13
Tabela 4 - Distribuição de frequências conjunta do score GAP e do tempo de sobrevivência (em anos).....	14
Tabela 5 - Avaliação funcional (parâmetro fisiológicos) dos doentes com FPI no momento do diagnóstico nos casos de progressão lenta e progressão rápida da doença	17
Tabela 6 - Avaliação funcional (PM6M) dos doentes com FPI no momento do diagnóstico nos casos de progressão lenta e progressão rápida da doença.....	17
Tabela 7 - Avaliação laboratorial (LBA) dos doentes com FPI no momento do diagnóstico nos casos de progressão lenta e progressão rápida da doença.....	18
Tabela 8 - Fatores prognósticos de FPI.....	20
Tabela 9 - Fatores sociodemográficos, clínicos, funcionais, imagiológicos e laboratoriais e a sua associação com a evolução clínica (progressão lenta vs progressão rápida)	23
Tabela 10 - Características da exacerbação aguda em doentes com FPI	24

Lista de Acrónimos

AIQ	Amplitude Inter-Quartil
ALAT	Latin American Thoracic Society
ATS	American Thoracic Society
CPI	Composite Physiologic Index
CPT	Capacidade Pulmonar Total
CVF	Capacidade Vital Forçada
DIP	Doenças do Interstício Pulmonar
DLCO	Difusão Pulmonar de Monóxido de Carbono
ERS	European Respiratory Society
FPI	Fibrose Pulmonar Idiopática
GAP	Gender-Age-Physiology
HB	Hospital de Braga
HTP	Hipertensão Pulmonar
JRS	Japanese Respiratory Society
LBA	Lavado Broncoalveolar
PL-FPI	Progressão Lenta - Fibrose Pulmonar Idiopática
PM6M	Prova de Marcha de 6 Minutos
PR-FPI	Progressão Rápida - Fibrose Pulmonar Idiopática
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TCAR	Tomografia Computorizada de Alta Resolução
UBI	Universidade da Beira Interior
UIP	Usual Interstitial Pneumonia
UMA	Unidade Maço/Ano
VEMS	Volume Expiratório Máximo no 1º segundo

1. Introdução

A Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI), definida como uma forma específica de pneumonia intersticial crônica, progressiva e fibrótica, é a patologia mais comum no subgrupo das pneumonias intersticiais idiopáticas, sendo caracterizada por um agravamento progressivo da função pulmonar.(1–3)

Dada a sua etiologia idiopática, os mecanismos fisiopatológicos não estão ainda inteiramente estabelecidos.(1) A história evolutiva da doença é extremamente variável, apresentando-se maioritariamente através de uma deterioração fisiológica lenta e progressiva.(1,4) No entanto, de forma não tão habitual, pode ser evidenciada através do declínio rápido da função pulmonar e consequente morte 6 a 12 meses após estabelecido o diagnóstico ou através de uma exacerbação aguda (agravamento respiratório súbito de duração inferior a 30 dias, com hipoxemia e aparecimento de novos infiltrados radiológicos, sem causa identificável) durante a evolução da doença.(1,4,5)

A progressão da doença é definida como um declínio sustentado de pelo menos 10% na CVF (Capacidade Vital Forçada) e/ou de pelo menos 15% na DLCO (Difusão Pulmonar de Monóxido de Carbono) e uma exacerbação aguda de FPI, mais comum na doença fisiologicamente e funcionalmente avançada. Tem como fatores de risco mais consistentes uma CVF diminuída e a história prévia de exacerbação aguda.(5–7)

O diagnóstico de FPI é estabelecido num contexto clínico típico, caracterizado por dispneia, capacidade de esforço reduzida e tosse não produtiva ou minimamente produtiva e na exclusão de outras causas conhecidas de doenças do interstício pulmonar (DIP) juntamente com a presença do padrão de pneumonia intersticial usual (UIP - *usual interstitial pneumonia*) na TCAR (Tomografia Computorizada de Alta Resolução) ou combinações específicas de padrões na TCAR e padrões histopatológicos em pacientes submetidos a biópsia pulmonar.(2,8)

O padrão UIP na TCAR inclui a presença do padrão favo-de-mel, com ou sem bronquiectasias de tração, associado a reticulação subpleural, predominantemente nos lobos inferiores e periferia dos pulmões. (2,9) O padrão favo-de-mel consiste em espaços aéreos císticos agrupados de diâmetro consistente com paredes espessas e bem definidas.(2) As bronquiectasias, geralmente subpleurais variam desde irregularidades discretas com parede não alterada até acentuada distorção das vias aéreas.(2) A opacificação em vidro despolido é definida como uma opacidade aumentada com preservação das margens brônquicas e vasculares.(2)

A biópsia cirúrgica é o *goldstandard* para a obtenção de amostras de tecido e deve ser considerada quando o padrão na TCAR é provável, indeterminado ou inconsistente com a UIP ou quando as características clínicas sugerem um diagnóstico alternativo.(2,9,10)

O padrão UIP histopatológico é caracterizado por fibrose densa com distorção arquitetural (cicatrizes destrutivas e/ou favo de mel) com distribuição subpleural e/ou paraseptal, focos de fibroblastos e ausência de características que sugiram um diagnóstico alternativo.(2)

Apesar da grande variabilidade de evolução clínica, a FPI está inevitavelmente associada a um mau prognóstico, apresentando uma sobrevivência mediana de 2 a 3 anos.(1,3,11) De etiologia desconhecida e apresentação na sexta e sétima décadas de vida, está, portanto, associada ao envelhecimento, sendo mais frequente no sexo masculino e em doentes com história tabágica.(1,3,7,10) O aumento de frequência e gravidade dos sintomas de apresentação da doença, nomeadamente a tosse e a dispneia, são um fator de mau prognóstico para além de afetar negativamente a qualidade de vida do doente.(7,8)

A presença de comorbilidades como enfisema (constituindo em associação uma entidade denominada fibrose pulmonar combinada), cancro do pulmão, hipertensão pulmonar (HTP), apneia do sono e doença arterial coronária é um fator de mau prognóstico.(2,8) A maioria dos pacientes com FPI apresentam história tabágica constituindo um fator de risco em comum para a FPI e para a presença de enfisema.(12) Indivíduos diagnosticados com FPI apresentam um risco cinco vezes maior de desenvolver cancro do pulmão em relação à população geral.(12,13) A presença de hipertensão pulmonar deve sempre ser suspeitada em pacientes com hipoxia grave ou dessaturação na prova de marcha de 6 minutos (PM6M) desproporcional ao seu estado funcional.(12) Alguns estudos, relatam ainda uma forte associação entre FPI e refluxo gastroesofágico, levantando a hipótese de que o refluxo possa ser um fator de risco para microaspirações repetidas importantes na patogénese da doença.(7)

Diversas características basais da doença podem ser úteis na caracterização da evolução e prognóstico da FPI, nomeadamente a idade, a dispneia, a CVF, o DLCO, a dessaturação a PM6M, padrão UIP na TCAR ou a presença de hipertensão pulmonar ou enfisema.(8,11) Apesar de atualmente existirem diversos fatores prognósticos com diferentes forças de correlação, é consensual que uma menor taxa basal de CVF e DLCO, bem como a queda da CVF ou DLCO num período de 6 a 12 meses, são preditivos de pior prognóstico.(11,14) A prova de marcha de 6 minutos é o teste ergométrico mais comum para testar a capacidade de esforço em pacientes com FPI e alguns estudos descrevem que

o risco de mortalidade aumenta com a diminuição da distância percorrida e com a dessaturação de oxigênio.(6,8,15)

O lavado broncoalveolar (LBA) pode fornecer indicadores prognósticos úteis na FPI que podem inclusive auxiliar na decisão terapêutica, sendo nesta fase necessários mais estudos prospectivos para uma interpretação correta.(16) A contagem celular no LBA demonstrou que a presença de neutrofilia constitui um fator de mau prognóstico e diversos marcadores encontram-se em investigação como potenciais fatores de prognóstico.(7,11)

O score GAP (*gender-age-physiology*) consiste em quatro variáveis basais, nomeadamente, sexo, idade, CVF e DLCO. É amplamente usado como sistema prognóstico, resultando em três estádios (I, II e III) com estimativa da mortalidade em 1, 2 e 3 anos.(11,14) O *Composite Physiologic Index* (CPI) reflete a extensão morfológica da fibrose pulmonar integrando variáveis clínicas, funcionais e radiográficas, tendo em conta a presença e gravidade do enfisema coexistente que é frequentemente um fator de confusão na avaliação dos parâmetros funcionais.(17,18) Ambas as abordagens multidimensionais mostram em diversos estudos capacidades significativas em prever a mortalidade, no entanto, dada a variabilidade da progressão da doença e a complexidade da FPI, não é claro que determinado grau de doença reflita uma trajetória linear da subsequente função pulmonar tornando o prognóstico imutável, sendo necessários mais estudos para identificar fatores preditivos de declínio rápido e lento da função pulmonar.(11,14,18) Um sistema de estadiamento e prognóstico pode ser útil não só na previsão de alterações da função pulmonar como também na prescrição terapêutica, nomeadamente na referenciação para transplante pulmonar que é até ao momento a única terapêutica curativa comprovada.(1,13,14)

A aprovação de Nintedanib e Pirfenidona marcou o início de uma nova era no tratamento da FPI, tendo sido demonstrado que ambos retardam o declínio funcional não só na fase inicial mas também na fase avançada da doença, sendo o seu início recomendado imediatamente após o diagnóstico de FPI, apesar dos relatos de efeitos adversos de natureza maioritariamente gastrointestinal.(6,12)

A taxa de mortalidade aumenta com a idade e experimenta variações sazonais, ocorrendo maioritariamente no Inverno, mesmo quando excluídas causas infecciosas.(7) Os estudos apontam para que aproximadamente 46% das mortes nos doentes diagnosticados com FPI ocorra devido a uma exacerbação aguda da doença, sendo a insuficiência respiratória, resultante da progressão da fibrose, a principal causa de morte neste contexto.(5,7)

Este estudo tem como objetivo relacionar a apresentação clínica da FPI com o seu respetivo prognóstico e evolução, nos doentes com FPI seguidos na Consulta de Doença do Interstício Pulmonar do Hospital de Braga.

1.1 Objetivos

1.1.1 Objetivo Geral

Este estudo foi desenvolvido com o objetivo de descrever e relacionar os fatores epidemiológicos, a apresentação clínica e a apresentação imagiológica com a evolução da doença e sobrevivência dos doentes num grupo com diagnóstico de FPI, seguidos na consulta de DIP do HB.

1.1.2 Objetivos específicos

- Relacionar fatores epidemiológicos e a presença de fatores de risco com a incidência da doença;
- Relacionar a sintomatologia, os parâmetros fisiológicos e os parâmetros laboratoriais na apresentação da doença com a evolução da mesma, discriminando entre doença com progressão lenta e doença com progressão rápida;
- Comparar o tempo de sobrevivência entre doentes com progressão lenta e rápida.
- Averiguar a associação entre o tempo de sobrevivência e cada uma das variáveis de interesse.

2. Metodologia

2.1 Tipo de estudo

Foi realizado um estudo observacional de coorte retrospectivo, tendo os dados sido recolhidos sem intervenção ou modificação por parte do investigador. Os dados reportam a um determinado período temporal, de fevereiro de 2011 a setembro de 2019.

No presente estudo, os dados foram obtidos através da consulta dos processos clínicos de uma população previamente definida. Tratando-se, como acima referido de um estudo retrospectivo, não foi possível a observação da totalidade das variáveis em todos os doentes.

2.2 Local e população em estudo

A investigação foi realizada no Serviço de Pneumologia do HB que abrange utentes localizados geograficamente nas cidades de Braga, Guimarães, Viana do Castelo e Barcelos.

A população em estudo é constituída por 38 doentes com diagnóstico definitivo de Fibrose Pulmonar Idiopática definida segundo critérios ATS/ERS/ALAT/JRS de 2011 (19) em reunião multidisciplinar com idade superior ou igual a 18 anos, seguidos na consulta de DIP do Serviço de Pneumologia do HB que conta até à data com 335 doentes diagnosticados com doença do interstício pulmonar. Foram excluídos da investigação, doentes cujo padrão radiológico ou histológico de UIP e sintomatologia pudesse ser explicado por outras patologias do interstício.

2.3 Método de recolha de dados

A recolha de dados teve início após aprovação do projeto pela Comissão de Ética para a Saúde do HB e pelo Conselho de Administração do HB.

Todos os dados foram recolhidos a partir dos registos clínicos informáticos através do programa Glintt-HS 16R1.01.64®. A base de dados foi criada no *software* SPSS v 25.0, sem qualquer registo de informações que permitam a identificação dos doentes, estando salvaguardado o anonimato e confidencialidade dos mesmos.

Com o intuito de atingir os objetivos anunciados, foram colhidos dados demográficos, clínicos e imagiológicos dos doentes com diagnóstico de FPI listados na consulta de DIP.

2.4 Variáveis

À data do diagnóstico, a população foi caracterizada do ponto de vista, sociodemográfico, clínico, fisiológico e imagiológico. As variáveis estatísticas consideradas foram escolhidas de acordo com a literatura pré-existente relacionada com o tema em questão e de acordo com os dados registados nos processos clínicos de cada paciente.

Tabela 1 - Variáveis sociodemográficas, clínicas, terapêuticas, radiológicas, fisiológicas e funcionais e laboratoriais.

Variáveis sociodemográficas	<ul style="list-style-type: none"> • Sexo (Feminino/Masculino) – variável qualitativa dicotómica • Idade no momento do diagnóstico (em anos) – variável quantitativa em escala de razões
Variáveis clínicas	<ul style="list-style-type: none"> • Hábitos tabágicos (Fumador/Ex-fumador/Sem história tabágica) – variável qualitativa nominal • Carga tabágica (UMA) – variável quantitativa em escala de razões • Dispneia (Presente/Ausente) – variável qualitativa dicotómica • Tosse (Presente/Ausente) - variável qualitativa dicotómica • Score GAP – variável qualitativa ordinal • Exacerbação aguda (Presente/Ausente) - variável qualitativa dicotómica • Hipertensão Pulmonar (Presente/Ausente) – variável qualitativa dicotómica • Cancro do Pulmão (Presente/Ausente) - variável qualitativa dicotómica • Referenciação para consulta de transplante pulmonar (Realizada/Não realizada) - variável qualitativa dicotómica • Tempo entre diagnóstico e morte (meses) – variável quantitativa em escala de razões • Causa de morte (se ocorrida) – variável qualitativa nominal
Variáveis terapêuticas	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento prescrito – variável qualitativa nominal • Tempo de tratamento (meses) - variável quantitativa em escala de razões
Variáveis radiológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Score fibrótico (TCAR) - variável qualitativa ordinal
Variáveis fisiológicas e funcionais	<ul style="list-style-type: none"> • CVF (Capacidade Vital Forçada, em %) – variável quantitativa em escala de intervalo • VEMS (Volume Expiratório Máximo no 1º Segundo, em %) – variável quantitativa em escala de intervalo • CPT (Capacidade Pulmonar Total, em %) - variável quantitativa em escala de intervalo • DLCO (Difusão Pulmonar do Monóxido de Carbono, em %) - variável quantitativa em escala de intervalo • PM6M: distância (metros) - variável quantitativa em escala de razões • PM6M: Saturação de O₂ mínima (%) - variável quantitativa em escala de razões • PM6M: Dessaturação (%) - variável quantitativa em escala de razões
Variáveis laboratoriais	<ul style="list-style-type: none"> • LBA – linfócitos (%) - variável quantitativa em escala de razões • LBA – neutrófilos (%) - variável quantitativa em escala de razões • LBA – eosinófilos (%) - variável quantitativa em escala de razões • LBA – macrófagos (%) - variável quantitativa em escala de razões • Realização de Biópsia (sim/não) - variável qualitativa dicotómica
<p>UMA: unidade maço/ano; GAP: <i>Gender-Age-Physiology</i>; TCAR: tomografia computadorizada de alta resolução; PM6M: prova de marcha de 6 minutos; LBA – lavado broncoalveolar</p>	

As variáveis clínicas incluem a determinação dos hábitos tabágicos que divide a população em dois grupos: “presença de história tabágica” que inclui os doentes fumadores e ex-fumadores e “ausência de história tabágica” que inclui os doentes que nunca apresentaram hábitos tabágicos, tendo sido ao primeiro grupo, aplicada a razão unidades maço/ano (UMA) de forma a quantificar a carga tabágica. A dispneia, caracterizada pela dificuldade em respirar, e a tosse, caracterizada pela expulsão súbita e forçada de ar, são sintomas subjetivos percebidos pelo doente, estando no estudo discriminados como presente ou ausente. A ocorrência de exacerbação aguda é definida como uma deterioração respiratória aguda, clinicamente significativa, de causa não identificável, com duração inferior a 30 dias e o aparecimento de infiltrados pulmonares na TCAR *de novo*, tendo sido a sua ocorrência registada independentemente da frequência do evento.(5)

A hipertensão pulmonar, definida como pressão arterial média de 25 mmHg em repouso, foi diagnosticada, após suspeita clínica, através de ecocardiograma, tendo sido registada a sua ocorrência ao longo da evolução da doença.(3) A referenciação para a consulta de transplante pulmonar foi indicada aquando o diagnóstico de FPI em pacientes com idade inferior a 65 anos. A ocorrência de cancro do pulmão foi detetada através da imagem por tomografia computadorizada e posteriormente relatada no registo clínico do doente. O score GAP estratificou os doentes em três níveis (I, II, III) tendo em conta quatro variáveis basais (sexo, idade, CVF e DLCO).(11,14) A progressão da doença foi determinada tendo em conta o tempo decorrido entre o diagnóstico e morte, expressa em meses. A causa da morte foi estabelecida após o evento.

As variáveis terapêuticas dizem respeito à terapêutica ou combinações terapêuticas instituídas após diagnóstico da doença e o tempo total de tratamento efetuado, expresso em meses.

Para a caracterização imagiológica, as imagens da TCAR foram avaliadas por uma equipa de radiologistas que classificaram a extensão da doença através do score fibrótico utilizado para a validação do *Composite Physiologic Index* (17), tendo sido posteriormente feita uma avaliação em 5 níveis pontuados de 1 a 3, de acordo com a gravidade das alterações fibróticas (1 – fibrose intralobular predominantemente fina; 2 – padrão em favo de mel predominantemente microcístico; 3 – padrão em favo de mel predominantemente macrocístico), sendo que a pontuação final varia entre 5 a 15 pontos.

Os parâmetros fisiológicos e funcionais (CVF, VEMS, CPT, DLCO e PM6M) foram avaliados de acordo com as recomendações da *European Respiratory Society* (ERS) e *American Thoracic Society* (ATS).(20–23) A capacidade vital forçada (CVF) é o volume

máximo de ar que pode ser mobilizado entre uma inspiração máxima e uma expiração máxima durante uma manobra expiratória, medida em litros.(24) O volume expiratório máximo no 1º segundo (VEMS) é o volume de ar expirado no 1º segundo de uma expiração forçada, medido em litros.(24) A capacidade pulmonar total (CPT) é o volume máximo de ar mobilizado numa inspiração máxima, medida em litros.(24) Relativamente aos limites da normalidade, é generalizado a utilização de uma percentagem fixa de referência, apontada como 80% do valor previsto (valor esperado/teórico), para a CVF e o VEMS.(24) A difusão pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) avalia a capacidade do pulmão em realizar as trocas gasosas, sendo medido em ml/min/mmHg.(22) A prova de marcha de 6 minutos foi efetuada numa superfície plana e dura durante um período de 6 minutos tendo sido registado a distância percorrida (em metros), a saturação de O₂ mínima obtida (em percentagem) e a dessaturação ocorrida (em percentagem).(23)

O lavado broncoalveolar (LBA) foi efetuado em regime ambulatorio obedecendo às recomendações do grupo de trabalho de LBA da ERS.(16) Através da contagem diferencial, do total das células e tendo em conta os valores propostos pelo grupo de trabalho acima citado, foi definido linfocitose como um valor > 15%, neutrofilia como um valor >3% e eosinofilia como um valor >1%.(25)

A biópsia pulmonar cirúrgica foi realizada sob anestesia geral, sendo a abordagem maioritariamente utilizada a toracotomia ântero-lateral através de incisão submamária, permitindo o acesso a diferentes segmentos e lobos pulmonares.(2)

Todas as variáveis fisiológicas, funcionais, laboratoriais, radiológicas, sociodemográficas e clínicas, excetuando a ocorrência de exacerbação aguda, a presença de hipertensão pulmonar e a presença de cancro, são contemporâneas ao momento de diagnóstico. Tendo em conta a modalidade retrospectiva do estudo, não foi possível observar todas as variáveis em alguns doentes, não constituindo, ainda assim, um impedimento à realização do estudo.

A evolução clínica da doença foi classificada em progressão lenta (PL-FPI) e progressão rápida (PR-FPI), tendo o grupo PL-FPI sido definido por uma duração de sintomas após estabelecimento do diagnóstico superior ou igual a 12 meses e o grupo PL-FPI constituído por doentes que faleceram até 12 meses após o estabelecimento do diagnóstico de FPI. (8,15)

2.5 Tratamento estatístico dos dados

O tratamento estatístico dos dados do estudo foi efetuado com o auxílio do *software SPSS - Statistical Package for the Social Sciences*® v. 25.0.

A análise dos dados iniciou-se com a aplicação do teste não paramétrico de Kolmogorov-Smirnov com correção de Lilliefors para aferir se os dados contínuos provinham de populações normais. Ao nível de significância de 5%, concluiu-se que a VEMS ($p=0.029$) e a VEMS/CVF ($p=0.011$) não provêm de populações normais. Tendo isto em conta e de forma a uniformizar os resultados apresentados optou-se por considerar a mediana e a amplitude inter-quartil (AIQ), respetivamente como medidas de localização e de dispersão da distribuição de todas as variáveis estatísticas quantitativas contínuas.

De seguida passou-se à análise descritiva dos dados, com a determinação, representação e caracterização das distribuições de frequências das diversas variáveis em estudo.

Sendo os tempos de sobrevivência dos doentes com FPI censurados à direita, estimou-se o seu tempo de sobrevivência com o estimador de Kaplan-Meier e usou-se o teste de Log-Rank para testar a igualdade das distribuições de sobrevivência dos doentes com progressão rápida e lenta da doença. A associação entre o tempo de sobrevivência e cada uma das variáveis de interesse foi investigada com modelos de regressão de Cox univariados.

Testou-se a associação entre a progressão da doença (lenta ou rápida) e as variáveis categóricas com o teste exato de Fisher. O teste não paramétrico de Man-Whitney foi utilizado para testar diferenças no âmbito da avaliação fisiológica e funcional da doença em estudo.

Considerou-se um nível de significância de 5% e um grau de confiança de 95% em todas as interferências efetuadas.

2.6 Considerações éticas e legais

O investigador deste estudo regeu-se pelas boas práticas éticas e legais. A investigação obteve a aprovação da Comissão de Ética para a Saúde do Hospital de Braga (CESHB), do Presidente da Comissão Executiva do Hospital de Braga e do Diretor do Serviço de Pneumologia, como comprovado em Anexo 1.

Ao longo do presente projeto de investigação será salvaguardado o anonimato e confidencialidade dos doentes em estudo, pelo que não haverá identificação nominal do titular ou presença de outras informações que possam permitir a identificação do paciente em causa. Os dados recolhidos estarão restritos ao investigador principal e aos orientadores. Este estudo corresponde a um estudo observacional retrospectivo, não sendo aplicável o consentimento informado.

Os investigadores comprometem-se a respeitar a confidencialidade de todos os dados e respeito pelas Regras de Conduta Ética e Boas Práticas designadas pela Convenção sobre os Direitos do Homem e da Biomedicina, pela Declaração de Helsínquia, Guia de Boas Práticas Clínicas e as orientações referidas na International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects e Council for International Organizations of Medical Sciences.

3. Resultados

3.1 Caracterização dos doentes

3.1.1 Caracterização geral

Dos 38 doentes diagnosticados com FPI, 11 (28,9%) são do sexo feminino e 27 (71,1%) do sexo masculino, com uma idade mediana (AIQ) no momento do diagnóstico de 70,50 anos (13 anos). Com o intuito de obtenção do diagnóstico foi realizada biópsia cirúrgica em 6 doentes (15,8%).

Entre fevereiro de 2011 a setembro de 2019, 24 (63,2%) doentes morreram, tendo sido a exacerbação aguda a causa de morte em 16 (66,7%) das mortes ocorridas, como demonstrado na Figura 1. No curso da doença ocorreu pelo menos um episódio de exacerbação aguda em 21 (55,3%) dos doentes, podendo ou não ter resultado em morte.

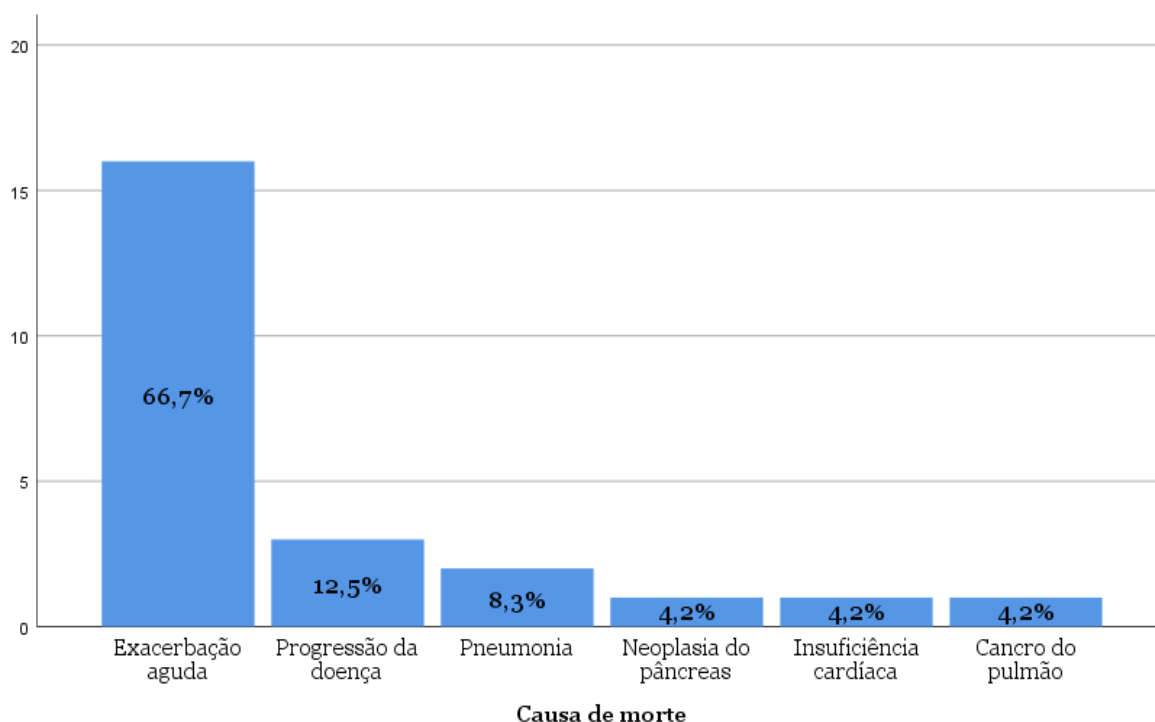


Figura 1 - Distribuição de frequências da causa de morte

Os hábitos tabágicos relatam que 22 doentes (57,9%) apresentavam história tabágica (Figura 2) com uma carga tabágica mediana (AIQ) de 37,50 (34) UMA, sendo que destes, 20 doentes (90,9%) são ex-fumadores à data do último registo realizado.

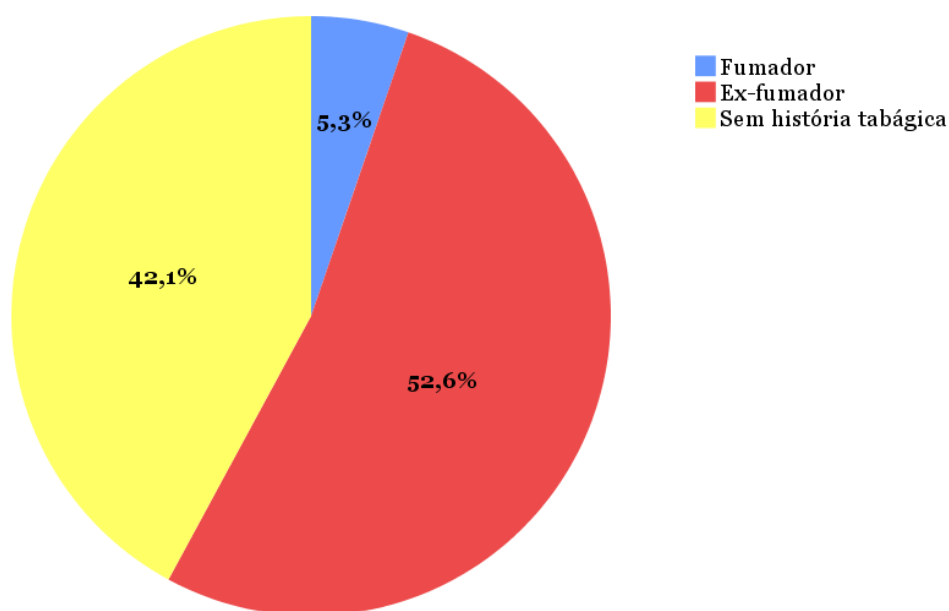


Figura 2 - Distribuição de frequências da história tabágica

No momento do diagnóstico da doença, 86,8% (33) dos doentes apresentavam dispneia e 60,5% (23) apresentavam tosse. Dos 38 doentes, a maioria apresentava dispneia e tosse concomitantemente (Figura 3).

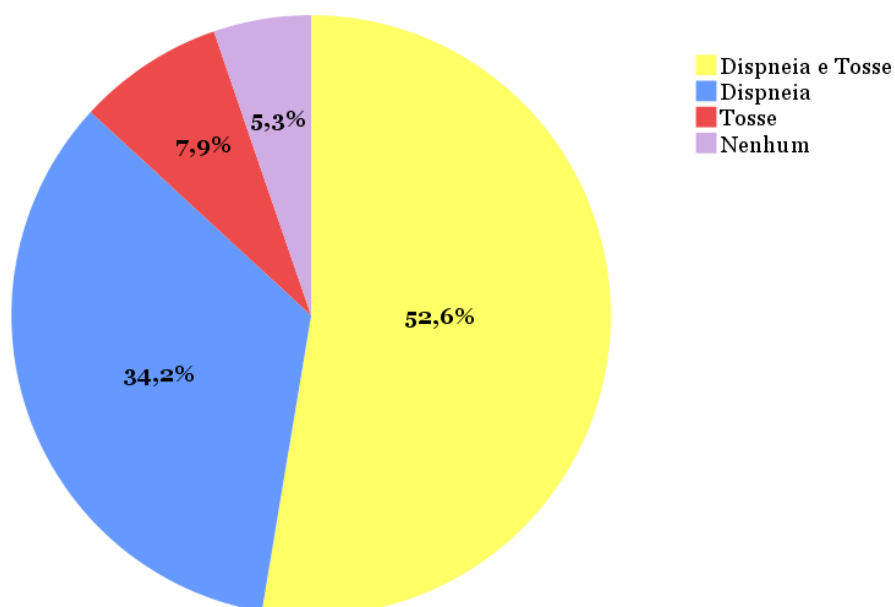


Figura 3 - Distribuição das frequências dos sintomas no momento do diagnóstico

Percebemos, pelos valores da Tabela 2, que a CVF mediana se encontra no limite mínimo da percentagem do valor previsto com preservação do VEMS e o índice VEMS/CVF dentro da normalidade, aproximando-se a um padrão ventilatório restritivo.

As percentagens do valor previsto da CPT e DLCO encontram-se diminuídas, com ênfase para a diminuição da DCLO, refletindo as consequências da doença nestes doentes.

Tabela 2 - Avaliação funcional geral dos doentes com FPI no momento do diagnóstico

Avaliação funcional	Mediana (AIQ)
CVF (n=36)	79,50 (33)
VEMS (n=36)	85,00 (27)
VEMS/CVF (n= 33)	88,00 (6)
CPT (n=37)	74,00 (24)
DLCO (n= 27)	42,00 (16)
PM6M – Distância (n=35)	400,00 (120)
PM6M – Sato2 mínima (n=36)	90,00 (6)
PM6M – Dessaturação (n=36)	5,50 (6)
AIQ: amplitude interquartil; CVF: capacidade vital forçada; VEMS: volume expiratório máximo no 1º segundo; CPT: capacidade pulmonar total; DLCO: Capacidade de Difusão do Dióxido de Carbono; PM6M: prova da marcha dos 6 minutos; Sato2: Saturação de oxigénio	

A avaliação laboratorial relatou a presença de linfocitose em 44,4% (12) doentes, neutrofilia em 74,1% (20) doentes e eosinofilia em 86,2% (25) doentes, estando demonstrado na Tabela 3 a mediana (AIQ) de cada contagem celular efetuada através do LBA. Na Figura 4 encontramos os gráficos de extremos e quartis dos valores percentuais obtidos através da contagem celular do LBA. Apesar da maioria dos doentes não apresentar linfocitose (mediana < 15%), os valores apresentam-se concentrados não se observando valores superiores a 40%. É, contudo, nos eosinófilos que encontramos menos dispersão relativa (AIQ=8) e absoluta (amplitude=26). A maior dispersão é encontrada nos macrófagos (AIQ=39 e amplitude=87) uma vez que a variabilidade relativa destes depende da contagem das outras células.

Tabela 3 - Avaliação laboratorial (LBA) dos doentes com FPI no momento do diagnóstico

LBA	Mediana (AIQ)
% Linfócitos	14,00 (21) n=27
% Neutrófilos	13,00 (23) n=27
% Eosinófilos	6,00 (8) n=29
% Macrófagos	60,50 (39) n=26
LBA: lavado broncoalveolar; AIQ: amplitude interquartil	

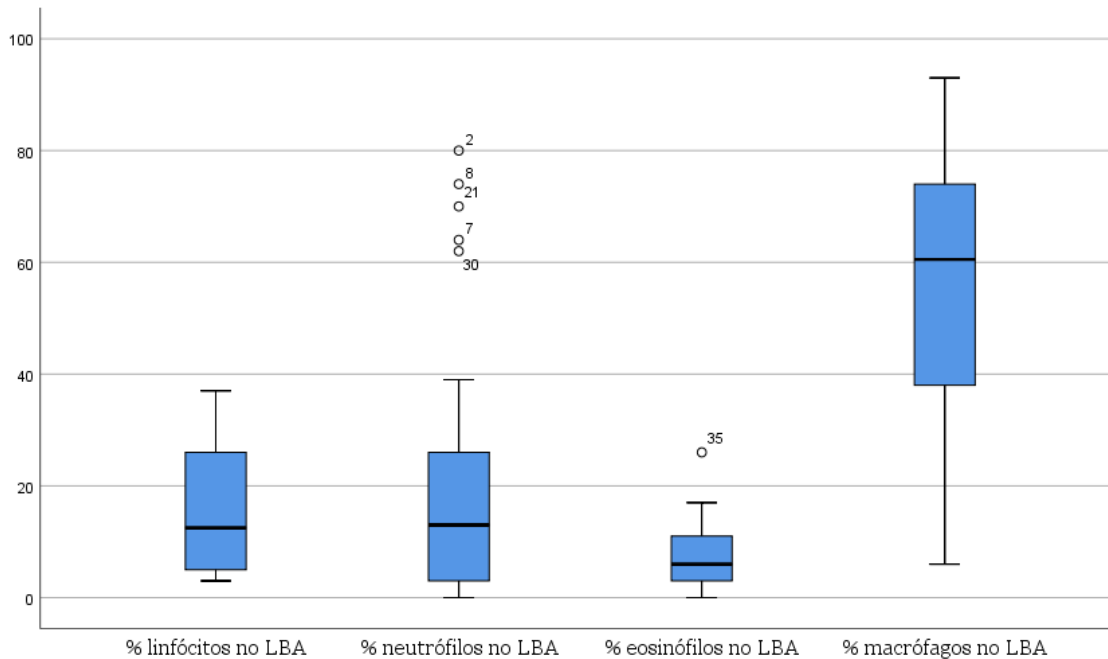


Figura 4 - Gráfico de distribuição da percentagem de linfócitos, neutrófilos, eosinófilos e macrófagos na contagem celular do LBA

Ao longo da progressão da doença, 18,4% (7) dos doentes da população apresentou hipertensão pulmonar e 7,9% (3) desenvolveu cancro do pulmão, isoladamente ou em concomitância.

Comparando o *score* GAP com o tempo entre o diagnóstico e a ocorrência de morte (tempo de sobrevivência) dos 16 doentes que morreram (Tabela 4), é notório que para níveis superiores, que correspondem a *scores* GAP mais elevados, menor o tempo entre o diagnóstico e morte, parecendo existir uma relação entre o *score* GAP e a gravidade da doença com influência no seu desfecho. De referir, que dada a natureza retrospectiva do estudo, não foi possível calcular o *score* em 2 doentes.

Tabela 4 - Distribuição de frequências conjunta do *score* GAP e do tempo de sobrevivência (em anos)

Nível		1	2	3
Intervalo GAP		[0-3]]4-5]]5-8]
Tempo de sobrevivência (em anos)	1	0	1	3
	2	0	2	1
	3	1	1	1
	≥3	3	1	0
Total		4	5	5

Ainda no campo dos *scores* prognósticos, constatou-se que o valor mediano (AIQ) do *score* fibrótico com base nas imagens obtidas por TCAR era igual 8,00 (4).

O tratamento farmacológico preferencialmente prescrito foi o Nintedanib (36,8%), com um tempo de tratamento mediana (AIQ) de 22,00 (31,0) semanas, seguido pela Pirfenidona (13,2%) com um tempo de tratamento mediana (AIQ) de 26,00 (23,3) semanas. No entanto, é de realçar que, 39,5% dos doentes não esteve sob terapêutica farmacológica como se pode constatar pela Figura 5. Dos 38 doentes, 8 (21,1%) foram referenciados para a consulta de transplante pulmonar.

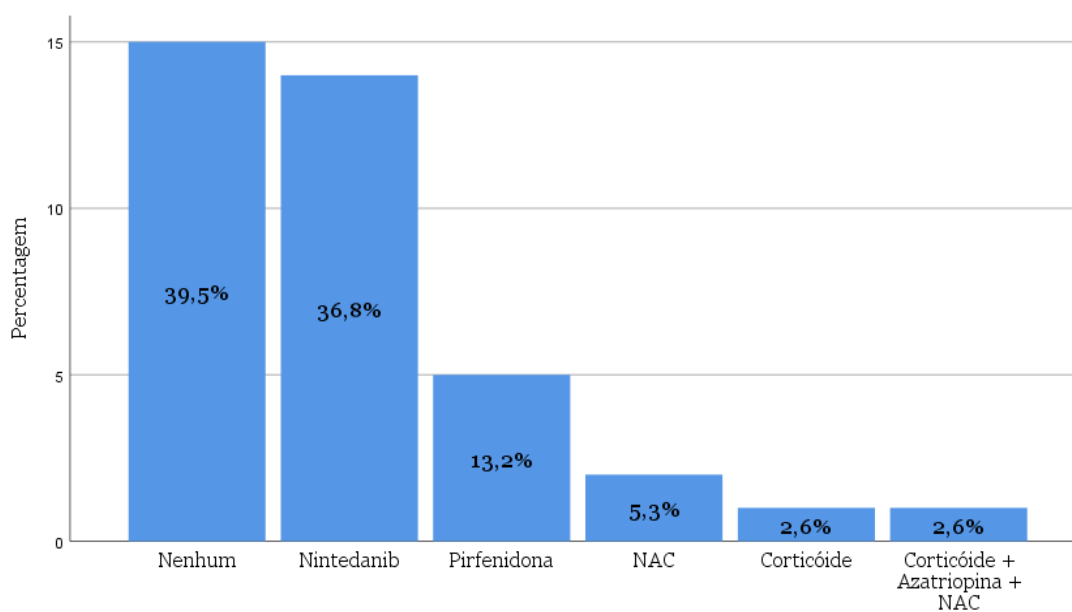


Figura 5 - Distribuição de frequências do tratamento prescrito

3.1.2 Caracterização da evolução da doença

A evolução da doença foi caracterizada em progressão lenta (PL-FPI) e progressão rápida (PR-FPI), correspondendo a primeira a uma duração de sintomas após diagnóstico superior ou igual a 12 meses e a segunda a uma duração inferior a 12 meses após o diagnóstico da doença.

A PL-FPI foi observada em 32 doentes, tendo estes uma idade mediana (AIQ) no momento do diagnóstico de 70,00 (13) anos e sendo 65,6% (21) do sexo masculino. A PR-FPI foi observada apenas em 6 doentes com uma idade mediana (AIQ) no momento do diagnóstico de 72,50 (11) anos e todos do sexo masculino.

Analisando os hábitos tabágicos da população em estudo, verificou-se que 59,4% (19) dos doentes que apresentam progressão lenta da doença apresentam história tabágica, sendo que destes apenas 2 (10,5%) mantêm hábitos tabágicos. Entre os que apresentam progressão rápida da doença não existem fumadores atuais, ainda que 50,0% (3 doentes) apresentem história tabágica no passado.

A dispneia e a tosse foram os sintomas mais presentes, no momento do diagnóstico. Estavam presentes em 84,4% (27) e 62,5% (20), respetivamente, de forma isolada ou concomitante, nos doentes com progressão lenta da doença. Em contrapartida, a dispneia estava presente em todos os doentes com progressão rápida, enquanto que a tosse estava presente em 50,0% (3) deles, de forma isolada ou em concomitância. Quando a progressão da doença era lenta, a maioria (53,1%; 17 doentes) apresentava concomitante os sintomas dispneia e tosse no momento do diagnóstico e 40,6% (13) dos doentes apresentavam tosse ou dispneia isoladamente (Figura 6). Por outro lado, nos casos com progressão rápida da doença o sintoma tosse nunca foi descrito isoladamente, estando em 50,0% (3) dos doentes associado a dispneia (Figura 6).

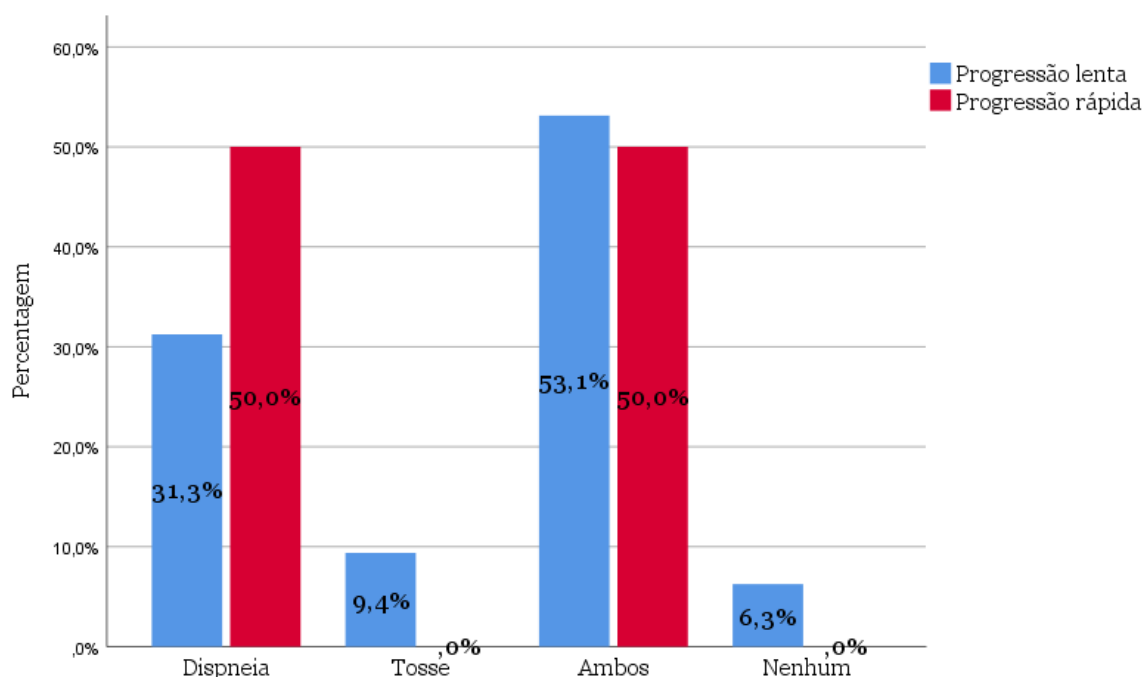


Figura 6 - Distribuição das frequências dos sintomas no momento do diagnóstico nos casos de progressão lenta e progressão rápida da doença

Na avaliação apresentada na Tabela 5, a caracterização dos parâmetros fisiológicos em repouso demonstra uma diminuição da CVF em ambas as formas de evolução da doença (lenta e rápida), mais acentuada na progressão rápida, ainda que o valor da CVF da progressão lenta se situe perto do limite inferior da normalidade. O VEMS situa-se abaixo do limite da normalidade quando observamos uma progressão rápida da doença, contudo o índice VEMS/CVF encontra-se entre os valores de referência normais em ambos os casos, predizendo um padrão ventilatório restritivo. As percentagens do valor previsto da CPT e DLCO encontram-se diminuídas em ambas as formas de evolução da doença, marcadamente na progressão rápida, sendo importante enfatizar de novo a diminuição da DCLO, especialmente neste caso.

Tabela 5 - Avaliação funcional (parâmetro fisiológicos) dos doentes com FPI no momento do diagnóstico nos casos de progressão lenta e progressão rápida da doença

Parâmetros fisiológicos (em repouso)	Doentes com progressão lenta (n=32)	Doentes com progressão rápida (n=6)
	Mediana (AIQ)	
CVF	81,50 (29) n=30	65,50 (14) n=6
VEMS	88,00 (34) n=30	74,00 (19) n=6
VEMS/CVF	88,00 (6) n=27	88,50 (9) n=6
CPT	76,00 (21) n=31	64,00 (22) n=6
DLCO	48,50 (19) n=22	31,00 (15) n=5
AIQ: amplitude interquartil; CVF: capacidade vital forçada; VEMS: volume expiratório máximo no 1º segundo; CPT: capacidade pulmonar total; DLCO: Capacidade de Difusão do Dióxido de Carbono		

Ainda no que concerne à avaliação funcional, analisando os resultados dos parâmetros da prova de marcha de 6 minutos, que constam na Tabela 6, são notáveis uma diminuição da distância percorrida em metros e um aumento da percentagem de dessaturação no grupo de doentes com progressão rápida comparativamente ao grupo de progressão lenta, demonstrando uma capacidade de esforço inferior no primeiro grupo.

Tabela 6 - Avaliação funcional (PM6M) dos doentes com FPI no momento do diagnóstico nos casos de progressão lenta e progressão rápida da doença

PM6M	Doentes com progressão lenta (n=32)	Doentes com progressão rápida (n=6)
	Mediana (AIQ)	
Distância PM6M (m)	430,00 (125) n=29	395,00 (113) n=6
SatO ₂ mínima (%)	91,00 (5) n=30	79,50 (7) n=6
Dessaturação (%)	5,00 (4) n=30	12,50 (5) n=6
AIQ: amplitude interquartil; PM6M: prova da marcha dos 6 minutos; Sato ₂ : Saturação de oxigénio		

A avaliação laboratorial dos doentes com progressão lenta da doença demonstrou a presença de linfocitose em 43,5% (10), neutrofilia em 53,1% (17) e eosinofilia em 87,5% (21) dos doentes do grupo. Os doentes com progressão rápida da doença apresentaram percentuais semelhantes, nomeadamente 50,0% (2) com linfocitose, 60,0% (3) com neutrofilia e 80,0% (4) com eosinofilia, estando a mediana (AIQ) de cada contagem celular expressos na Tabela 7.

Tabela 7 - Avaliação laboratorial (LBA) dos doentes com FPI no momento do diagnóstico nos casos de progressão lenta e progressão rápida da doença

LBA	Doentes com progressão lenta (n=32)	Doentes com progressão rápida (n=6)
	Mediana (AIQ)	
% Linfócitos	14,00 (21) n=23	12,00 (28) n=4
% Neutrófilos	13,50 (40) n=22	7,00 (20) n=5
% Eosinófilos	6,50 (7) n=24	5,00 (14) n=5
% Macrófagos	54,00 (35) n=22	84,50 (53) n=6
AIQ: amplitude interquartil; LBA: lavado broncoalveolar		

A análise do *score* fibrótico com base nas imagens obtidas por TCAR indicou um valor mediano (AIQ) de 8,00 (4) quando a doença apresenta uma progressão lenta e um valor ligeiramente inferior de 7,50 (3) no caso de progressão rápida.

No campo das comorbilidades presentes ao longo da progressão da doença, quando a doença progride lentamente 18,8% (6) dos doentes apresentaram hipertensão pulmonar isoladamente ou concomitante com outra comorbilidade e 9,4% (3) desenvolveram cancro pulmonar de forma isolada ou em concomitância com comorbilidade. No caso de progressão rápida apenas 1 doente apresentou hipertensão pulmonar de forma isolada.

Apenas 1 (3,1%) doente com progressão rápida apresentou ambas as comorbilidades no desenvolvimento da doença e nos casos com progressão rápida nenhum doente desenvolveu concomitante HTP e Cancro Pulmonar, demonstrando uma possível conotação do tempo de desenvolvimento das comorbilidades com o tempo de desenvolvimento da doença de base.

3.2 Tempo de sobrevivência dos doentes com FPI

A sobrevivência mediana dos doentes com FPI foi de 36 meses ([8,653; 63,347] intervalo de confiança 95%), permanecendo 14 doentes vivos à data de término deste estudo.

As diferenças observadas entre os tempos de sobrevivência dos doentes com evolução lenta e com evolução rápida (Figura 7 e 8) são estatisticamente significativas ao nível de significância de 5%, apresentando o Teste Log Rank, para a igualdade de

distribuições de sobrevivência para os dois níveis de progressão da doença um valor de prova igual a 0,000. A sobrevivência mediana foi de 56 meses ([26,350; 85,650] intervalo de confiança 95%) nos doentes com progressão lenta e de 6 meses ([0,000; 12,001] intervalo de confiança 95%) nos doentes com progressão rápida.

A probabilidade de sobrevivência é inferior nos doentes com progressão rápida ao longo do tempo e os 14 doentes vivos à data de término do estudo apresentavam uma evolução lentamente progressiva da doença.

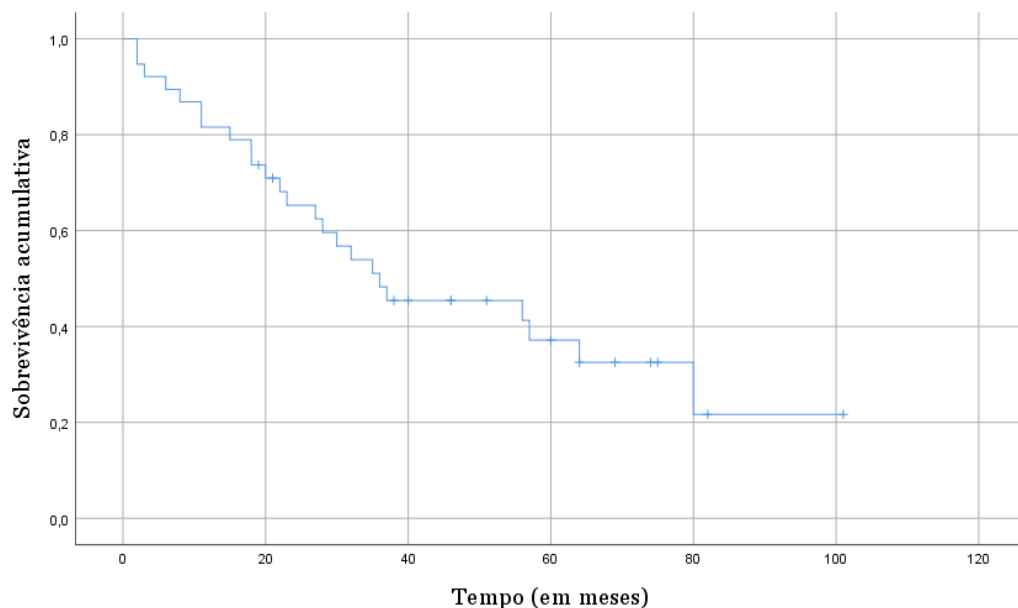


Figura 7 - Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier para todos os doentes com FPI incluídos (em meses)

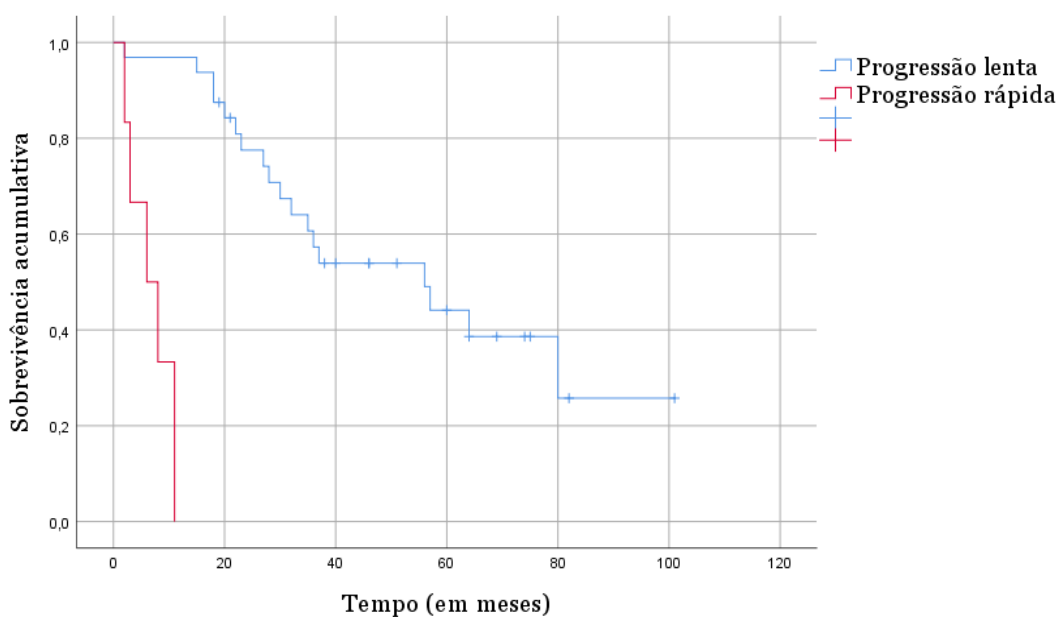


Figura 8 - Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier para os doentes com progressão lenta e rápida (em meses)

A associação do tempo de sobrevivência com cada uma das variáveis de interesse foi investigada com modelos de regressão de Cox univariados constando os resultados do teste de Wald à significância dos parâmetros, das taxas de risco (Hazard ratios) e dos respectivos intervalos de confiança 95% na Tabela 8.

Tabela 8 - Fatores prognósticos de FPI

		HR [IC 95%]	p
Idade (em anos)		1,021 [0,980; 1,063]	0,327
Sexo	Masculino	--	0,295
	Feminino	0,590 [0,220; 1,584]	
História tabágica	Sim	--	0,449
	Não	1,370 [0,606; 3,099]	
UMA		0,992 [0,963; 1,021]	0,567
Dispneia	Presente	--	0,630
	Ausente	0,742 [0,220; 2,505]	
Tosse	Presente	--	0,068
	Ausente	0,421 [0,166; 1,068]	
Dispneia e tosse concomitantemente	Presente	--	0,051
	Ausente	0,426 [0,189;1,004]	
Score GAP		1,760 [1,164; 2,660]	0,007
Score fibrótico (TCAR)		1,055 [0,859; 1,296]	0,608
CVF		0,969 [0,994; 0,995]	0,019
VEMS		0,982 [0,960; 1,003]	0,098
CPT		0,980 [0,955; 1,005]	0,122
DLCO		0,940 [0,903; 0,980]	0,003
PM6M – Distância		0,992 [0,987; 0,998]	0,007
PM6M – SatO2 mínima		0,933 [0,871; 1,000]	0,049
PM6M – Dessaturação		1,078 [0,988; 1,176]	0,090
% linfócitos		0,987 [0,942; 1,034]	0,586
% neutrófilos		0,998 [0,978; 1,019]	0,883
% eosinófilos		1,041 [0,964; 1,123]	0,306
% macrófagos		1,004 [0,980; 1,027]	0,768
HTP	Presente	--	0,308
	Ausente	0,615 [0,242 – 1,565]	
Cancro Pulmonar	Presente	--	0,992
	Ausente	0,993 [0,232; 4,245]	
HTP e Cancro Pulmonar concomitante	Presente	--	0,222
	Ausente	0,276 [0,35;2,182]	

HZ: Hazard Ratio; IC: Intervalo de Confiança; UMA: Unidade Maço/Ano; TCAR: Tomografia Computorizada de Alta Resolução; CVF: capacidade vital forçada; VEMS: volume expiratório máximo no 1º segundo; CPT: capacidade pulmonar total; DLCO: Capacidade de Difusão do Dióxido de Carbono; PM6M: Prova de Marcha de 6 Minutos; Sato2: Saturação de Oxigénio; HTP: hipertensão pulmonar

Podemos concluir que o aumento em uma unidade da CVF ($p=0,019$), DLCO ($p=0,003$) e distância na PM6M ($p=0,007$) diminui o risco de morte nos doentes com FPI em, respetivamente, 0.969, 0.940 e 0.992. No caso da existência de tosse e dispneia concomitantemente e da saturação mínima de O_2 na PM6M as evidências encontradas não são claras ($p=0,051$ e $p=0,049$, respetivamente). Pela Figura 9 podemos ver que ao longo do tempo, o risco de morte é sempre superior nos pacientes que têm tosse e dispneia concomitantemente comparativamente com os que não têm, sendo as diferenças encontradas estatisticamente significativas (Teste Log Rank $p=0,044$). Em relação à saturação mínima de O_2 na PM6M, considerando o ponto de corte de 88% descrito no último documento de consenso, podemos ver pela Figura 10 que o risco de morte é superior para os doentes com saturação inferior ou igual a 88% até sensivelmente aos 60 meses, invertendo-se esta tendência a partir deste instante. As diferenças observadas quando considerada toda a população, não são, contudo, estatisticamente significativas (Teste Log Rank $p=0,142$) contrariamente ao que acontece quando são selecionados os doentes com tempo de progressão da doença inferior ou igual a 60 meses (Teste Log Rank $p=0,000$), salientando que entre os doentes com saturação inferior ou igual a 88% apenas 4 apresentam um tempo de progressão da doença superior a 60 meses.

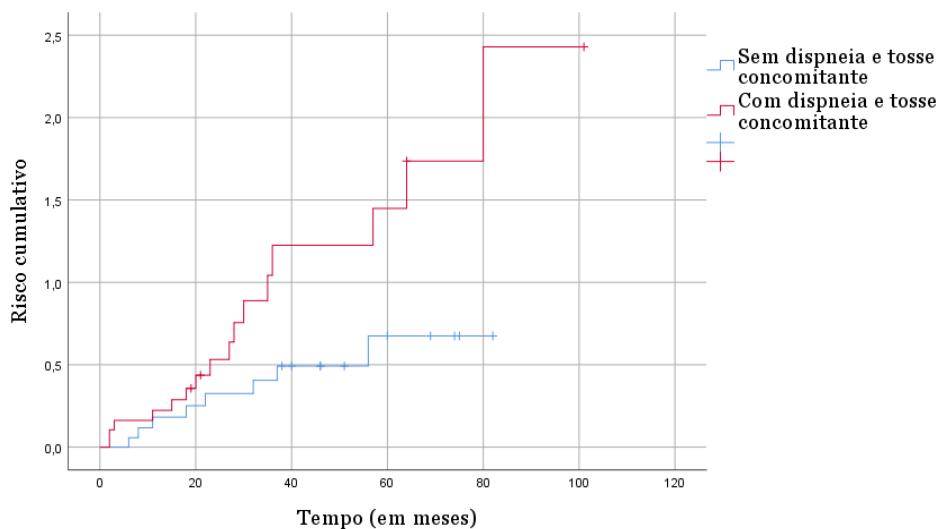


Figura 9 - Funções de risco cumulativas para os doentes com e sem tosse e dispneia concomitantes

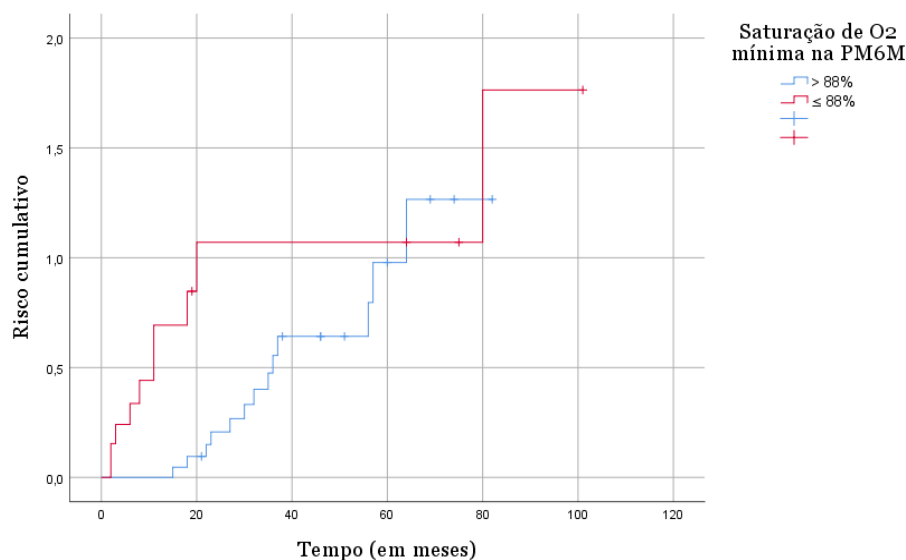


Figura 10 - Funções de risco cumulativas para os doentes com saturação mínima de O₂ na PM6M inferior ou igual a 88% e superior a 88%

Em contrapartida, o risco de morte aumenta 1,76 vezes por cada aumento unitário do score GAP ($p=0,007$).

Com o objetivo de identificar as variáveis associadas à progressão da doença aplicou-se o teste exato de Fisher que permite avaliar a independência versus associação entre duas variáveis categóricas. Os resultados obtidos constam da Tabela 9, e permitem concluir que a evolução clínica da doença está associada com a exacerbação aguda ($p=0,024$). Além do mais, no caso dos doentes com progressão lenta, a maioria (53,1%; 17) não apresenta exacerbação aguda enquanto que todos os doentes com progressão rápida (100,0%; 6) apresentam exacerbação aguda.

A aplicação do teste não paramétrico de Mann-Whitney, que averigua se duas amostras independentes provêm da mesma população ou se as distribuições das populações diferem apenas por uma mudança de localização, assumindo distribuições com forma semelhante, e cujos resultados constam na Tabela 9, permitiu concluir que o score GAP difere consoante a evolução da doença ($p=0,014$), sendo o score GAP mediano superior quando a progressão da doença é rápida.

No âmbito da avaliação fisiológica e funcional da doença em estudo existem diferenças estatisticamente significativas em termos de CVF ($p=0,005$), VEMS ($p=0,020$), DLCO (0,040), saturação O₂ mínima na PM6M ($p<0,001$) e dessaturação na PM6M ($p=0,001$) entre doentes com progressão rápida e doentes com progressão lenta. Os doentes com progressão rápida apresentaram valores medianos inferiores de todos os parâmetros acima descritos excetuando a percentagem de dessaturação mediana que é superior em doentes com progressão rápida.

Tabela 9 - Fatores sociodemográficos, clínicos, funcionais, imagiológicos e laboratoriais e a sua associação com a evolução clínica (progressão lenta vs progressão rápida)

		Nº (%) ou mediana (AIQ)			
		Doentes com progressão lenta (n=32)	Doentes com progressão rápida (n=6)	p	
Idade no diagnóstico (em anos)		70,00 (13)	72,50 (11)	0,602	
Sexo	Feminino	11 (34,8%)	0 (0,0%)	0,154	
	Masculino	21 (65,6%)	6 (100,0%)		
História tabágica	Sim	19 (59,4%)	3 (50,0%)	0,682	
	Não	13 (40,6%)	3 (50,0%)		
Exacerbação aguda					
		Presente	15 (46,9%)	6 (100,0%)	0,024
		Ausente	17 (53,1%)	0 (0,0%)	
Apresentação sintomatológica	Dispneia	Presente	27 (84,4%)	6 (100,0%)	0,570
		Ausente	5 (15,6%)	0 (0,0%)	
	Tosse	Presente	20 (62,5%)	3 (50,0%)	0,663
		Ausente	12 (37,5%)	3 (50,0%)	
HTP					
		Presente	6 (18,75%)	1 (16,7%)	1,000
		Ausente	26 (81,25%)	5 (83,3%)	
Cancro Pulmonar					
		Presente	3 (9,4%)	0 (0,0%)	1,000
		Ausente	29 (90,6%)	6 (100,0%)	
Score GAP			4,00 (3)	6,00 (2)	0,014
Score Fibrótico - TCAR			8,00 (4)	7,50 (3)	0,788
Parâmetros fisiológicos (em repouso)	CVF		81,50 (29)	65,50 (14)	0,005
	VEMS		88,00 (34)	74,00 (19)	0,020
	VEMS/CVF		88,00 (6)	88,50 (9)	0,699
	CPT		76,00 (21)	64,00 (22)	0,060
	DLCO		48,50 (19)	31,00 (15)	0,040
PM6M	Distância PM6M (m)		430,00 (125)	395,00 (113)	0,403
	SatO2 mínima (%)		91,00 (5)	79,50 (7)	0,000
	Dessaturação (%)		5,00 (4)	12,50 (5)	0,001
LBA	% Linfócitos		14,00 (21)	12,00 (28)	0,767
	% Neutrófilos		13,50 (40)	7,00 (20)	0,314
	% Eosinófilos		6,50 (7)	5,00 (14)	0,634
	% Macrófagos		54,00 (35)	84,50 (53)	0,096

AIQ: amplitude interquartil; HTP: hipertensão pulmonar; TCAR: tomografia computadorizada de alta resolução; CVF: capacidade vital forçada; VEMS: volume expiratório máximo no 1º segundo; CPT: capacidade pulmonar total; DLCO: Capacidade de Difusão do Dióxido de Carbono; PM6M: prova da marcha dos 6 minutos; SatO2: Saturação de oxigénio; LBA: lavado broncoalveolar.

A Tabela 10 resume as características da exacerbação aguda (EA) em doentes com FPI seguidos no hospital de Braga. As variáveis independentes foram selecionadas de acordo com a literatura existente.

Tabela 10 - Características da exacerbação aguda (EA) em doentes com FPI

		Nº (%) ou mediana (AIQ)		
		Ocorreu EA	Não ocorreu EA	p
História tabágica	Sim	12 (57,1%)	10 (58,8%)	1,000
	Não	9 (42,9%)	7 (41,2%)	
CVF		71,50 (16)	87,00 (27)	0,021
VEMS		80,00 (24)	90,50 (49)	0,042
CPT		72,00 (18)	84,00 (40)	0,068
DLCO		38,00 (16)	50,00 (15)	0,044
PM6M - distância		400,00 (140)	415,00 (120)	0,657
PM6M – Sat mínima O ₂		87,00 (11)	93,00 (4)	0,000
PM6M – Dessaturação		7,00 (8)	4,00 (4)	0,002
Score fibrótico (TCAR)		8,00 (5)	7,00 (4)	0,778
Hipertensão Pulmonar	Presente	6 (28,6%)	1 (5,9%)	0,104
	Ausente	15 (71,4%)	16 (94,1%)	
Cancro Pulmonar	Presente	2 (2,5%)	1 (5,9%)	1,000
	Ausente	19 (90,5%)	16 (94,1%)	
AIQ: amplitude interquartil; EA: Exacerbação aguda; CVF: capacidade vital forçada; VEMS: volume expiratório máximo no 1º segundo; CPT: capacidade pulmonar total; DLCO: Capacidade de Difusão do Dióxido de Carbono; PM6M: prova da marcha dos 6 minutos; SatO ₂ : Saturação de oxigénio; TCAR: tomografia computadorizada de alta resolução.				

Os resultados da aplicação do teste exato de Fisher, para testar a associação entre a variável independente e as diversas variáveis dependentes categóricas, e o teste não paramétrico de Mann-Whitney, constam na Tabela 10. Podemos concluir que existem diferenças estatisticamente significativas no âmbito das provas funcionais, nomeadamente na CVF ($p=0,021$), VEMS ($p=0,042$), DLCO ($p=0,044$), saturação mínima de O₂ na PM6M ($p=0,000$) e dessaturação na PM6M ($p=0,002$) entre doentes que experienciaram uma ou mais exacerbações agudas e doentes que nunca experienciaram o evento, sendo que doentes nos quais ocorreu EA apresentam valores medianos inferiores dos parâmetros mencionados, excetuando a percentagem de dessaturação mediana que é superior, comparativamente com doentes nos quais não ocorreu EA.

4. Discussão

A avaliação da população de doentes com FPI em estudo demonstrou de forma global as características sociodemográficas, clínicas, funcionais, laboratoriais e radiológicas habitualmente associadas a esta patologia. Neste estudo, para além da investigação de associação de alguns fatores prognósticos à data do diagnóstico com a sobrevivência global, o objetivo principal deteve-se na distinção entre doentes com progressão lenta e progressão rápida da doença demonstrando as diferenças no prognóstico e sobrevivência da doença.

Nesta população, 15,8% (intervalo de confiança 95% de Clopper-Pearson [6%; 31,3%]) dos doentes apresentaram uma progressão acelerada da doença, estando este percentual de acordo com a literatura atual.(3) No entanto, não estão ainda estabelecidos os critérios de classificação dos diferentes tipos de progressão.(1)

A taxa de mortalidade por ocorrência de exacerbação aguda elevada (66,7%; intervalo de confiança 95% de Clopper-Pearson [44,7%; 84,4%]) vai de encontro ao descrito na literatura.(5,13,26) De entre os fatores de risco para a ocorrência de EA, os valores obtidos na realização das provas funcionais, nomeadamente, CVF, VEMS, DLCO, saturação mínima de O₂ na PM6M e dessaturação da PM6M, constituíram fatores com aumento da probabilidade para a ocorrência do evento, demonstrando uma associação entre a gravidade das alterações funcionais da doença com a ocorrência de EA e subsequentemente, uma maior probabilidade de morte. Tal associação é ainda apoiada pela demonstração de uma associação estatisticamente significativa entre a ocorrência de exacerbação aguda e uma evolução clínica rápida da doença, assinalando que todos os doentes com progressão rápida da doença documentaram a ocorrência de exacerbação aguda.

A idade no momento do diagnóstico e a maior prevalência no sexo masculino são consistentes com a literatura existente.(1–3,7) O diagnóstico de FPI foi maioritariamente estabelecido num contexto clínico caracterizado por dispneia e tosse, maioritariamente concomitante, enfatizando a importância do mesmo no diagnóstico atempado da doença.(2,8,10) Adicionalmente, doentes que experienciam dispneia e tosse concomitantemente, apresentam um risco de morte superior quando comparados com doentes que não experienciam.

Neste estudo apesar de não ter sido possível estabelecer uma associação entre a presença de história tabágica e o prognóstico da doença, é importante realçar a

importância da mesma no estabelecimento do contexto clínico uma vez que a maioria dos doentes apresentaram história tabágica no presente ou passado, com uma carga tabágica mediana elevada (>20 UMA).(2,3,7-9)

Existem diferenças estatisticamente significativas na sobrevivência entre os doentes com progressão rápida e lenta da doença (6 e 56 meses, respetivamente) comparativamente a uma sobrevivência global da doença de 36 meses que vai de encontro ao descrito na literatura.(1,3,8,11,14) Dada a progressão clínica altamente heterogénea e apesar de ainda não existir consenso quanto aos fenótipos na FPI, estes grupos poderão representar dois fenótipos distintos da doença.(1,19)

Num contexto global, valores inferiores de CVF, DLCO, distância na PM6M e valores superiores obtidos no score GAP demonstraram ser fatores prognósticos estatisticamente significativos de ocorrência de morte em doentes diagnosticados com FPI.

Após análise univariada, valores inferiores obtidos nas provas respiratórias, nomeadamente, CVF, VEMS e DLCO, estiveram associados a uma evolução rápida da doença, indo de encontro ao descrito na literatura. Estudos anteriores demonstram que o declínio na CVF e DLCO predizem a mortalidade da doença mostrando-se a CVF superior no estabelecimento do prognóstico.(3,7,8,14) Os valores obtidos nas provas respiratórias são consistentes com a literatura e atribuem à função respiratória basal um importante valor prognóstico na medida em que quanto maior a extensão da fibrose e consequente quanto maior o agravamento da função respiratória, traduzido por valores inferiores obtidos nas provas respiratórias mencionadas, maior a probabilidade de ocorrência de morte.

Uma evolução rápida da doença esteve associada a valores inferiores de saturações de O₂ mínimas na PM6M e valores superiores de dessaturação na PM6M, estando de igual forma consistentemente descrito na literatura que os parâmetros da PM6M, em particular a dessaturação de oxigénio, tem impacto não só no prognóstico da doença, mas também na prescrição de oxigénio suplementar, apesar da inerente falta de standardização e reprodutibilidade deste teste.(1,3,8,15)

A caracterização imagiológica da doença através da pontuação da extensão e gravidade das alterações fibróticas fornecidas por imagens da TCAR não constituiu um fator prognóstico da ocorrência de morte neste estudo, apesar da literatura ditar uma

associação entre a extensão geral da fibrose e o agravamento da função pulmonar com consequente diminuição do tempo de sobrevivência.(3,7,8)

As doenças intersticiais do pulmão podem exibir diferentes padrões de células aumentadas no LBA e na FPI tem sido verificado maioritariamente neutrofilia.(16,25) Neste estudo, não tendo sido relatada qualquer exposição a agentes suspeitos, apesar de ter sido demonstrada a presença de linfocitose em 12 (44,4%) doentes, neutrofilia em 20 (74,1%) doentes e eosinofilia em 25 (86,2%) doentes, não foram encontradas diferenças na sobrevivência entre os dois grupos de progressão da doença tendo em conta o valor percentual obtido na contagem celular do LBA.(25) Assim, a contagem celular no BAL pode fornecer suporte diagnóstico num determinado contexto clínico apesar de não constituir um fator prognóstico de sobrevivência da doença. Adicionalmente, a literatura menciona que a contagem celular do LBA pode auxiliar nas decisões terapêuticas, orientando a seleção de agentes terapêuticos.(16)

Neste estudo apesar de que 39,5% dos doentes não esteve sob terapêutica farmacológica, o tratamento farmacológico preferencialmente prescrito aos restantes foi o Nintedanib (36,8%) seguido da Pirfenidona (13,2%), sendo estes dois agentes, segundo a literatura atual, os que melhor demonstraram eficácia em diminuir a taxa de declínio da CVF, não existindo ainda terapêutica farmacológica de eficácia comprovada.(1,6,15)

A hipertensão pulmonar é descrita como um importante preditor de mortalidade, no entanto, neste estudo, a presença de HTP não teve valor prognóstico.(3,7,8,13) É importante ter em conta a patogenia multifatorial da HTP na análise dos resultados assim como o facto da sua prevalência depender da gravidade da FPI e possivelmente de outras comorbilidades.(12) A par da hipertensão pulmonar no campo das comorbilidades, encontra-se o cancro pulmonar cujo risco é aumentado na presença de FPI como doença de base. Neste estudo, a ocorrência de cancro não constituiu de igual forma um fator de mau prognóstico apesar da sua incidência ter sido semelhante ao descrito na literatura no grupo com progressão lenta da doença.(12,13) Esta incidência pode ser justificada pelo facto de a FPI e o cancro pulmonar compartilharem, não só, fatores de risco como também mecanismos patogénicos. Ambas as comorbilidades estudadas foram mais incidentes no grupo de doentes com progressão lenta da doença, podendo assim especular-se um fator temporal para o desenvolvimento das mesmas.

No contexto dos scores prognósticos, foram propostos alguns coeficientes que combinam diversos parâmetros. O score GAP que inclui o sexo, idade, CVF e DLCO, neste estudo, demonstrou ser um fator prognóstico da ocorrência de morte e revelou diferenças

estatisticamente significativas em função da evolução clínica, sendo que, indo de encontro ao descrito na literatura, valores superiores obtidos no score GAP estão associados a doentes com progressão rápida da doença.(8,11,15,18) O *Composite Physiologic Index* que inclui parâmetros funcionais como a CVF, VEMS, DLCO e parâmetros imagiológicos como a extensão da fibrose na TCAR tem-se mostrado eficaz em prever a mortalidade, no entanto, a fisiopatologia da FPI é de tal modo complexa que mesmo abordagens multidimensionais podem não ser efetivas a prever o prognóstico da doença.(1,18)

5. Conclusão

A FPI, independentemente do tipo de progressão, está inevitavelmente associada a mau prognóstico. No entanto, a previsão da evolução da doença poderá melhorar o seguimento e gestão dos doentes, nomeadamente na decisão do momento para referenciação para transplante pulmonar que é até à data a única abordagem terapêutica com benefício comprovado na sobrevivência. Adicionalmente, o correto estadiamento da doença poderá ter implicações na padronização de ensaios clínicos e futura investigação.

Sendo os episódios de exacerbação aguda umas das principais causas de mortalidade, inclusivamente confirmada neste estudo, seria fundamental a correta antecipação ou prevenção da mesma através da previsão e monitorização atenta da evolução da doença.

É notório, através da revisão da literatura atual, a diversidade de fatores prognósticos da doença, alguns ainda em investigação, associados à diminuição da sobrevivência em doentes diagnosticados com FPI, não existindo, no entanto, um método universalmente instituído para estabelecer o prognóstico ou o nível de gravidade da doença.

As provas funcionais, traduzindo o declínio da função pulmonar provocado pela extensão da fibrose, destacaram-se neste estudo não só como fator prognóstico, mas também como fator diferenciador entre evolução rápida e lenta da doença.

Os scores multidimensionais propostos até à data, apesar de possuírem valor prognóstico não detém utilidade na previsão da trajetória do declínio da função pulmonar que é altamente heterogénea na FPI. O score GAP, alvo de estudo neste trabalho, dotou-se de um valor preditivo de mortalidade e fator diferenciador entre doentes com progressão rápida e lenta da doença, no entanto, teve apenas em consideração parâmetros basais.

Tendo em conta que a FPI não progride de forma linear é importante que sistemas combinados de classificação e prognóstico integrem não só, indicadores de base, mas também indicadores longitudinais que incluam características clínicas, fisiológicas, imagiológicas e de outros campos em investigação como marcadores genéticos e séricos, visando a construção de um modelo com critérios bem definidos e de fácil aplicação.

6. Referências bibliográficas

1. Pires FS, Mota PC, Melo N, Costa D, Jesus JM, Cunha R, et al. Fibrose Pulmonar Idiopática – Apresentação clínica, evolução e factores prognósticos basais numa coorte portuguesa. *Rev Port Pneumol (English Ed)*. 2013;19(1):19–27.
2. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(5):e44–68.
3. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, 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.
4. Selman M, Carrillo G, Estrada A, Mejia M, Becerril C, Cisneros J, et al. Accelerated variant of idiopathic pulmonary fibrosis: Clinical behavior and gene expression pattern. *PLoS One*. 2007;2(5).
5. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis an international working group report. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(3):265–75.
6. Robalo-Cordeiro C, Campos P, Carvalho L, Borba A, Clemente S, Freitas S, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in the era of antifibrotic therapy: Searching for new opportunities grounded in evidence. *Rev Port Pneumol (English Ed [Internet])*. 2017;23(5):287–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rppnen.2017.05.005>
7. Ley B, Collard HR, King TE. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(4):431–40.
8. Fernández Fabrellas E, Peris Sánchez R, Sabater Abad C, Juan Samper G. Prognosis and Follow-Up of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Med Sci*. 2018;6(2):51.
9. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby T V., Galvin JR, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med [Internet]*. 2018;6(2):138–53. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30433-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30433-2)

10. Richeldi L, Wilson KC, Raghu G. Diagnosing idiopathic pulmonary fibrosis in 2018: Bridging recommendations made by experts serving different societies. *Eur Respir J* [Internet]. 2018;52(3). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01485-2018>
11. Kolb M, Collard HR. Staging of idiopathic pulmonary fibrosis: Past, present and future. *Eur Respir Rev*. 2014;23(132):220–4.
12. Caminati A, Lonati C, Cassandro R, Elia D, Pelosi G, Torre O, et al. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis: an underestimated issue. *Eur Respir Rev* [Internet]. 2019;28(153):190044. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0044-2019>
13. Balestro E, Cocconcelli E, Tinè M, Biondini D, Faccioli E, Saetta M, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Lung Transplantation: When it is Feasible. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(10).
14. Salisbury ML, Xia M, Zhou Y, Murray S, Tayob N, Brown KK, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Gender-age-physiology index stage for predicting future lung function decline. *Chest* [Internet]. 2016;149(2):491–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.15-0530>
15. Jo HE, Glaspole I, Moodley Y, Chapman S, Ellis S, Goh N, et al. Disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis with mild physiological impairment: Analysis from the Australian IPF registry. *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):1–8.
16. Klech H, Hutter C. Clinical guidelines and indications for bronchoalveolar lavage (BAL): Report of the European Society of Pneumology Task Group on BAL. *Eur Respir J*. 1990;3(8):937–69.
17. Wells AU, Desai SR, Rubens MB, Goh NSL, Cramer D, Nicholson AG, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: A composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(7):962–9.
18. Lee SH, Park JS, Kim SY, Kim DS, Kim YW, Chung MP, et al. Comparison of CPI and GAP models in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A nationwide cohort study. *Sci Rep* [Internet]. 2018;8(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-23073-3>

19. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(6):733–48.
20. Laszlo G. Standardisation of lung function testing: Helpful guidance from the ATS/ERS Task Force. *Thorax.* 2006;61(9):744–6.
21. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26(2):319–38.
22. MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CPM, Brusasco V, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J.* 2005;26(4):720–35.
23. Issues S, Test MW, Equipment R, Preparation P. American Thoracic Society ATS Statement : Guidelines for the Six-Minute Walk Test. 2002;166:111–7.
24. Dias HB, Oliveira AS, Bárbara C, Cardoso J, Gomes EM. Critérios da qualidade para a realização de uma espirometria. Programa Nac para as doenças Respir - DGS. 2014;137–9.
25. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, Brown KK, Costabel U, Du Bois RM, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: The clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(9):1004–14.
26. Song JW, Hong SB, Lim CM, Koh Y, Kim DS. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: Incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J.* 2011;37(2):356–63.

A. Anexos

A.1. Autorização da Comissão de Ética



AVALIAÇÃO DE IMPACTO SOBRE A PROTEÇÃO DE DADOS DE ESTUDOS EM SAÚDE

Para garantir que as atividades de investigação, que envolvam o tratamento de dados pessoais de informação recolhida no Hospital de Braga, estão em conformidade com as leis de proteção de dados pessoais e com as políticas de privacidade do Hospital de Braga, a realização de uma avaliação de impacto sobre a proteção de dados é a forma adequada para demonstrar essa conformidade.

Caso sinta necessidade de apoio no preenchimento do formulário de avaliação de impacto sobre a proteção de dados do Estudo que pretende realizar, por favor contacte o Encarregado de Proteção de Dados do Hospital de Braga através do e-mail dpo@hospitaldebraga.pt.

Por favor, complete as Secções A a G deste formulário.

Informação Geral sobre os responsáveis pelo Estudo

Serviço do Hospital Braga	Serviço de Pneumologia
Responsável Interno	Rui Miguel Mouro de Santos Rolo
Função	Assistente Hospitalar do Serviço de Pneumologia do Hospital de Braga
Contacto (e-mail)	ruirolo@gmail.com

Nome do Investigador Principal	Cláudia Daniela Ribeiro Gomes
Função	Estudante do Mestrado Integrado em Medicina na Universidade da Beira Interior
Contacto (e-mail)	claudiadrgomes@gmail.com

Responsável da Instituição Externa (e.g. Orientador)	
Função	
Contacto (e-mail)	

Secção A: Descrição Geral do Tratamento de Dados

1. Âmbito e objectivos do trabalho <i>Explique genericamente as finalidades do estudo e do tratamento de dados a realizar</i>	O trabalho intitulado " Caracterização clínica da Fibrose Pulmonar Idiopática - Coorte retrospectiva" tem como finalidade a análise retrospectiva das variáveis clínicas tais como idade, sexo, profissão, hábitos tabágicos, apresentação inicial da doença, tempo de evolução e progressão da doença, tratamentos instituídos, co-morbilidades e prognóstico, fazendo também a comparação com a bibliografia pré-existente.
--	---



AVALIAÇÃO DE IMPACTO SOBRE A PROTEÇÃO DE DADOS DE ESTUDOS EM SAÚDE

<p>2. Descreva resumidamente o ciclo de vida dos dados (operações de tratamento de dados a realizar) <i>Como vai identificar os casos elegíveis para o estudo? De que modo vai colher os dados? Que tratamentos vai fazer aos dados?</i></p>	<p>Ao longo do presente projeto de investigação será salvaguardado o anonimato e confidencialidade dos doentes em estudo, pelo que não haverá identificação nominal do titular ou presença de outras informações que possam permitir a identificação do paciente em causa, sendo aposto um código de participante no estudo. Os dados recolhidos estarão restritos ao investigador principal e aos orientadores. Este estudo corresponde a um Estudo Observacional Retrospectivo, não sendo aplicável o consentimento informado. Todos os dados serão recolhidos do registo clínico do sistema informático através do programa Glintt-HS 16R1.01.64*. As informações serão registadas numa base de dados para posterior análise estatística, sem nunca existir registo de informações que permitam a identificação dos doentes.</p>
<p>3. Tipo de dados pessoais (indique todas as variáveis a recolher) <i>«Dados pessoais», é considerada identificável uma pessoa singular que possa ser identificada, direta ou indiretamente, em especial por referência a um identificador, como por exemplo um nome, um número de identificação, dados de localização, identificadores por via eletrónica ou a um ou mais elementos específicos da identidade física, fisiológica, genética, mental, económica, cultural ou social dessa pessoa singular</i></p>	<p>Dados demográficos: idade, sexo, profissão. Dados administrativos: data da primeira consulta, proveniência, data da alta Dados patológicos: história tabágica, carga tabágica, apresentação inicial da doença (presença de dispneia e tosse), tratamento implementado e tempo de tratamento, tempo de evolução e progressão da doença, exacerbações agudas, presença de Hipertensão Pulmonar, diagnóstico de Cancro Pulmonar, tempo entre diagnóstico e morte, causa de morte. Exames complementares: valores espirométricos, resultados da prova de marcha, resultados do Lavado Bronco Alveolar, realização de Biópsia.</p> <p>Os dados são de categoria especial? <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <i>(entende-se por categoria especial dados a origem racial ou étnica, opiniões políticas, convicções religiosas ou filosóficas, filiação sindical, dados genéticos, biométricos e relativos à saúde ou à vida sexual ou orientação sexual)</i></p>
<p>4. A quem se referem os dados pessoais?</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Utentes <input type="checkbox"/> Profissionais de Saúde <input type="checkbox"/> Outros _____</p>
<p>5. Quantos casos pretende seleccionar, aproximadamente, para a sua amostra?</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> <100 <input type="checkbox"/> 100 – 1.000 <input type="checkbox"/> 1.000 – 10.000 <input type="checkbox"/> >10.000</p>
<p>6. Que tipo de ferramentas informáticas (software) vai utilizar para o tratamento de dados?</p>	<p>Designação: Glintt-HS 16R1.01.64* _____ Proprietário: <input checked="" type="checkbox"/> Hospital <input type="checkbox"/> Instituição Externa <input type="checkbox"/> Pessoal Designação: SPSS® Statistics, versão 25 _____ Proprietário: <input checked="" type="checkbox"/> Hospital <input type="checkbox"/> Instituição Externa <input type="checkbox"/> Pessoal Designação: _____ Proprietário: <input type="checkbox"/> Hospital <input type="checkbox"/> Instituição Externa <input type="checkbox"/> Pessoal Designação: _____</p>



AVALIAÇÃO DE IMPACTO SOBRE A PROTEÇÃO DE DADOS DE ESTUDOS EM SAÚDE

	Proprietário: <input type="checkbox"/> Hospital <input type="checkbox"/> Instituição Externa <input type="checkbox"/> Pessoal
7. Vai transferir dados para fora do Hospital?	<input type="checkbox"/> Sim, porque _____ <i>(Ir para a Q8)</i> <input checked="" type="checkbox"/> Não <i>(Ir para a Secção B)</i>
8. Quem são os destinatários dos dados?	<i>(Ir para a Secção B)</i>

Secção B: Fundamentação da Legitimidade do Tratamento de Dados

1. Base legal	<input type="checkbox"/> Desempenho de um contrato em que o titular dos dados é parte <i>(Ir para a Q2)</i> <input type="checkbox"/> Legítimo interesse do Hospital <i>(Ir para a Q3)</i> <input checked="" type="checkbox"/> Legítimo interesse de terceiros (Instituição Externa) <i>(Ir para a Q3)</i> <input type="checkbox"/> Consentimento dos titulares dos dados <i>(Ir para a Q5)</i> <input type="checkbox"/> Outro motivo(s) _____ <i>(Ir para a Secção C)</i> <input type="checkbox"/> Não sei/ dúvidas – contactar o Encarregado de Proteção de Dados do Hospital de Braga
2. O que considera ser a base contratual que fundamenta o tratamento de dados?	<input type="checkbox"/> Contrato de gestão do hospital com o Ministério da Saúde <input type="checkbox"/> Execução de um contrato estabelecido com uma entidade externa para a prestação de cuidados de saúde. Qual a entidade? _____ <input type="checkbox"/> Outro tipo de contrato. Qual? _____ <i>(Ir para a Secção C)</i>
3. Descreva o "interesse legítimo" para o tratamento de dados pessoais. Identifique claramente as justificações dos interesses legítimos evocados	Investigação científica no âmbito de tese de mestrado. <i>(Ir para a Q4)</i>
4. Existe algum risco negativo na privacidade dos titulares dos dados (utentes)? (descreva a probabilidade de ocorrência assim como de impacto sobre o titular)	Não, os dados recolhidos estarão restritos ao investigador principal e aos orientadores. <i>(Ir para a Secção C)</i>
5. Como vai recolher e registar o consentimento dos titulares?	Este estudo corresponde a um Estudo Observacional Retrospectivo, não sendo aplicável o consentimento informado. <i>(Ir para a Secção C)</i>

Secção C: Transparência e Dever de Informação

Responda a todas as questões desta secção

1. Qual a condição de legitimidade para o tratamento de dados de saúde?	<input type="checkbox"/> Consentimento explícito. <input type="checkbox"/> Dados manifestamente tornados públicos pelo seu titular. <input type="checkbox"/> Tratamento necessário por motivos de interesse público
---	---



AValiação de Impacto sobre a Proteção de Dados de Estudos em Saúde

	<p>importante.</p> <p><input type="checkbox"/> Tratamento necessário para efeitos de medicina preventiva ou do trabalho, para a avaliação da capacidade de trabalho do empregado, o diagnóstico médico, a prestação de cuidados ou tratamentos de saúde ou de ação social ou a gestão de sistemas e serviços de saúde ou de ação social.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Tratamento necessário para fins de arquivo de interesse público, para fins de investigação científica ou histórica ou para fins estatísticos.</p>
<p>2. O tratamento de dados está coberto pelas condições previstas na Política de Privacidade do Hospital de Braga? https://www.hospitaldebraga.pt/utente-visitante/politica-de-privacidade</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Sim</p> <p><input type="checkbox"/> Não - <i>contactar o Encarregado de Proteção de Dados do Hospital de Braga</i></p>
<p>3. É provável que o titular dos dados fique surpreendido ao saber que os seus dados estão a ser tratados desta forma?</p>	<p><input type="checkbox"/> Sim- <i>contactar o Encarregado de Proteção de Dados do Hospital de Braga</i></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Não</p> <p><input type="checkbox"/> Não sei/ dúvidas - <i>contactar o Encarregado de Proteção de Dados do Hospital de Braga</i></p> <p style="text-align: right;"><i>(Ir para a Secção D)</i></p>

Secção D: Reutilização de dados pré-existent

<p>1. Os dados pessoais que está a recolher são colhidos diretamente do titular de dados?</p>	<p><input type="checkbox"/> Sim <i>(Ir para a Q3)</i></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Não <i>(Ir para a Q2)</i></p> <p><input type="checkbox"/> Não sei/dúvidas – <i>contactar o Encarregado de Proteção de Dados do Hospital de Braga</i></p>
<p>2. De que forma prevê colher, indiretamente, os dados ?</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Processo clínico hospitalar</p> <p><input type="checkbox"/> Base de dados do serviço</p> <p><input type="checkbox"/> PDS (Portal Da Saúde)</p> <p><input type="checkbox"/> Outro: _____</p> <p style="text-align: right;"><i>(Ir para a Q3)</i></p>
<p>3. O titular dos dados irá receber informação sobre o tratamento de dados que pretende fazer?</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Não, porque _____</p> <p><input type="checkbox"/> Sim</p> <p>Se sim, indique que tipo de informação foi prestada:</p> <p><input type="checkbox"/> Contactos do responsável pelo tratamento</p> <p><input type="checkbox"/> Finalidade do tratamento</p> <p><input type="checkbox"/> Categorias de dados em questão</p> <p><input type="checkbox"/> Destinatários dos dados pessoais, se os houver</p> <p><input type="checkbox"/> Transferências de dados para fora da Europa</p> <p><input type="checkbox"/> Prazo de conservação dos dados colhidos</p> <p><input type="checkbox"/> Exercício dos direitos dos titulares de dados (acesso retificação, limitação, oposição)</p>



AValiação de Impacto sobre a Proteção de Dados de Estudos em Saúde

Secção E: Exatidão dos Dados

Resumidamente, descreva as consequências que decorrem se os dados que estiver a utilizar se revelarem não ser exatos? Poderão causar danos (e.g. sociais, financeiros, reputacionais) aos titulares dos dados? (descreva a probabilidade de ocorrência assim como de impacto sobre o titular)

Na possibilidade de os dados recolhidos não serem exatos, tal facto não trará qualquer consequência aos titulares dos dados uma vez que se trata de um estudo retrospectivo.
<i>(Ir para a Secção F)</i>

Secção F: Necessidade do Tratamento de Dados Pessoais

Responda a todas as questões desta secção

1. Precisa de usar dados pessoais para realizar o tratamento de dados, desde a colheita até à destruição dos dados?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sei/ dúvidas - <i>contactar o seu Orientador/Tutor para discussão</i>
2. Considerou a possibilidade de utilizar dados anonimizados, em alternativa?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não, porque _____
<i>(Ir para a Secção G)</i>	

Secção G: Conservação e Segurança dos Dados

1. O acesso às fontes de informação implica conhecer dados pessoais?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <i>(Ir para a Q3)</i> <input type="checkbox"/> Não <i>(Ir para a Q5)</i>
2. Onde é que armazena os dados pessoais do seu trabalho?	Base de Dados em formato Folha de Cálculo do Microsoft Excel em computador protegido por palavra passe <i>(Ir para a Q3)</i>
3. Que meios (tecnológicos e físicos) existem para proteger os dados de acessos não autorizados?	Palavra passe <i>(Ir para a Q4)</i>
4. Em caso de perda ou destruição accidental dos dados do seu trabalho, isso causará danos (e.g. sociais, financeiros, reputacionais) aos titulares dos dados? <i>Descreva a de probabilidade de ocorrência assim como de impacto sobre o titular</i>	Não. <i>(Ir para a Q5)</i>
5. Por quanto tempo conservará os dados? <i>Dê uma referência temporal ou um critério no qual baseará a decisão de manter os dados</i>	Desde o início da investigação até à entrega oficial da dissertação (prevista em Setembro de 2019). <i>(Ir para a Q6)</i>



AVALIAÇÃO DE IMPACTO SOBRE A PROTEÇÃO DE DADOS DE ESTUDOS EM SAÚDE

6. Como é que eliminará/destruirá os dados, uma vez ultrapassado o critério de conservação dos mesmos?	Eliminação de todos os registos informáticos.
--	---

Este formulário deverá ser enviado ao Encarregado de Proteção de Dados para emissão do seu parecer (Secção H).



AValiação de Impacto sobre a Proteção de Dados de Estudos em Saúde

Secção H: a ser preenchido pelo Encarregado de Proteção de Dados

- Risco de danos para os titulares de dados ou para o Hospital/Universidade

Nenhum
 Baixo
 Médio
 Elevado

Um risco **Elevado** é aquele em que será mais provável que ocorram danos com impacto severo na privacidade dos titulares de dados. Nestas circunstâncias, deverá ser feito a Avaliação de Impacto de acordo com o procedimento PRO 289.00 previsto no Sistema Integrado da Qualidade do Hospital de Braga, com o apoio do orientador do Hospital de Braga e recurso ao Encarregado de Proteção de Dados, caso seja necessário. Poderão ainda solicitar opinião dos titulares de dados ou de outras partes interessadas no Estudo. O tratamento de dados não pode ocorrer enquanto não forem obtidas todas as autorizações necessárias.

- Recomendações para a garantia da segurança de Informação e que comprovem a observância do RGPD

O estudo sobre "Cracterização clínica da Fibrose Pulmonar Idiopática - Coorte retrospectiva" insere-se no âmbito curricular do Estágio Final do Mestrado Integrado em Medicina da Universidade da Beira Interior, tratando-se de um retrospectivo sem intervenção, sob a responsabilidade da aluna e com a orientação interna do Dr. Rui Rolo do Serviço de Pneumologia do Hospital de Braga.

A amostra será constituída por 38 doentes, seguidos em consulta externa do serviço de Pneumologia, diagnosticados com fibrose pulmonar idiopática seguidos da consulta de doenças intersticiais do pulmão do Serviço de Pneumologia do Hospital de Braga.

Os dados a recolher referentes a esses doentes serão demográficos (sexo e idade), antecedentes patológicos e dados clínicos que caracterizam a doença e seu prognóstico. Será feita a recolha de diversas datas de ocorrência de determinados eventos (primeira consulta, sintomas, diagnóstico, alta, ultimo contacto ou morte). Atendendo a que o registo de datas no seu formato completo, é por si só um elemento que possibilita a identificação dos titulares de dados, sugere-se que seja feito o exercício de minimização de dados, no sentido de apenas se registar o ano ou quanto muito o mês e ano, por forma a dificultar o processo de reversão da identidade dos titulares de dados.

A colheita dos dados clínicos dos titulares de dados em estudo será feita, exclusivamente, mediante consulta de processo clínico eletrónico e equipamentos do serviço onde estão registados as avaliações das provas de esforço, evitando deste modo o contacto directo com os utentes.

O fundamento de legitimidade para o tratamento de dados é o exercício de funções de interesse público (cumprimento da cláusula contratual 78º do Contrato de Gestão do Hospital de Braga de apoio no ensino médico pré-graduado), de que está investido o responsável pelo tratamento, ficando garantido ao titular dos dados o direito de exercer o direito de oposição pela lei das liberdades e garantias, bastando para tal fazê-lo através de pedido escrito dirigido a dpo@hospitaldebraga.pt, conforme previsto na Política de Privacidade do Hospital de Braga.



AVALIAÇÃO DE IMPACTO SOBRE A PROTEÇÃO DE DADOS DE ESTUDOS EM SAÚDE

Atendendo ao princípio previsto no Artº 14, nº 5, alínea b) do RGPD, quando o esforço envolvido no dever de informação de todos os titulares de dados é desproporcionado, deve ser garantida a anonimização da base de dados do estudo, uma vez finalizada a fase de colheita e atualização dos dados. Esta medida prevista no Artº 89 nº1 do RGPD visa assim defender os direitos, liberdades e interesses legítimos do titular de dados.

Assim, nos termos do nº 2 do artigo 35º e da alínea c) do nº 1 do artigo 39º do Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados, o tratamento de dados pessoais deve considerar-se autorizado nos seguintes termos:

- A recolha de variáveis do tipo data, a ocorrer apenas deverá ser feita com o formato AAAA ou AAAA/MM mediante justificação relevante para os objetivos do estudo;
- No momento da recolha de dados deverá ser criado um ficheiro com a chave de pseudonimização (código de participante e nº de processo clínico) o qual deverá ser guardado, exclusivamente, em computador fixo do Serviço de Cardiologia, não podendo ser gravado em dispositivos cuja propriedade não seja do hospital;
- A base de dados do estudo apenas deverá conter o código de participante, enquanto dado pessoal, e ser guardada no computador do investigador principal ou em dispositivo do Hospital de Braga distinto do ficheiro com a chave de pseudonimização;
- O acesso aos ficheiros dos dados do estudo (ficheiro com a chave de pseudonimização e base de dados do estudo) deve ser feito através de password;
- A chave da pseudonimização só deve ser conhecida da aluna e orientador interno, devendo ser conservada apenas em formato digital;
- O orientador interno fica responsável pela garantia da destruição da chave de pseudonimização do estudo findo o prazo estabelecido para a sua conservação (conclusão da finalidade do estudo ou até 2 anos);
- Para tal deverá proceder junto do encarregado de proteção de dados, enviando um email demonstrativo das medidas tomadas para a destruição dos dados do estudo (auto de destruição).

- Revisão da documentação da Avaliação de Impacto

Não é necessária revisão Data da próxima revisão ___/___/___

Assinatura: Sónia Dória (6001)

Data: 10/07/2019

Código DPO: 20190127_Pneumologia100719