

CAPÍTULO 8

DESAFIOS E PERSPECTIVAS NO TRATAMENTO DA FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA: UMA ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR E CIENTÍFICA

Data de submissão: 18/03/2025

Data de aceite: 01/04/2025

Letícia de Andrade Marques

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

<https://lattes.cnpq.br/0610853240830590>

Virgílio Dantas Secchin

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

<http://lattes.cnpq.br/9826049815457565>

Hélcio Serpa Figueiredo Júnior

Professor orientador
Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

<http://lattes.cnpq.br/4376300505281781>

Luana Gomes Dias Pimentel

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

<http://lattes.cnpq.br/0046301998707202>

Gabriel Silva Esteves

Universidade de Vassouras
Vassouras- Rio de Janeiro

<http://lattes.cnpq.br/9870931719013255>

Cindy Chagas dos Santos

Universidade de Vassouras
Vassouras- Rio de Janeiro

<http://lattes.cnpq.br/4693525011899112>

Flávio Vianna Deister Machado

Universidade de Vassouras
Vassouras – Rio de Janeiro

<http://lattes.cnpq.br/2356660044794497>

Laura De Rose

Universidade de Vassouras
Vassouras – Rio de Janeiro

<http://lattes.cnpq.br/0734872988160874>

Rafael Brandão Pinheiro

Universidade de Vassouras
Vassouras – Rio de Janeiro

<https://lattes.cnpq.br/2511305600699292>

RESUMO: Este estudo aborda os desafios do tratamento da fibrose pulmonar idiopática (FPI), doença progressiva de etiologia desconhecida. Discute-se a epidemiologia, fatores de risco, diagnóstico precoce e abordagens terapêuticas atuais. Limitações significativas foram identificadas, incluindo diagnósticos tardios e eficácia restrita das terapias. Avanços promissores, como biomarcadores e novas terapias, são explorados. A importância de uma abordagem multidisciplinar é destacada para otimizar o manejo. Conclui-se que avanços científicos e políticas públicas são cruciais para melhorar os desfechos na FPI.

PALAVRAS-CHAVE: Fibrose pulmonar idiopática; doença; tratamento.

CHALLENGES AND PERSPECTIVES IN THE TREATMENT OF IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS: A MULTIDISCIPLINARY AND SCIENTIFIC APPROACH

ABSTRACT: This study explores the challenges in treating idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), a progressive disease of unknown etiology. It examines epidemiology, risk factors, early diagnosis, and current therapeutic approaches. Significant limitations were identified, including late diagnoses and restricted therapeutic efficacy. Promising advances, such as biomarkers and novel therapies, are explored. The importance of a multidisciplinary approach is highlighted to optimize management. It concludes that scientific advances and public policies are crucial to improving outcomes in IPF.

KEYWORDS: idiopathic pulmonary fibrosis; disease; treatment

INTRODUÇÃO

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma doença crônica, progressiva e de etiologia desconhecida que se caracteriza pela fibrose do parênquima pulmonar, levando à deterioração da função respiratória e insuficiência pulmonar. A patologia é limitada ao pulmão, sendo marcada histologicamente pelo padrão de pneumonia intersticial usual (UIP). Clinicamente, a FPI é reconhecida por dispneia progressiva e tosse seca persistente. Estudos apontam que a incidência e prevalência da FPI têm aumentado globalmente, refletindo a necessidade urgente de ampliar o conhecimento sobre a doença e aprimorar as estratégias de diagnóstico e tratamento (RAGHU et al., 2018).

Do ponto de vista epidemiológico, a FPI afeta principalmente indivíduos acima de 50 anos, com maior prevalência entre homens e tabagistas ou ex-tabagistas. Estudos realizados na América do Norte e Europa mostraram uma prevalência estimada de 2 a 29 casos por 100.000 habitantes, enquanto na Ásia os índices são mais baixos. No entanto, a variabilidade nas taxas pode ser atribuída a diferenças nos critérios diagnósticos e nas metodologias de estudo. Além disso, a alta mortalidade associada à FPI — com uma mediana de sobrevida de apenas três a cinco anos após o diagnóstico — ressalta o impacto global significativo da doença na saúde pública (HUTCHINSON et al., 2015).

A patogênese da FPI permanece incompletamente elucidada, mas estudos indicam que a doença resulta de uma interação complexa entre predisposição genética e fatores ambientais. Polimorfismos genéticos, como os encontrados no gene MUC5B, estão associados a um maior risco de desenvolvimento da FPI, assim como a exposição a agentes nocivos, como fumaça de cigarro, poeira orgânica e sílica. A disfunção do epitélio alveolar e a ativação aberrante de fibroblastos desempenham papéis centrais no processo de fibrogênese, promovendo o acúmulo de matriz extracelular e a consequente rigidez pulmonar (SELLECK et al., 2017).

A progressão clínica da FPI é imprevisível e variada entre os pacientes. Muitos experimentam um declínio lento e progressivo da função pulmonar, enquanto outros enfrentam exacerbações agudas que levam a deteriorações rápidas e fatais. A capacidade de prever o curso da doença é limitada, dificultando a tomada de decisões terapêuticas e o manejo adequado dos pacientes. Esses fatores destacam a necessidade de biomarcadores precisos que possam prever o prognóstico e orientar o tratamento (LEADBETTER et al., 2020).

Um dos maiores desafios no manejo da FPI reside no diagnóstico precoce e preciso. Os sintomas iniciais da doença são inespecíficos e frequentemente confundidos com outras condições pulmonares, como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou asma. O diagnóstico definitivo depende de uma combinação de achados clínicos, radiológicos e histopatológicos, mas a falta de acesso a tecnologias avançadas de imagem e a profissionais capacitados para interpretar resultados pode atrasar significativamente a identificação da FPI. Além disso, o diagnóstico diferencial com outras doenças intersticiais pulmonares é um aspecto complexo que exige uma abordagem multidisciplinar (RAGHU et al., 2018).

No que diz respeito às opções terapêuticas atuais, os inibidores da fibrose, como pirfenidona e nintedanibe, representam os principais avanços no tratamento da FPI. Esses medicamentos demonstraram reduzir a taxa de declínio da função pulmonar e retardar a progressão da doença. No entanto, eles não são curativos e apresentam limitações significativas, como efeitos colaterais gastrointestinais e hepáticos, altos custos e eficácia limitada em fases avançadas da doença. Além disso, a disponibilidade desigual desses medicamentos em países de baixa e média renda agrava as desigualdades no acesso ao tratamento (KING et al., 2021).

Avanços recentes na pesquisa sobre FPI têm focado em novas terapias-alvo, como inibidores de TGF-β, moduladores da autofagia celular e abordagens baseadas em células-tronco. Estudos pré-clínicos e ensaios clínicos iniciais têm mostrado resultados promissores, mas a translação dessas descobertas para a prática clínica ainda enfrenta obstáculos significativos. Além disso, a identificação de biomarcadores específicos pode desempenhar um papel crucial na personalização do tratamento, permitindo intervenções mais direcionadas e eficazes (SPAGNOLO et al., 2021).

A qualidade de vida dos pacientes com FPI é gravemente impactada devido à limitação funcional, ansiedade e depressão associadas à doença. Estudos destacam que o suporte psicossocial e intervenções reabilitadoras, como fisioterapia pulmonar, são essenciais para melhorar o bem-estar dos pacientes. Contudo, a falta de programas estruturados e de acesso a equipes multidisciplinares limita a implementação de cuidados abrangentes em muitos contextos (HOLLAND et al., 2020).

Nesse contexto, estratégias multidisciplinares têm ganhado destaque no manejo da FPI. A colaboração entre pneumologistas, radiologistas, patologistas, fisioterapeutas e psicólogos é fundamental para otimizar o diagnóstico e o tratamento. Além disso, a integração de cuidados paliativos desde as fases iniciais da doença tem se mostrado eficaz na melhoria da qualidade de vida e no alívio dos sintomas (MOLLOY et al., 2019).

Por fim, as perspectivas futuras para o tratamento da FPI incluem a expansão das terapias-alvo, a melhoria dos métodos de diagnóstico e o desenvolvimento de abordagens personalizadas. Avanços na medicina de precisão, apoiados por tecnologias como inteligência artificial e aprendizado de máquina, podem acelerar a identificação de biomarcadores e a previsão do curso da doença. Além disso, a promoção de políticas de saúde que aumentem o acesso aos tratamentos existentes e incentivem a pesquisa de novas terapias é essencial para enfrentar os desafios da FPI de maneira eficaz (RAGHU et al., 2021).

O objetivo deste estudo foi explorar os principais desafios no manejo da fibrose pulmonar idiopática (FPI), destacando aspectos relacionados ao diagnóstico, limitações das terapias atuais e impacto na qualidade de vida dos pacientes. Além disso, buscou-se discutir avanços recentes na pesquisa e perspectivas futuras, enfatizando a importância de abordagens multidisciplinares para otimizar o tratamento e manejo da doença, bem como a necessidade de políticas públicas que promovam equidade no acesso às terapias disponíveis.

MÉTODOS

A busca de artigos científicos foi feita a partir do banco de dados contidos no National Library of Medicine (PubMed). Os descritores foram “*idiopathic pulmonary fibrosis; disease; treatment*” considerando o operador booleano “AND” entre as respectivas palavras. As categorias foram: ensaio clínico e estudo clínico randomizado. Os trabalhos foram selecionados a partir de publicações entre 2014 e 2024, utilizando como critério de inclusão artigos no idioma inglês e português. Como critério de exclusão foi usado os artigos que acrescentavam outras patologias ao tema central, desconectado ao assunto proposto. A revisão dos trabalhos acadêmicos foi realizada por meio das seguintes etapas, na respectiva ordem: definição do tema; estabelecimento das categorias de estudo; proposta dos critérios de inclusão e exclusão; verificação e posterior análise das publicações; organização das informações; exposição dos dados.

RESULTADOS

Diante da associação dos descritores utilizados, obteve-se um total de 17136 trabalhos analisados da base de dados PubMed. A utilização do critério de inclusão: artigos publicados nos últimos 10 anos (2014-2024), resultou em um total de 11548 artigos. Em seguida foi adicionado como critério de inclusão os artigos do tipo ensaio clínico, ensaio clínico controlado randomizado ou artigos de jornal, totalizando 331 artigos. Foram selecionados os artigos em português ou inglês, resultando em 330 artigos e depois adicionado a opção texto completo gratuito, totalizando 226 artigos. Após a leitura dos resumos foram excluídos aqueles que não se adequaram ao tema abordado ou que estavam em duplicação, totalizando 20 artigos, conforme ilustrado na Figura 1.

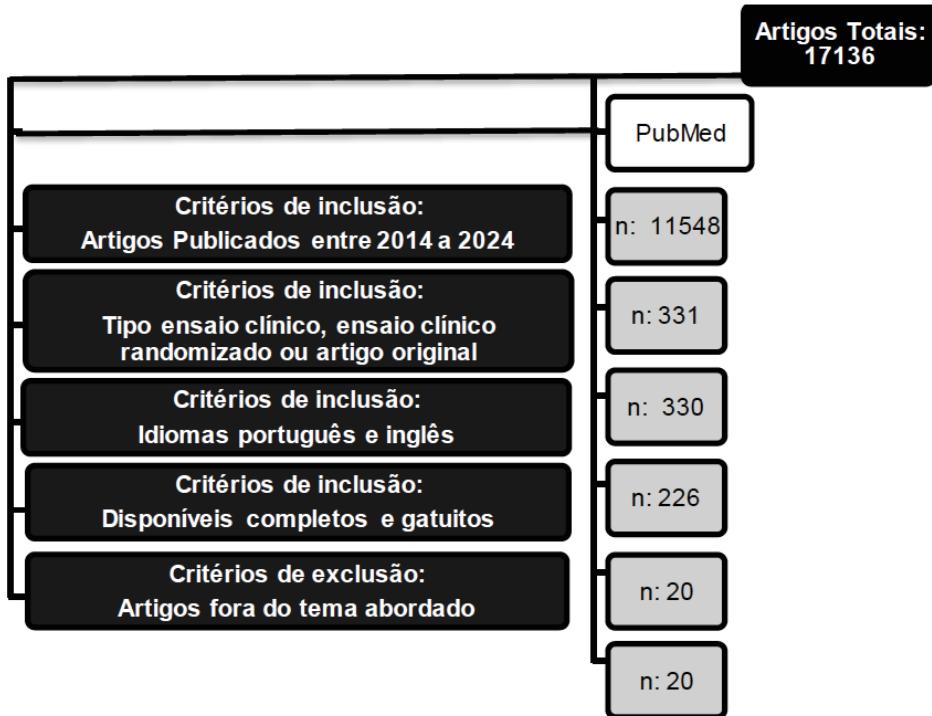


FIGURA 1: Fluxograma para identificação dos artigos no PubMed.

Fonte: Autores (2024)

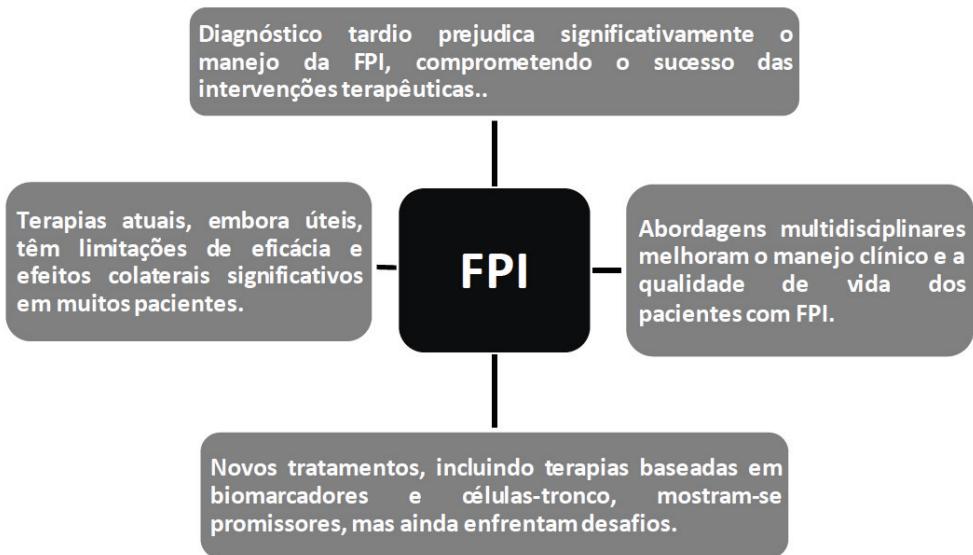


FIGURA 2: Síntese dos resultados mais encontrados de acordo com os artigos analisados.

Fonte: Autores (2024)

DISCUSSÃO

O tratamento da fibrose pulmonar idiopática (FPI) enfrenta múltiplos desafios, desde a identificação precoce da doença até a implementação de terapias eficazes e bem toleradas. Estudos recentes destacam o impacto de medicamentos antifibróticos, como nintedanibe e pirfenidona, que representam avanços significativos no manejo da FPI, embora as limitações em relação à progressão da doença e aos efeitos colaterais persistam. O estudo INPULSIS, liderado por Richeldi et al., demonstrou que o nintedanibe reduz significativamente o declínio da função pulmonar em pacientes com FPI, um marco no tratamento, apesar de eventos adversos gastrointestinais consideráveis serem relatados em um número substancial de pacientes (RICHELDI et al., 2014).

Outro tratamento antifibrótico amplamente estudado é a pirfenidona, cujo impacto foi avaliado no estudo ASCEND. Este demonstrou uma redução no declínio da capacidade vital forçada (CVF) e no risco de morte por causas respiratórias, reforçando o papel do medicamento na estabilização da função pulmonar. No entanto, efeitos colaterais como náuseas e erupções cutâneas limitaram a adesão ao tratamento em alguns casos, evidenciando a necessidade de terapias com perfis de segurança mais favoráveis (KING et al., 2014). Além disso, Taniguchi et al. confirmaram benefícios semelhantes em uma coorte japonesa, sugerindo que os efeitos da pirfenidona são consistentes entre diferentes populações (TANIGUCHI et al., 2010).

A introdução de terapias alternativas, como pamrevlumabe, também tem mostrado resultados promissores. O ensaio ZEPHYRUS-1 apontou benefícios em termos de estabilização da CVF e redução da fibrose progressiva, mas a falta de dados sobre impactos a longo prazo e a necessidade de estudos complementares são limitantes para sua ampla adoção clínica (RAGHU et al., 2024). Outro exemplo é o BMS-986278, um antagonista do receptor de ácido lisofosfatídico, que mostrou potencial na redução da progressão da fibrose, embora ainda esteja em fase de estudos iniciais, destacando a importância do desenvolvimento contínuo de novas abordagens terapêuticas (CORTE et al., 2021).

O manejo dos sintomas relacionados à FPI, como a tosse crônica, representa outro desafio crítico. O estudo PACIFY COUGH investigou o uso de morfina para aliviar a tosse refratária, apresentando benefícios significativos, mas com preocupações relacionadas à dependência e outros efeitos adversos da terapia opioide. Essas questões reforçam a necessidade de intervenções direcionadas e com menor risco de complicações (WU et al., 2024). Intervenções não farmacológicas, como a reabilitação pulmonar, têm se mostrado fundamentais para melhorar a qualidade de vida, como evidenciado por Shen et al., que documentaram melhorias significativas na capacidade funcional e na qualidade de vida de pacientes submetidos a exercícios específicos (SHEN et al., 2021).

Estudos recentes têm explorado a aplicação de terapias senolíticas, que visam eliminar células senescentes associadas à progressão da FPI. Justice et al. relataram resultados promissores em um estudo piloto, mas enfatizaram a necessidade de avaliações mais abrangentes para confirmar sua eficácia e segurança, dada a natureza complexa da interação entre células senescentes e a progressão da doença (JUSTICE et al., 2019). Da mesma forma, o desenvolvimento de novas moléculas, como zinpentraxina alfa, está sendo investigado, com o ensaio STARSCAPE mostrando redução na deposição de matriz extracelular e na progressão da fibrose, mas com dados limitados quanto à aplicabilidade prática (RICHELDI et al., 2024).

Outro fator relevante é a heterogeneidade da resposta ao tratamento entre os pacientes, que pode ser influenciada por fatores genéticos, ambientais e clínicos. Estudos como o TOMORROW demonstraram que, embora o nintedanibe seja eficaz para a maioria dos pacientes, a resposta ao tratamento pode variar substancialmente, destacando a necessidade de estratégias personalizadas para maximizar os benefícios terapêuticos (RICHELDI et al., 2018). Além disso, o impacto da FPI em pacientes com comorbidades, como o câncer de pulmão, apresenta desafios adicionais. O uso combinado de nintedanibe e quimioterapia foi avaliado por Otsubo et al., mostrando benefícios potenciais, mas também maior incidência de eventos adversos graves, reforçando a necessidade de vigilância clínica cuidadosa (OTSUBO et al., 2022).

A integração de terapias baseadas em biomarcadores também está em ascensão. O estudo FIBRONEER-IPF destacou a utilidade de BI 1015550, um inibidor de PDE4B, que se mostrou promissor em retardar a progressão da fibrose em pacientes com perfis específicos, embora sua eficácia generalizada ainda exija validação (RICHELDI et al., 2023). Por fim, o desenvolvimento de novas abordagens moleculares, como bexotegrasf, analisado no ensaio INTEGRIS-IPF, traz otimismo para o futuro do tratamento, mostrando benefícios em endpoints funcionais, mas também ressaltando a necessidade de estudos maiores para confirmar seus efeitos (LANCASTER et al., 2024).

Em suma, os avanços terapêuticos no manejo da FPI têm transformado a abordagem clínica da doença, mas desafios significativos permanecem. A necessidade de tratamentos mais eficazes, seguros e acessíveis é evidente, assim como a importância de estratégias personalizadas e de intervenções multidisciplinares para abordar as complexidades da FPI. À medida que novos estudos emergem, espera-se que o conhecimento acumulado continue a aprimorar os resultados para os pacientes com essa condição devastadora (RICHELDI et al., 2014; KING et al., 2014; RAGHU et al., 2024).

CONCLUSÃO

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) representa um dos maiores desafios na pneumologia contemporânea, dada sua etiologia desconhecida, alta morbimortalidade e complexidade diagnóstica e terapêutica. Este estudo abordou os principais obstáculos no manejo da FPI, destacando lacunas em diagnóstico precoce, limitações das terapias atuais e impacto na qualidade de vida dos pacientes. Apesar dos avanços nos últimos anos, o diagnóstico permanece tardio em muitos casos, comprometendo as chances de intervenção eficaz. As terapias disponíveis, como pirfenidona e nintedanibe, têm demonstrado eficácia em retardar a progressão da doença, mas não oferecem cura, além de apresentarem restrições significativas, como efeitos colaterais e custo elevado. A pesquisa ressaltou a importância de um manejo multidisciplinar, que inclua diagnóstico precoce, terapias personalizadas e cuidados paliativos integrados. Estratégias que envolvam pneumologistas, radiologistas, fisioterapeutas e psicólogos são fundamentais para otimizar o cuidado. Além disso, o impacto psicosocial da FPI, associado à limitação funcional progressiva, reforça a necessidade de suporte psicológico e programas de reabilitação pulmonar para melhorar a qualidade de vida. Os avanços recentes na identificação de biomarcadores e novas terapias, como moduladores de TGF-β e terapias baseadas em células-tronco, oferecem perspectivas promissoras. Contudo, a translação dessas descobertas para a prática clínica ainda enfrenta desafios técnicos e econômicos. Tecnologias como inteligência artificial e medicina de precisão têm potencial para transformar o manejo da FPI, permitindo abordagens mais específicas e eficazes. No contexto global, a necessidade de políticas públicas que ampliem o acesso aos tratamentos e incentivem pesquisas é urgente, especialmente em países de baixa e média renda. Promover a equidade no cuidado da FPI é essencial para minimizar disparidades e melhorar os desfechos dos pacientes. Em suma, este estudo reforça a complexidade do manejo da FPI e destaca a importância de estratégias integradas e avanços científicos para melhorar os resultados clínicos. O futuro do tratamento da FPI dependerá não apenas do progresso científico, mas também de esforços colaborativos entre profissionais de saúde, pesquisadores e formuladores de políticas.

REFERÊNCIAS

- RICHELDI, L. et al. **Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis.** *New England Journal of Medicine*, v. 370, n. 22, p. 2071-2082, 2014.
- WU, Z. et al. **Morphine for treatment of cough in idiopathic pulmonary fibrosis (PACIFY COUGH): a prospective, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, two-way crossover trial.** *The Lancet Respiratory Medicine*, v. 12, n. 4, p. 273-280, 2024.
- KING, T. E. Jr. et al. **A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.** *New England Journal of Medicine*, v. 370, n. 22, p. 2083-2092, 2014.

RICHELDI, L. et al. Long-term treatment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis with nintedanib: results from the TOMORROW trial and its open-label extension. *Thorax*, v. 73, n. 6, p. 581-583, 2018.

SHEN, L. et al. New pulmonary rehabilitation exercise for pulmonary fibrosis to improve the pulmonary function and quality of life of patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a randomized control trial. *Annals of Palliative Medicine*, v. 10, n. 7, p. 7289-7297, 2021.

RAGHU, G. et al. Pamrevlumab for idiopathic pulmonary fibrosis: the ZEPHYRUS-1 randomized clinical trial. *JAMA*, v. 332, n. 5, p. 380-389, 2024.

CORTE, T. J. et al. Phase 2 trial design of BMS-986278, a lysophosphatidic acid receptor 1 (LPA1) antagonist, in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) or progressive fibrotic interstitial lung disease (PF-ILD). *BMJ Open Respiratory Research*, v. 8, n. 1, p. e001026, 2021.

JUSTICE, J. N. et al. Senolytics in idiopathic pulmonary fibrosis: results from a first-in-human, open-label, pilot study. *EBioMedicine*, v. 40, p. 554-563, 2019.

RICHELDI, L. et al. Design of a phase III, double-blind, randomised, placebo-controlled trial of BI 101550 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (FIBRONEER-IPF). *BMJ Open Respiratory Research*, v. 10, n. 1, p. e001563, 2023.

RICHELDI, L. et al. Zinpentraxin Alfa for idiopathic pulmonary fibrosis: the randomized phase III STARSCAPE trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 209, n. 9, p. 1132-1140, 2024.

PALMER, S. M. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial of BMS-986020, a lysophosphatidic acid receptor antagonist for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*, v. 154, n. 5, p. 1061-1069, 2018.

NATHAN, S. D. et al. Study design and rationale for the TETON phase 3, randomised, controlled clinical trials of inhaled treprostinil in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *BMJ Open Respiratory Research*, v. 9, n. 1, p. e001310, 2022.

LANCASTER, L. et al. Bexotegrast in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: the INTEGRIS-IPF clinical trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 210, n. 4, p. 424-434, 2024.

TANIGUCHI, H. et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal*, v. 35, n. 4, p. 821-829, 2010.

OTSUBO, K. et al. Nintedanib plus chemotherapy for nonsmall cell lung cancer with idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised phase 3 trial. *European Respiratory Journal*, v. 60, n. 6, p. 2200380, 2022.

RICHELDI, L. et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *New England Journal of Medicine*, v. 365, n. 12, p. 1079-1087, 2011.

DISTLER, O. et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *New England Journal of Medicine*, v. 380, n. 26, p. 2518-2528, 2019.

RAGHU, G. et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *New England Journal of Medicine*, v. 366, n. 21, p. 1968-1977, 2012.

WIJSENBEEK, M. et al. **Effects of nintedanib on symptoms in patients with progressive pulmonary fibrosis.** European Respiratory Journal, v. 63, n. 2, p. 2300752, 2024.

AVERYANOV, A. et al. **First-in-human high-cumulative-dose stem cell therapy in idiopathic pulmonary fibrosis with rapid lung function decline.** Stem Cells Translational Medicine, v. 9, n. 1, p. 6-16, 2020.

HUTCHINSON, J. P. et al. **Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review.** European Respiratory Journal, v. 46, n. 3, p. 795-806, 2015.

KING, T. E. et al. **Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: current approaches and future directions.** The Lancet Respiratory Medicine, v. 9, n. 2, p. 156-172, 2021.

LEADBETTER, S. M. et al. **Challenges in the clinical management of idiopathic pulmonary fibrosis.** Respirology, v. 25, n. 6, p. 590-602, 2020.

MOLLOY, M. A. et al. **Palliative care in idiopathic pulmonary fibrosis: evidence and challenges.** Journal of Pain and Symptom Management, v. 58, n. 6, p. 1079-1088, 2019.

RAGHU, G. et al. **Idiopathic pulmonary fibrosis in 2018: moving forward.** The Lancet Respiratory Medicine, v. 6, n. 1, p. 68-79, 2018.

SELLECK, M. J. et al. **Epidemiology, pathogenesis, and genetics of idiopathic pulmonary fibrosis: a review.** Frontiers in Medicine, v. 4, p. 1-9, 2017.

SPAGNOLO, P. et al. **Emerging therapies for idiopathic pulmonary fibrosis: from pathogenesis to treatment.** Current Opinion in Pulmonary Medicine, v. 27, n. 3, p. 241-248, 2021.

HOLLAND, A. E. et al. **Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease.** Cochrane Database of Systematic Reviews, v. 2020, n. 9, Art. CD006322, 2020.