



## Abordagem geral da Fibrose Pulmonar Idiopática

General approach to Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Abordaje general de la Fibrosis Pulmonar Idiopática

Renan Lopes de Souza<sup>1</sup>, Luiz Gustavo Mayrink de Moura Franco<sup>1</sup>, Emílio Conceição de Siqueira<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Analisar as características da Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI). **Revisão bibliográfica:** A fibrose pulmonar idiopática é uma doença pulmonar intersticial (DPI) crônica e progressiva crônica caracterizada por fibrose, inflamação e destruição da arquitetura pulmonar. Danos ao epitélio alveolar e reparo anormal da ferida são considerados fatores-chave no desenvolvimento dessa doença. Hoje no mundo, três milhões de pessoas sofrem desta doença e uma meta-análise, publicada em 2015, prevê que esse número dobrará até 2030. As causas da FPI permanecem desconhecidas, embora se pense que resulte de uma combinação de fatores genéticos e ambientais. **Considerações finais:** A FPI consiste em uma doença pulmonar fibrótica e progressiva, cuja expectativa de vida após o diagnóstico é de 3 a 5 anos. Dessa forma, o tratamento dessa doença ser feito de maneira rápida com a terapia antifibrótica disponível, Pirfenidona e Nintedanibe, de modo também a manejar os efeitos colaterais dessas drogas. A terapêutica com esses medicamentos, apesar de não retardar a progressão da doença é capaz de diminuir as exacerbações da doença, reduzindo, assim a mortalidade e melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

**Palavras-chave:** Fibrose Pulmonar Idiopática, Pneumologia, Doenças Pulmonares Intersticiais.

### ABSTRACT

**Objective:** To analyze the characteristics of Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). **Bibliographic review:** Idiopathic pulmonary fibrosis is a chronic and progressive interstitial lung disease (ILD) characterized by fibrosis, inflammation and destruction of lung architecture. Damage to the alveolar epithelium and abnormal wound repair are considered key factors in the development of this disease. Today in the world, three million people suffer from this disease and a meta-analysis, published in 2015, predicts that this number will double by 2030. The causes of IPF remain unknown, although it is thought to result from a combination of genetic and environmental factors. **Final considerations:** IPF consists of a fibrotic and progressive lung disease, whose life expectancy after diagnosis is 3 to 5 years. Thus, the treatment of this disease should be done quickly with the available antifibrotic therapy, Pirfenidone and Nintedanib, in order to also manage the side effects of these drugs. Therapy with these drugs, despite not delaying the progression of the disease, is able to reduce exacerbations of the disease, thus reducing mortality and improving the quality of life of patients.

**Keywords:** Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Pulmonology, Interstitial Lung Diseases.

<sup>1</sup> Universidade de Vassouras (UV), Vassouras - RJ

## RESUMEN

**Objetivo:** Analizar las características de la Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI). **Revisión bibliográfica:** La fibrosis pulmonar idiopática es una enfermedad pulmonar intersticial (EPI) crónica y progresiva caracterizada por fibrosis, inflamación y destrucción de la arquitectura pulmonar. El daño al epitelio alveolar y la reparación anormal de heridas se consideran factores clave en el desarrollo de esta enfermedad. Hoy en el mundo, tres millones de personas padecen esta enfermedad y un metaanálisis, publicado en 2015, predice que este número se duplicará para 2030. Las causas de la FPI siguen siendo desconocidas, aunque se piensa que es el resultado de una combinación de factores genéticos y factores ambientales. **Consideraciones finales:** La FPI consiste en una enfermedad pulmonar fibrótica y progresiva, cuya expectativa de vida tras el diagnóstico es de 3 a 5 años. Por lo tanto, el tratamiento de esta enfermedad se puede hacer rápidamente con la terapia antifibrótica disponible, Pirfenidona y Nintedanib, para controlar también los efectos secundarios de estos medicamentos. La terapia con estos fármacos, a pesar de no retrasar la progresión de la enfermedad, es capaz de reducir las exacerbaciones de la enfermedad, reduciendo así la mortalidad y mejorando la calidad de vida de los pacientes.

**Palabras clave:** Fibrosis Pulmonar Idiopática, Neumología, Enfermedades Pulmonares Intersticiales.

## INTRODUÇÃO

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma doença fibrótica progressiva crônica de etiologia desconhecida que é marcada pela deposição progressiva de proteínas da matriz extracelular e, finalmente, falha do sistema respiratório e morte, com expectativa média de vida de 3 a 5 anos após o diagnóstico (LUPPI F, et al., 2021; KIRBY T, 2021).

É a mais comum das pneumonias intersticiais idiopáticas (PIIs), respondendo por 25 a 30% dos pacientes diagnosticados com doença pulmonar intersticial. Uma revisão sistemática da incidência global de FPI estimou uma taxa de 2,8 a 9,3 por 100.000 por ano na América do Norte e na Europa, com taxas significativamente mais baixas na Ásia e na América do Sul. A variação regional dentro dos países também foi observada, possivelmente refletindo a exposição a fatores de risco ambientais ou ocupacionais. A FPI ocorre principalmente em indivíduos com mais de 50 anos de idade, com dois terços acima de 60 anos no momento do diagnóstico, e mais comumente em homens do que em mulheres (LUPPI F, et al., 2021; HEWLETT JC, et al., 2018; SHENDEROV K, et al., 2021; MAHER TM, et al., 2021; BARRATT SL, et al., 2018).

Evidências sugerem que a incidência de FPI está aumentando. Uma análise recente de uma base de dados de atenção primária baseada no Reino Unido calculou um aumento na incidência de 78% entre 2000 e 2012, bem como uma duplicação da prevalência, estimada em 38,8 por 100.000, com o consequente crescente ônus econômico sobre cuidados de saúde globais (BARRATT SL, et al., 2018).

O diagnóstico de FPI requer a presença de um padrão típico de pneumonia intersticial usual (PIU) por tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) ou histologia em um cenário clínico apropriado e a ausência de uma outra etiologia identificável (LUPPI F, et al., 2021).

As causas da FPI permanecem desconhecidas, embora se pense que resulte de uma combinação de fatores genéticos e ambientais. Acredita-se que micro-lesões constantes no epitélio alveolar envelhecido levem à interrupção da comunicação epitélio-fibroblasto, que culmina no recrutamento e ativação de miofibroblastos que produzem matriz extracelular rica em colágeno. O acúmulo excessivo dessa matriz torna os alvéolos irreversivelmente colapsados e não funcionais, e o resultado é uma troca gasosa reduzida e dificuldade para respirar. Como não há cura, o tratamento manteve-se focado em retardar a progressão da fibrose, manter o conforto e, nas fases tardias, em cuidados paliativos (GLASS DS, et al., 2022).

Eventualmente, os pacientes com FPI morrem de insuficiência respiratória, muitas vezes durante uma exacerbção aguda ou dos efeitos de outra comorbidade, como doença cardiovascular, câncer de pulmão ou tromboembolismo (GLASS DS, et al., 2022).

Nesse sentido, em decorrência da progressão da doença e do prognóstico ruim com alta mortalidade torna-se essencial o conhecimento acerca da doença a fim de propiciar adequado diagnóstico e tratamento que vise melhorar a qualidade de vida do paciente. O objetivo do estudo foi analisar as características da Fibrose Pulmonar Idiopática.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### Definição e epidemiologia

A fibrose pulmonar idiopática é uma doença pulmonar intersticial (DPI) crônica e progressiva crônica caracterizada por fibrose, inflamação e destruição da arquitetura pulmonar. Danos ao epitélio alveolar e reparo anormal da ferida são considerados fatores-chave no desenvolvimento dessa doença. Hoje no mundo, três milhões de pessoas sofrem desta doença e uma meta-análise, publicada em 2015, prevê que esse número dobrará até 2030 (GLASS DS, et al., 2022; SPAGNOLO P, et al., 2021; HENNION N, et al., 2022).

Até agora, a FPI é incurável, com início médio por volta dos 65 anos de idade e uma taxa de sobrevivência de 3 a 5 anos após o diagnóstico. A probabilidade de viver 5 anos após o diagnóstico varia de 20% a 40%. Cerca de 70% dos pacientes são do sexo masculino e a história de tabagismo é comum, com o número de pacientes com FPI estimado em 5,6 por 100.000 por ano. Somente na Europa, aproximadamente 40.000 novos casos de FPI são diagnosticados a cada ano (GLASS DS, et al., 2022; SPAGNOLO P, et al., 2021).

Nos Estados Unidos, a idade média dos pacientes recém-diagnosticados é de 62 anos, e 54% deles são do sexo masculino. O levantamento epidemiológico da FPI mostra que a incidência e prevalência global da FPI estão na faixa de 0,09 e 1,30 por 10.000 pessoas e aumentam ano a ano. Em comparação com outros países estudados, os Estados Unidos, a Coreia do Sul e o Canadá têm a maior incidência. A carga física, psicológica e socioeconômica da FPI é substancial, e com o envelhecimento da população em todo o mundo, espera-se que o impacto da FPI para pacientes e profissionais de saúde aumente constantemente no futuro (GLASS DS, et al., 2022; MEI Q, et al., 2022; MAHER TM, et al., 2021).

A FPI apresenta taxas de morbidade e mortalidade muito altas, com quase metade dos pacientes morrendo 2 a 3 anos após o diagnóstico. A maioria dos pacientes vivencia internações prolongadas no último ano de vida e desfechos desfavoráveis, contribuindo para o uso significativo de recursos de saúde. Estudos de base populacional mostraram que pacientes com FPI têm um risco 126% maior de visitas ao pronto-socorro e um risco 134% maior de hospitalização em comparação com controles pareados por idade, gênero, raça e região (SHARIF R, 2017).

### Fisiopatologia

Embora o conhecimento da patogênese da FPI permaneça incompreensível, numerosos trabalhos de pesquisa contribuíram para a compreensão dessa doença. Em particular, algumas exposições ambientais e microbianas foram associadas ao início da FPI. Vários fatores genéticos e epigenéticos individuais também foram relacionados ao desenvolvimento de fibrose, e as contribuições potenciais de variantes e interações com fatores externos putativos foram presumidas, mas não esclarecidas. Microlesões repetidas nos tecidos epiteliais alveolares foram reveladas como o primeiro gatilho de um processo de reparo aberrante no qual várias células pulmonares desenvolvem comportamentos anormais que promovem o processo fibrótico (KINOSHITA T e GOTO T, 2019).

Os alvéolos dentro dos pulmões são revestidos por 2 tipos principais de células (pneumócitos), células epiteliais alveolares tipo 1 (AEC1, células escamosas) e tipo 2 (AEC2, células cubóides consistindo de microvilosidades). O AEC2 tem a capacidade especial de se diferenciar ainda mais em AEC1 e AEC2. Uma camada de tecido intersticial entre o AEC1/AEC2 e os capilares contém macrófagos e fibroblastos. Qualquer lesão no revestimento alveolar desencadeia a proliferação de fibroblastos mediada por AEC2, que é posteriormente diferenciada em miofibroblastos (tipo de célula mesenquimal). Os miofibroblastos são

células musculares lisas fibroblásticas que secretam fibras colágenas reticulares que mantêm a integridade estrutural e fibras elásticas que fornecem elasticidade aos pulmões. Em condições normais, após o processo de reparo, os miofibroblastos sofrem apoptose, restaurando assim o funcionamento normal dos pulmões (GHUMMAN M, et al., 2021; GLASS DS, et al., 2022).

No entanto, na FPI, a apoptose fisiológica dos miofibroblastos é gravemente perturbada e microlesões recorrentes nos alvéolos levam à cicatrização aberrante de feridas e fibrose progressiva. O desequilíbrio entre a síntese e a lise dos miofibroblastos acaba levando à deposição excessiva de colágeno. Isso resulta em problemas de ventilação e desequilíbrio no suprimento de oxigênio para o corpo. Além disso, a perda de fibras elásticas e o aumento de colágeno contribuem para a rigidez dos pulmões dificultando o processo respiratório (GHUMMAN M, et al., 2021).

### Fatores de risco

A FPI é mais comum em homens, fumantes ou ex-fumantes e em ocupações com alto nível de exposição a poeira inorgânica. O envelhecimento, no entanto, é de longe o maior fator de risco. Embora alguns indivíduos possam ser diagnosticados tão jovens quanto 50 anos, a idade média no momento do diagnóstico é de 66 anos e a incidência, prevalência e mortalidade aumentam com o aumento da idade. O envelhecimento é definido como um declínio progressivo na função fisiológica levando a um aumento na taxa de mortalidade específica da idade, é um processo complexo, envolvendo múltiplos mecanismos em diferentes níveis. A visão atual sugere que, ao longo do tempo, as células tendem a acumular danos que são intrinsecamente aleatórios por natureza e que normalmente são compensados por mecanismos genéticos de manutenção e reparo. À medida que os defeitos celulares se acumulam, os efeitos no corpo como um todo são eventualmente associados à fragilidade, incapacidade e doença relacionadas à idade (MUNCHEL JK e SHEA BS, 2021; LUPPI F, et al., 2021; GLASS DS, et al., 2022).

A suscetibilidade à FPI provavelmente está relacionada a várias características genéticas caracterizadas por uma combinação de variantes gênicas e alterações transcricionais, que resultam na perda da integridade epitelial. A pneumonia intersticial familiar (PIF) é identificada quando dois ou mais membros da mesma família biológica são afetados. A FIP é herdada de forma autossômica dominante com penetrância variável e representa de 2% a 20% do total de casos de pneumonias intersticiais idiopáticas (SGALLA G, et al., 2018).

Na última década, a FPI revelou ser um distúrbio complexo e heterogêneo associado a variantes de sequência raras e comuns em vários genes (*MUC5B*, *TERT*, *TERC*, *RTEL1*, *PARN*, *DKC1*, *TINF2*, *SFTPC*, *SFTPA2* e *ABCA3*) e em pelo menos 11 loci associados a múltiplos perfis emergentes epigenéticos e transcricionais. A variante *rs35705950* do promotor *MUC5B* foi validada como uma variante de risco para FPI em 11 estudos independentes. Esta variante é o fator de risco conhecido mais forte, respondendo por pelo menos 30 % do risco geral de desenvolver FPI, e pode ser útil para identificar indivíduos no início do curso da doença. A *MUC5B* é uma macroglicoproteína secretada por células caliciformes, glândulas submucosa e células serosas. Esta mucina é gelificante: polimeriza e captura moléculas de água para formar um gel de muco. Por ser secretada e cobrir o epitélio, esse muco contribui para a proteção das células epiteliais contra partículas tóxicas e contra patógenos (HENNION N, et al., 2022; WOLTERS PJ, et al., 2018; SGALLA G, et al., 2018).

A história familiar de mais de um caso de FPI em uma ou duas gerações anteriores e em irmãos biológicos é um fator de risco independente para essa doença. FPI familiar e esporádica compartilham muitos fatores de risco genéticos, o que sugere que familiares de pessoas com FPI esporádica também podem representar uma população de risco (WOLTERS PJ, et al., 2018).

Outro fenômeno genético bem caracterizado ligado à suscetibilidade à FPI é o comprimento dos telômeros. Os telômeros são compostos por uma sequência repetida de nucleotídeos e servem como tampas protetoras no final de cada cromossomo. Embora as variantes do gene sejam estáticas, a manutenção dos telômeros é um processo dinâmico que pode resultar em comprimento dos telômeros criticamente curto no cenário de mutações deletérias do gene da telomerase, aumento da idade e



exposições tóxicas repetitivas. Esse encurtamento crítico dos telômeros pode fornecer as condições para o início da cascata fibrótica característica da FPI. As mutações nos telômeros geralmente resultam em reparo anormal do DNA e instabilidade do genoma, o que serve como um gatilho para a senescência celular. Além do dano ao DNA, o encurtamento ou dano dos telômeros também pode promover fibrose ao prejudicar a função de reparo tecidual, reduzir a biossíntese mitocondrial e desencadear vias de senescência celular (OLDHAM JM e VANCHERI C, 2021; MEI Q, et al., 2022).

A FPI é cada vez mais considerada como o resultado de uma interação complexa entre envelhecimento, suscetibilidade do hospedeiro (ou seja, genética e epigenética) e fatores ambientais. As relações específicas entre esses fatores não foram totalmente elucidadas, mas o resultado final parece ser o desenvolvimento de uma resposta aberrante ou superexuberante de cicatrização de feridas a lesões pulmonares microscópicas repetitivas. Muitas possíveis causas de lesões microscópicas foram teorizadas e incluem infecções virais, refluxo gastroesofágico, partículas inaladas ou outras exposições ambientais.

Várias exposições, como microaspiração, pó de madeira e metal, vírus e drogas, foram associadas ao desenvolvimento de FPI, mas o fator de risco ambiental mais importante é fumar cigarros. Ter fumado cigarros continua sendo um importante fator de risco para o desenvolvimento de FPI esporádica, mesmo muitos anos após a cessação do tabagismo. O tabagismo também é um forte fator de risco para o desenvolvimento de pneumonia intersticial familiar, o que sugere que o tabagismo contribui substancialmente para casos familiares de FPI (MUNCHEL JK e SHEA BS, 2021; WOLTERS PJ, et al., 2018).

#### **Quadro clínico, diagnóstico e progressão da doença**

A apresentação de pacientes com FPI é relativamente inespecífica, com início insidioso de dispneia aos esforços, tosse não produtiva e crepitações inspiratórias no exame pulmonar. Sintomas sistêmicos que indicariam uma doença multissistêmica não são comum e, se presente, deve levantar a suspeita de um diagnóstico alternativo.

Baqueteamento digital pode estar presente, mas só foi relatado em 25 a 50% dos pacientes. Nos testes de função pulmonar, os pacientes geralmente apresentam restrição com difusão reduzida capacidade, mas essas alterações às vezes podem ser leves, particularmente no início da doença (MUNCHEL JK e SHEA BS, 2021).

O diagnóstico de FPI já está bem codificado, envolvendo pneumologistas, radiologistas e patologistas especializados, em equipes multidisciplinares. Este se baseia na presença de sinais específicos observados em uma varredura de tórax: o chamado aparecimento de doença pulmonar intersticial comum, associando reticulações, bronquiectasias por tração, Agentes pró-fibróticos imagens em favo de mel, com distribuição subpleural e gradiente apico-dorsal, bem como a exclusão de qualquer outra causa de fibrose pulmonar. Se a combinação de dados clínicos e imagens de TC de tórax não estabelecem claramente a diagnóstico, será necessária uma biópsia pulmonar (cirúrgica ou por criobiópsia) (HENNION N, et al., 2022).

A FPI é, por definição, uma doença progressiva. Embora as taxas de progressão da doença variem entre os indivíduos, a função pulmonar diminui em todos aqueles com FPI, sendo caracterizada pela piora gradual da falta de ar e, na maioria dos casos, pelo eventual desenvolvimento de insuficiência respiratória. A progressão da FPI é tipicamente refletida em um declínio na capacidade vital forçada (CVF), piora da dispneia, redução na capacidade de exercício e deterioração na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS).

Dados de ensaios clínicos sugerem que em pacientes com comprometimento leve ou moderado da função pulmonar no início do estudo, o declínio da CVF em pacientes que receberam placebo é de aproximadamente 150–200 mL ao longo de 1 ano. O declínio da CVF é um forte preditor de mortalidade em pacientes com FPI. Dados de um estudo de centro único baseado em espirometria manual diária sugeriram que a maioria dos indivíduos com FPI apresenta um declínio na capacidade vital forçada (CVF), com apenas 8% dos pacientes apresentando estabilidade na CVF ao longo de 1 ano (MAHER TM e STREK ME, 2019; MUNCHEL JK e SHEA BS, 2021; WUYTS WA, et al., 2020).

## Tratamento

Atualmente, não há tratamento que possa curar a FPI. Dois medicamentos, Pirfenidona e Nintedanibe, são capazes de retardar a progressão da doença, mas nenhum deles melhora ou mesmo estabiliza a função pulmonar ou melhora a qualidade de vida, e ambas as terapias têm problemas de tolerabilidade (MUNCHEL JK e SHEA BS, 2021; MAHER TM, et al., 2018).

O tratamento imediato da FPI é fundamental para preservar a função pulmonar dos pacientes, reduzindo o risco de exacerbações agudas e melhorando os resultados. Indiscutivelmente, a terapia antifibrótica deve ser iniciada em todos os pacientes com FPI, uma vez que o curso da doença para um indivíduo não pode ser previsto no momento do diagnóstico e o prognóstico geral da FPI não tratada é sombrio (MAHER TM e STREK ME, 2019).

A pirfenidona (5-metil-1-fenilpiridin-2[1H]-ona) é um composto sintético disponível por via oral que exerce propriedades antifibróticas, antiinflamatórias e antioxidantes por meio da regulação negativa dos principais fatores de crescimento pró-fibróticos, incluindo TGF- $\beta$ ; inibição da produção e liberação de citocinas inflamatórias (por exemplo, fator de necrose tumoral- $\alpha$ ); e redução da peroxidação lipídica e estresse oxidativo. Estudos demonstraram que o tratamento com pirfenidona está associado a um risco reduzido de mortalidade. Os efeitos adversos comuns da pirfenidona incluem intolerância gastrointestinal (por exemplo, náusea, diarreia e dispepsia) e reações cutâneas (por exemplo, erupção cutânea e fotossensibilidade), que geralmente são de gravidade leve a moderada e reversíveis após redução da dose ou descontinuação temporária do medicamento (OLDHAM JM e VANCHERI C, 2021; MEI Q, et al., 2022).

O nintedanibe é um inibidor intracelular do receptor 1–3 do fator de crescimento endotelial vascular, do receptor 1–3 do fator de crescimento de fibroblastos e do receptor a e b do fator de crescimento derivado de plaquetas. Ao inibir esses receptores de tirosina quinase, o nintedanibe interfere em vários processos que foram implicados na patogênese da FPI, incluindo proliferação e migração de fibroblastos pulmonares e diferenciação de fibroblastos em miofibroblastos. O Nintedanibe também parece ter um benefício de mortalidade. Os efeitos colaterais mais frequentes associados ao uso de nintedanibe são diarreia (relatada por aproximadamente 60% dos pacientes nos primeiros 3 meses de tratamento) e náusea, que na maioria dos casos são de intensidade leve ou moderada e controláveis (HENNION N, et al., 2022).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A FPI consiste em uma doença pulmonar fibrótica e progressiva, cuja expectativa de vida após o diagnóstico é de 3 a 5 anos. Dessa forma, o tratamento dessa doença ser feito de maneira rápida com a terapia antifibrótica disponível, Pirfenidona e Nintedanibe, de modo também a manejar os efeitos colaterais dessas drogas. A terapêutica com esses medicamentos, apesar de não retardar a progressão da doença é capaz de diminuir as exacerbações da doença, reduzindo, assim a mortalidade e melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. BARRATT SL, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF): An Overview. *J Clin Med*, 2018; 7(8): 201.
2. GHUMMAN M, et al. Emerging drug delivery strategies for idiopathic pulmonary fibrosis treatment. *Eur J Pharm Biopharm*, 2021; 164: 1-12.
3. GLASS DS, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Current and future treatment. *Clin Respir J*, 2022; 16(2): 84-96.
4. HENNION N, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Med Sci (Paris)*, 2022; 38(6-7): 579-584.
5. HEWLETT JC, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Epithelial-mesenchymal interactions and emerging therapeutic targets. *Matrix Biol*, 2018; 71-72: 112-127.
6. KINOSHITA T, GOTO T. Molecular Mechanisms of Pulmonary Fibrogenesis and Its Progression to Lung Cancer: A Review. *Int J Mol Sci*, 2019; 20(6): 1461.

7. KIRBY T. Living with idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med*, 2021; 9(2): 136-138.
8. LUPPI F, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis beyond the lung: understanding disease mechanisms to improve diagnosis and management. *Respir Res*, 2021; 22(1): 109.
9. MAHER TM, et al. Identifying Barriers to Idiopathic Pulmonary Fibrosis Treatment: A Survey of Patient and Physician Views. *Respiration*, 2018; 96(6): 514-524.
10. MAHER TM, STREK ME. Antifibrotic therapy for idiopathic pulmonary fibrosis: time to treat. *Respir Res*, 2019; 20(1): 205.
11. MAHER TM, et al. Global incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*, 2021; 22(1): 197.
12. MEI Q, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Update on Pathogenesis. *Front Pharmacol*, 2022; 12: 797292.
13. MUNCHEL JK, SHEA BS. Diagnosis and Management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *R I Med J* (2013), 2021; 104(7): 26-29.
14. OLDHAM JM, VANCHERI C. Rethinking Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Clin Chest Med*, 2021; 42(2): 263-273.
15. SGALLA G, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management. *Respir Res*, 2018; 19(1): 32.
16. SHARIF R. Overview of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and evidence-based guidelines. *Am J Manag Care*, 2017; 23(11): 176-182.
17. SHENDEROV K, et al. Immune dysregulation as a driver of idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest*, 2021; 131(2): e143226.
18. SPAGNOLO P, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Disease mechanisms and drug development. *Pharmacol Ther*, 2021; 222: 107798.
19. WOLTERS PJ, et al. Time for a change: is idiopathic pulmonary fibrosis still idiopathic and only fibrotic? *Lancet Respir Med*, 2018; 6(2): 154-160.
20. WUYTS WA, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Best Practice in Monitoring and Managing a Relentless Fibrotic Disease. *Respiration*, 2020; 99(1): 73-82.