

Nova abordagem da fibrose pulmonar idiopática

A new approach to idiopathic pulmonary fibrosis

Cláudia Henrique da Costa¹

Mariana Costa Rufino²

Rogério Rufino¹

¹ Professores Titulares de Pneumologia e Fisiologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Cientistas do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ). Membros da Câmara Técnica de Pneumologia e Cirurgia Torácica do CREMERJ.

² Acadêmica da Faculdade de Medicina de Petrópolis

Correspondência

Rogério Rufino

Avenida Marechal Rondon, 381 - Policlínica Piquet Carneiro
Rio de Janeiro – RJ CEP: 20950-000
E-mail: rrufino.uerj@gmail.com

RESUMO

Nos últimos 22 anos, a fibrose pulmonar idiopática teve uma revolucionária mudança, com publicações de cinco consensos internacionais que abrangeram do diagnóstico ao tratamento com medicamentos que atuam exclusivamente na fibrose. Uma doença que estabelece um prognóstico de vida de até 3,5 anos, em média, foi sendo desnuda e estabelecidos padrões na tomografia computadorizada de tórax e na patologia pulmonar para o diagnóstico, em discussão com equipes multidisciplinares. O tratamento é uma outra virada de página no conhecimento do mecanismo de doença, com o reconhecimento da fibrose sem inflamação prévia e relacionada à senilidade. Este artigo apresenta um conjunto de informações e traz um cenário novo no manejo terapêutico.

Palavras-chave: Fibrose Pulmonar Idiopática; Pneumonia Intersticial Usual; Antifibrótico

ABSTRACT

In the last 22 years, idiopathic pulmonary fibrosis has undergone a revolutionary change, with publications of five international guidelines that ranged from diagnosis to treatment with drugs that act exclusively on fibrosis. A disease that establishes a life prognosis of up to 3.5 years, on average, has been uncovered and standards have been established in chest computed tomography and pulmonary pathology for diagnosis, in discussion with multidisciplinary teams. Treatment is another turning point in the knowledge of disease mechanism, with the recognition of fibrosis without prior inflammation and related to senility. This article presents a set of information and brings a new scenario in therapeutic management.

Keywords: Idiopathic Pulmonary Fibrosis; Usual Interstitial Pneumonia; Antifibrotic

INTRODUÇÃO

As doenças pulmonares intersticiais (DPI) constituem um grupo heterogêneo de enfermidades, podendo ter mais de 200 causas⁽¹⁾ (Figura 1). Dentro dessas possibilidades, está a fibrose pulmonar idiopática (FPI), uma doença crônica e progressiva, caracterizada por cicatrização anormal (fibrose) nos pulmões. A causa da FPI ainda é desconhecida, mas o seu diagnóstico pode ser realizado com o auxílio da tomografia computadorizada (TC) de tórax, principalmente quando se evidencia o padrão de pneumonia intersticial usual (PIU).^(1,2) Os sintomas da FPI incluem tosse e dispneia progressiva, que estão relacionados com a redução da qualidade de

vida dos indivíduos.^(1,2) Esse artigo busca explicar a epidemiologia e a fisiopatologia da FPI, além de aprofundar as necessidades de um diagnóstico e tratamento adequado da doença para uma progressão mais favorável dos casos clínicos.

EPIDEMIOLOGIA

A FPI possui incidência global variável e apresenta variações nacionais, isso porque, provavelmente, repercute os fatores de risco socioambientais. Estima-se, segundo uma revisão ampla global, que existem cerca de 2,8 a 9,3 casos por 100.000 pessoas por ano na América do Norte e na Europa, mas uma quantidade significativamente menor de casos na Ásia e na América do Sul.⁽²⁾ Assim, há

aproximadamente 3 milhões de indivíduos com FPI no mundo. A mortalidade da FPI é elevada e a sobrevida dos pacientes não tratados é estimada de 3 a 5 anos.⁽¹⁾ Dessa forma, a doença mostra-se mais agressiva do que diversos cânceres.⁽²⁾ A maioria dos estudos apresenta uma predominância de FPI em homens, apesar de não ser claro se o motivo para essa estatística está na própria genética ou em condições socioambientais. Ademais, a incidência de FPI aumenta consideravelmente com a idade.⁽¹⁾ Atualmente, novas terapias antifibróticas apareceram, mas os seus efeitos ainda não estão claros no prognóstico da doença. Por fim, os casos de FPI apresentam aumento, mas esses dados podem ser resultado de um maior diagnóstico da doença.

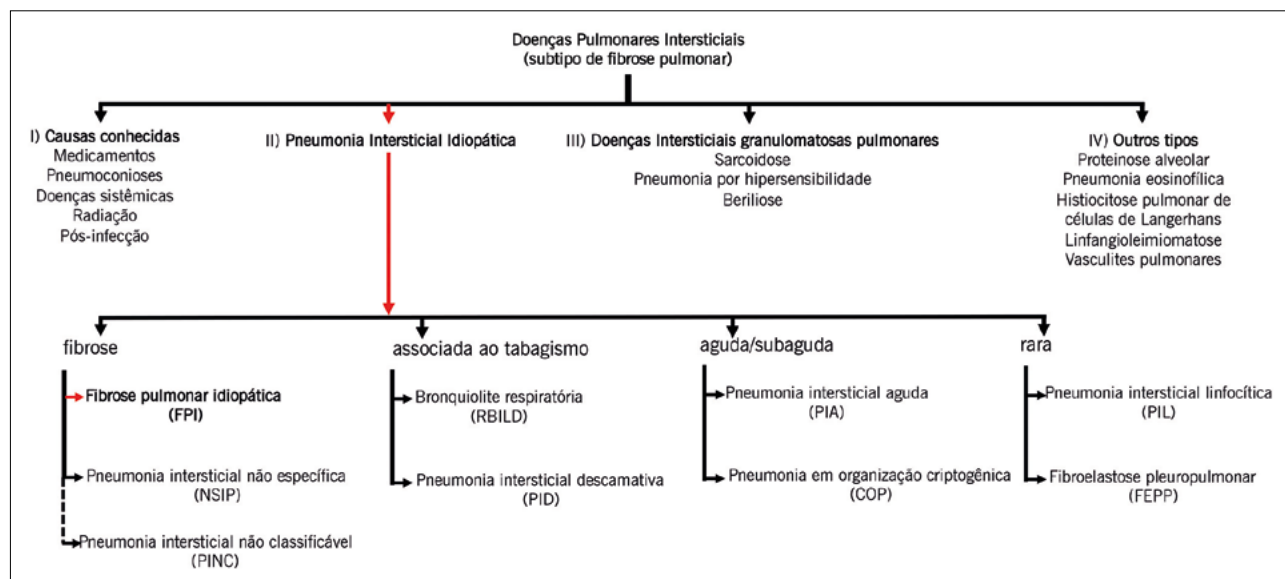


Figura 1

Classificação das doenças pulmonares intersticiais

Fonte: Adaptado de Kreuter et al.⁽¹⁶⁾

FISIOPATOLOGIA

A principal marca da FPI é o achado do padrão PIU na TC de tórax ou na patologia.^(1,3) Este padrão se caracteriza pela presença de fibrose densa, que predomina na periferia pulmonar.⁽⁴⁾ A presença de miofibroblastos e depósito desorganizado da matriz extracelular distorce a arquitetura pulmonar normal e há a formação de cistos pulmonares pequenos, semelhantes ao favo de mel.⁽⁴⁾ Embora a causa deste processo seja desconhecida, parece estar relacionada a reparo anormal de lesão ao epitélio alveolar. Alguns fatores como tabagismo, exposição a poluentes, infecções e refluxo gastrointestinal são apontados como mantenedores de lesões pulmonares que podem resultar em reparação anômala.^(4,5) A lesão alveolar mantida provoca a quebra da barreira alvéolo-capilar e a exposição de proteínas como fibrina e fibronectina no espaço alveolar, ativando a cascata da coagulação e remodelamento anormal de vasos sanguíneos.⁽³⁾ Vários fatores pró-fibróticos estão envolvidos nesse processo. Especula-se que determinantes genéticos e epigenéticos estejam implicados na reparação anormal do dano epitelial. Algumas evidências são a presença de variantes da proteína C e A2 em peças pulmonares.⁽⁶⁾ Polimorfismos dos genes *MUC5B* e *TOLLIP*, ambos no cromossomo 11, foram associados a maior risco de desenvolvimento de fibrose pulmonar, incluindo a FPI.⁽⁷⁾ Da mesma forma, alterações na telomerase, resultando no encurtamento acelerado

de telômeros, estão implicadas com risco aumentado de FPI e com pior prognóstico dos pacientes.⁽⁸⁾

Assim, parece que variáveis ambientais, como a exposição ao tabagismo ou infecções respiratórias, possam ser fatores desencadeantes do processo pró-fibrótico em indivíduos com características genéticas que os tornam mais propensos ao desenvolvimento de fibrose pulmonar.

DIAGNÓSTICO

Não existe um marcador único para determinação do diagnóstico, devendo ser usado um conjunto de variáveis que reúne dados clínicos, imagem e, quando necessário, histológico. Considera-se de alta probabilidade clínica o paciente com mais de 60 anos de idade que apresenta dispneia progressiva, especialmente se tiver histórico de tabagismo (atual ou passado).^(9,10) Importante saber que a FPI é uma doença de exclusão, assim, outras possibilidades diagnósticas devem ser descartadas, sendo as mais importantes as doenças do colágeno (como artrite reumatoide, esclerose sistêmica e doença mista do tecido conjuntivo), pneumonia de hipersensibilidade e doenças relacionadas à exposição a poeiras inorgânicas.^(1,9,11) Todos os pacientes devem ser questionados com relação à exposição a antígenos e poeiras, além de coletar amostras para pesquisa de autoanticorpos como FAN, fator reumatoide, anti-CCP, anti-Jo-1, anti-Scl-70, anti-Ro e ANCA.⁽¹¹⁾

A TC de tórax de alta resolução é peça fundamental no diagnóstico.^(1,9-11) Em pacientes com alta probabilidade clínica que apresentam padrão PIU (Figura 2) ou padrão provável PIU (Figura 3), o diagnóstico de FPI deve ser altamente considerado quando outras possibilidades forem descartadas e não se faz necessária a realização de mais procedimentos diagnósticos.⁽¹¹⁾ Embora essa prática tivesse sido sugerida no documento Fleischner, em 2018, que pontuou que 82% a 94% dos pacientes desta categoria apresentam padrão PIU na biópsia pulmonar cirúrgica, determinando alta probabilidade de FPI quando outros diagnósticos são excluídos, a diretriz das Sociedades naquela época mantinha a sugestão de biopsiar os pacientes com padrão tomográfico de possível PIU. Essa recomendação mudou recentemente e a diretriz de 2022 traz recomendação de não prosseguir com avaliação histológica para pacientes com padrão tomográfico PIU e provável PIU, a menos que outra patologia não possa ser afastada.⁽¹¹⁾

Os outros dois padrões tomográficos, “indeterminado” (Figura 4) e “mais consistente com diagnósticos alternativos” (Figura 5), embora possam ser compatíveis com o diagnóstico de FPI, tornam essa possibilidade menos robusta, sugerindo que esses pacientes sejam submetidos a biópsia pulmonar para determinação do padrão histológico.⁽¹¹⁾ A biópsia pulmonar, quando necessária, pode ser feita por videotoracotomia ou por criobiópsia.⁽¹¹⁾ Esta última, de custo mais acessível, tem boa eficácia e segurança

quando feita por pessoal capacitado.⁽¹¹⁾ Não deve ser utilizada, no entanto, a biópsia transbrônquica para estabelecimento deste

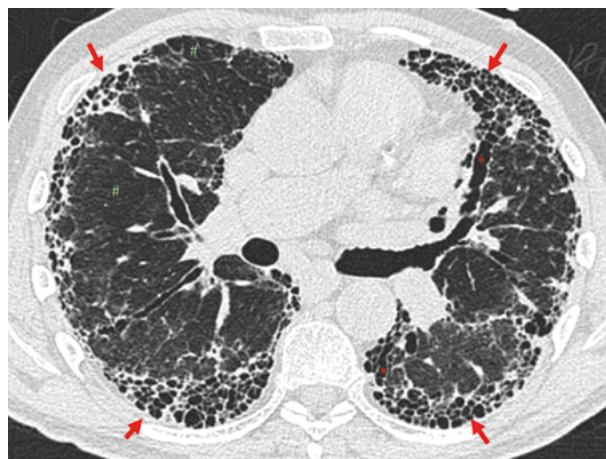


Figura 2

Padrão “típico” de pneumonia intersticial usual (PIU) em pacientes com fibrose pulmonar idiopática

Fonte: arquivo dos autores

Legenda: Tomografia computadorizada de tórax de alta resolução com corte transversal. Notar a presença de faveles de mel (setas vermelhas), bronquiectasias de tração (asteriscos vermelhos) e parênquima normal (*hashtag* marrom). Acometimento periférico e das bases pulmonares.

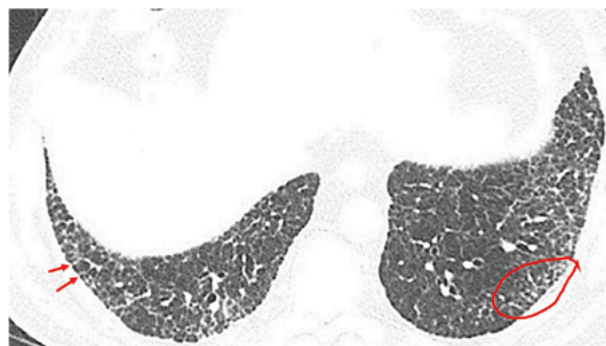


Figura 3

Padrão de provável pneumonia intersticial usual (PIU) em pacientes com suspeita de fibrose pulmonar idiopática

Fonte: arquivo dos autores

Legenda: Tomografia computadorizada de tórax de alta resolução com corte transversal. Notar o espessamento dos septos interlobulares (setas vermelhas e área vermelha) e áreas de vidro fosco sem faveolamento.

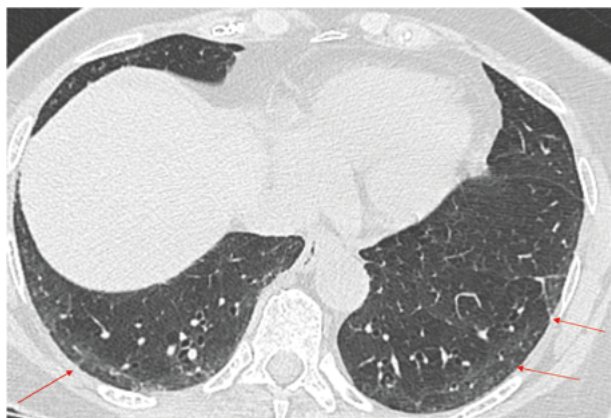


Figura 4

Padrão indeterminado para pneumonia intersticial usual (PIU)

Fonte: arquivo dos autores

Legenda: As setas vermelhas indicam um padrão intersticial periférico, com discreto vidro fosco e provável espessamento do septo interlobular. O padrão indeterminado foi considerado também um padrão precoce de doença intersticial ou como uma anormalidade intersticial pulmonar. Necessita de acompanhamento.

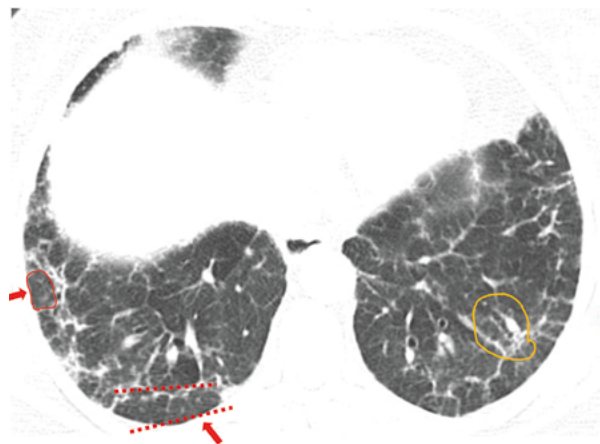


Figura 5

Padrão de diagnóstico alternativo ao padrão de pneumonia intersticial usual (PIU)

Fonte: arquivo dos autores

Legenda: Tomografia computadorizada de tórax de alta resolução com corte transversal. As setas vermelhas indicam um sinal tomográfico de poupar o espaço subpleural. Este achado é mais sugestivo de padrão de pneumonia intersticial não específica.

diagnóstico, pois as lesões são periféricas. Esta técnica pode ser usada quando outros diagnósticos são mais prováveis, como a sarcoidose e a pneumonia de hipersensibilidade, e apresenta bom rendimento, especialmente quando associada a coleta de lavado broncoalveolar. A última diretriz internacional sobre diagnóstico da FPI descreve os quatro padrões a serem considerados em pacientes com clínica compatível.⁽¹¹⁾ Esses dados estão disponíveis no Quadro 1.

CLÍNICA

A principal marca dos pacientes com diagnóstico de FPI é a dispneia progressiva e incapacitante.⁽⁴⁾ Essa progressão pode ocorrer de forma gradual e contínua ou ser mais intensa em alguns períodos.

Além disso, alguns pacientes apresentam declínio agudo caracterizando quadro de exacerbação. Além da dispneia, a tosse é bastante prevalente.^(1,10) Costuma ser seca e irritativa, podendo ser o sintoma mais incômodo em alguns casos. A perda de peso é frequente especialmente nas fases mais avançadas da doença. No exame físico, o baqueteamento digital e a ausculta de estertores em velcro são dados característicos.⁽¹⁰⁾ O diagnóstico diferencial com outras doenças fibrosantes pulmonares pode ser desafiador. Os pacientes com FPI podem apresentar algum grau de artralgia, mas achados de artrite no exame físico não são frequentes, devendo orientar o diagnóstico para outras possibilidades diagnósticas, especialmente a artrite reumatoide.

Quadro 1

Padrões da tomografia de alta resolução na fibrose pulmonar idiopática

	Padrão da TCAR			
	PIU	PIU provável	Indeterminado para PIU	Achados sugestivos de diagnóstico alternativo
Nível de confiança na histologia do padrão PIU	Confiante (>90%)	Alta confiança (70% a 89%)	Baixa confiança (51% a 69%)	Baixa para muito baixa confiança (≤50%)
Distribuição	Predomínio basal e subpleural; Frequentemente heterogênea; Ocasionalmente difusa; Pode ser assimétrica	Predomínio basal e subpleural; Frequentemente heterogênea (áreas de reticulação e bronquiectasias de tração intercaladas com áreas de pulmão normal)	Distribuição difusa e sem o predomínio subpleural	Predomínio peribroncovascular poupando o espaço subpleural; Distribuição perilinfática; Acometimento preferencial dos lobos superiores ou médio; Preservando o espaço subpleural.
Achados	Favo de mel (<i>honeycombing</i>), com ou sem bronquiectasias de tração; Opacidades reticulares no septo interlobular; Leve opacidade em vidro fosco, superposta ao padrão reticular; Pode ter ossificação pulmonar	Opacidades reticulares com bronquiectasias ou bronquiectasias de tração; Leve opacidade em vidro fosco; Ausência de áreas de preservação subpleural	TCAR com características de fibrose que não sugerem etiologia específica	Consolidações; Atenuação em mosaico; Opacidades em vidro fosco predominante; nódulos; micronódulos centrolobulares; cistos pulmonares; placas pleurais; linfonodos; derrame pleural

Fonte: Adaptado de Raghu G, et al.⁽¹¹⁾

Legenda: TCAR= tomografia computadorizada de alta resolução; PIU = pneumonia intersticial usual

AValiação Funcional

A FPI caracteristicamente evolui com síndrome restritiva, no entanto, pacientes com doença em fases muito precoces ou em associação com enfisema pulmonar podem apresentar espirometria normal ou muito

pouco alterada. Nesses casos a avaliação da capacidade de difusão pode ajudar, pois costuma estar reduzida. Embora os testes de função pulmonar não contribuam para o diagnóstico, apresentam grande valor no acompanhamento dos pacientes.⁽¹²⁾

MULTIDISCIPLINARIDADE E ACOMPANHAMENTO

A utilização de reuniões em equipes multidisciplinares para o diagnóstico da FPI modifica o nível de concordância entre observadores e a confiança diagnóstica.⁽¹¹⁾ As equipes multidisciplinares devem ser compostas por especialistas pneumologistas, radiologistas torácicos, reumatologista e patologista pulmonar. Outras áreas também podem ser convidadas, como o médico de cuidados paliativos e geneticista. O contexto clínico deverá ser apresentado e, em seguida, as imagens da TCAR de tórax buscam definir um padrão tomográfico. Caso tenha sido realizada biópsia pulmonar, estas informações também serão apresentadas e, da mesma forma que o radiologista, o patologista busca a

definição de um padrão (Figura 6 e Quadro 2). Para cada caso, o padrão tomográfico e o padrão histopatológico são identificados, conforme as diretrizes internacionais, e, em conjunto, estabelecem um diagnóstico final e recomendações para tratamento e acompanhamento.⁽¹¹⁾ Alguns casos poderão ser discutidos mais de uma vez, para reanálise da evolução clínica.

Os pacientes deverão realizar testes de função pulmonar completo (medida da capacidade vital forçada, capacidade pulmonar total, capacidade de difusão ao monóxido de carbono) a cada 3 a 6 meses, uma TCAR anual (ou em caso de piora súbita, para afastar a possibilidade de exacerbação aguda) e um ecocardiograma transtorácico anual, para identificação de hipertensão pulmonar (Figura 7).^(11,13)

Quadro 2

Tabela de correlação da tomografia de tórax e da anatomopatológica para o diagnóstico de fibrose pulmonar idiopática

Suspeita de FPI		Padrão Histopatológico			
		PIU	PIU Provável	Indeterminado para PIU	Diagnóstico alternativo
Padrão na TCAR	PIU	FPI	FPI	FPI	Não é FPI
	PIU provável	FPI	FPI	Provavelmente FPI	Não é FPI
	Indeterminado para PIU	FPI	Provavelmente FPI	Indeterminado para FPI	Não é FPI
	Diagnóstico alternativo	Provavelmente FPI	Indeterminado para FPI	Não é FPI	Não é FPI

Fonte: Adaptado de Raghu G, et al.⁽¹¹⁾

Legenda: PIU= padrão de pneumonia intersticial usual; FPI = Fibrose Pulmonar Idiopática; TCAR= Tomografia computadorizada de tórax de alta resolução. Durante a reunião com vários especialistas, são apresentadas as características da imagem e da histologia e definido o laudo multidisciplinar.⁽¹¹⁾

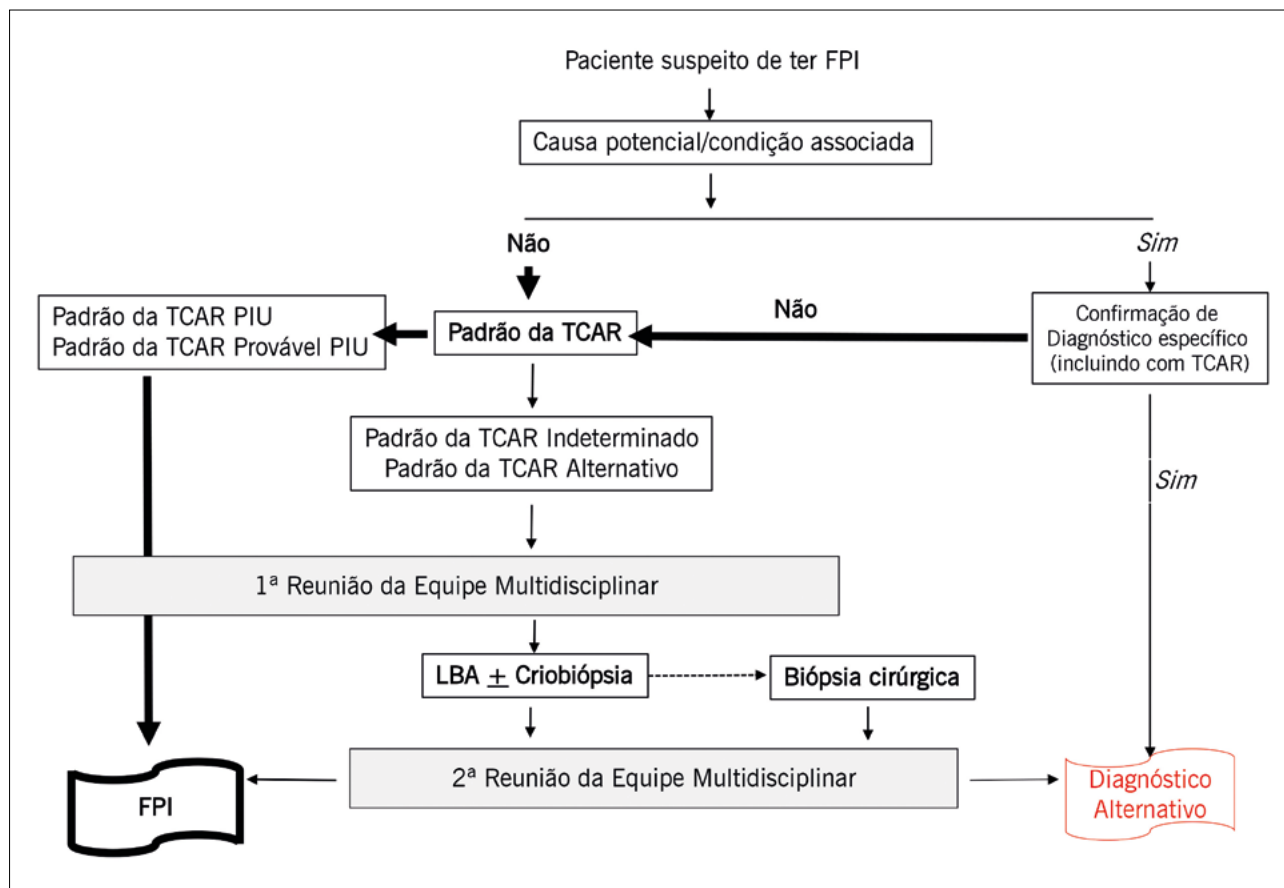


Figura 6

Diagnóstico Multidisciplinar

Fonte: Adaptado de Raghu G, et al.⁽¹¹⁾

Legenda: PIU = padrão de pneumonia intersticial usual; FPI = fibrose pulmonar idiopática; TCAR = tomografia computadorizada de alta resolução; LBA = lavado broncoalveolar

Observações: Atual fluxograma de diagnóstico pelo consórcio de Sociedades Torácicas mundiais.⁽¹¹⁾ O padrão PIU e provável PIU autoriza ao diagnóstico de FPI. Padrão alternativo e indeterminado pela TCAR precisa de outros métodos complementar, citológico (identificação de padrão celular sugestivo de pneumonia por hipersensibilidade – >30% de linfócitos – ou de pneumonia eosinofílica crônica – >20% de eosinófilos) ou de histologia, obtidos pela broncoscopia e biópsia de congelamento (criobiópsia) ou pela cirurgia torácica videoassistida.

Atualmente, há um sistema classificador genômico que tem se mostrado útil para as decisões terapêuticas, utilizando amostra de sangue do paciente com FPI e análise de 190 assinaturas genéticas. Nele, há uma concordância com o padrão

PIU encontrado nas biópsias pulmonares de 70% e 88%, respectivamente, de sensibilidade de especificidade, o que poderá reduzir a necessidade de biópsia pulmonar. Este painel de diagnóstico genético ainda não está disponibilizado para o Brasil.⁽¹⁴⁾

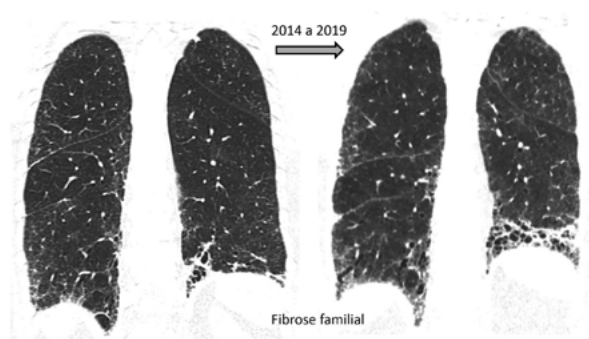


Figura 7

Evolução da fibrose pulmonar

Fonte: arquivo dos autores

Legenda: Corte coronal de tomografia computadorizada de tórax de alta resolução. Observe a evolução do padrão de pneumonia intersticial usual nos cinco anos, caracterizado pelo aumento do número de cistos (faveolamento) em 2019. A fibrose pulmonar de característica familiar deve ser suspeitada se: dois ou mais parentes tiveram a doença, idade abaixo dos 50 anos do início dos sintomas, prematuridade de cabelos brancos (20-30 anos), macrocitose com ou sem anemia, síndrome mielodisplásica ou aplasia de medula óssea.⁽¹⁵⁾

TRATAMENTO

Na virada do século XX para XXI, havia ainda a proposta de tratamento da FPI como o resultado de um processo inflamatório e fibrose. Este binômio não é caracterizado na doença FPI. Vários medicamentos foram usados de forma isolada e, às vezes, em associação, tendo sido inclusive aconselhada a terapia com corticosteroides e imunomoduladores, como o uso da combinação tripla de prednisona, azatioprina e o fármaco antioxidante N-acetilcisteína. Os trabalhos posteriores demonstravam que havia maior mortalidade, hospitalizações e eventos adversos em relação ao placebo. Desde então, há forte recomendação contra o seu uso em pacientes com FPI.^(1,11,16,17)

A FPI também é caracterizada por um “estado pró-trombótico”. Sendo assim, medicamentos anticoagulantes, principalmente antagonistas da vitamina K, foram sugeridos em um estudo inicial como um tratamento potencial para FPI. Porém, como a terapia tripla, há aumento da mortalidade com o uso, em relação ao placebo. Resultados negativos também foram encontrados com a sildenafil, bosentana, ambrisentana, etanercepte e interferon gama 1 beta.^(1,11,16,17)

Podemos classificar o tratamento em quatro níveis: farmacológico e específico (antifibróticos), não farmacológico, cirúrgico e paliativo (Figura 8).

O tratamento específico é realizado pelos medicamentos antifibróticos, que nesse momento são os mesmos no Brasil e no mundo: nintedanibe e pirfenidona.

O nintedanibe é um inibidor de tirosino-quinases intracelulares: 1) receptores α e β do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR); 2) receptores 1, 2 e 3 do fator de crescimento fibroblástico (FGFR); 3) receptores 1, 2 e 3 do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGFR). Como importante mecanismo de ação, há a redução da proliferação, migração e diferenciação de fibroblastos em miofibroblastos, levando a uma menor deposição de matriz extracelular. Os estudos de fase III demonstraram que o nintedanibe consegue retardar o declínio da função pulmonar em 52% em pacientes com FPI e aumentar o tempo para que as primeiras exacerbações agudas

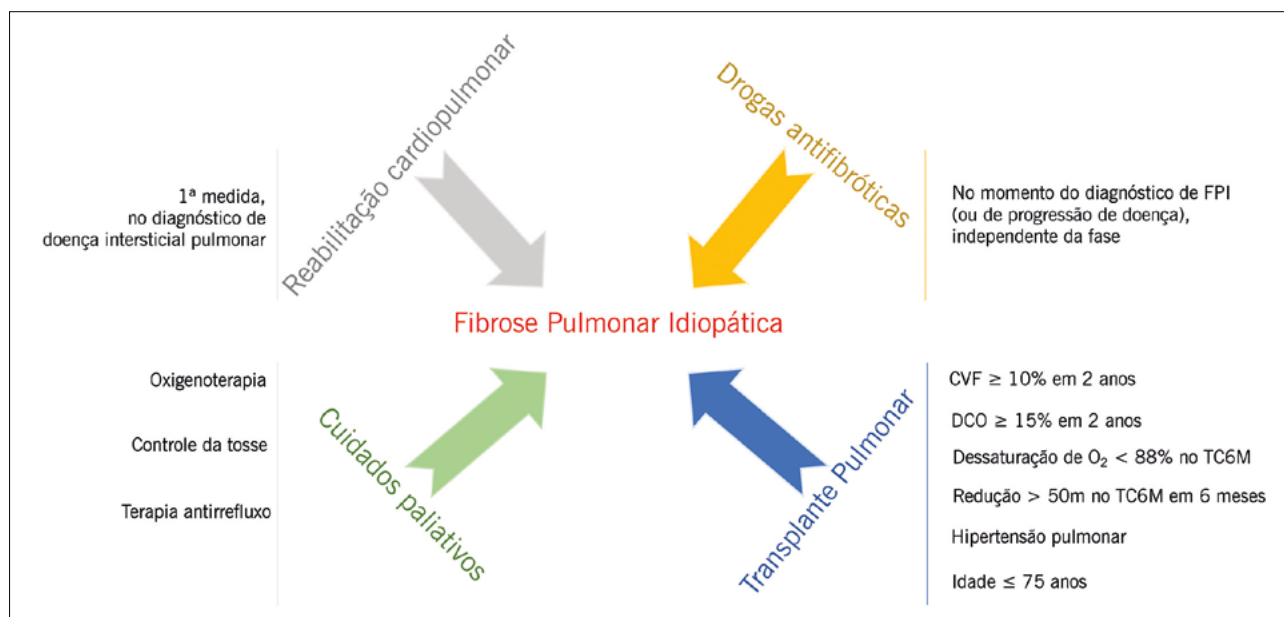


Figura 8

Tratamento da FPI

Legenda: CVF = capacidade vital forçada; DCO = Capacidade de difusão ao monóxido de carbono; TC6M = Teste da caminhada de seis minutos; O₂ = oxigênio.

não infecciosas da doença aconteçam em 47%. Outros dados relevantes foram a sua eficácia em pacientes que possuam doença combinada (enfisema e fibrose pulmonar), altos volumes pulmonares (CVF >90%) e baixos volumes pulmonares (CVF <50%). É considerado seguro e geralmente bem tolerado, tendo os seus principais efeitos colaterais do trato gastrointestinal: diarreia (62,4% dos casos), náuseas (24,5%) e vômitos (11,6%).⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

A pirfenidona apresenta propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e antifibróticas pela atuação na fibrogênese, no fator de crescimento transformador- β (TGF- β).

Semelhante ao nintedanibe, a pirfenidona diminui a perda funcional em 47,9% no paciente com FPI. Apresenta uma redução de mortalidade por todas as causas em 48% (HR 0,52; p=0,01) em um ano, além de apresentar ação de poupar a função pulmonar em pacientes com CVF \geq 80% (ou GAP estágio I). A pirfenidona também demonstra nível aceitável de segurança e tolerabilidade. Os efeitos colaterais mais frequentes são gastrointestinais (náuseas 35,5%, diarreia 24,6%, dispepsia 17,8%, vômitos 12,7%) e cutâneos (erupção cutânea 29,2%), geralmente transitórios. Os casos moderados devem descontinuar o tratamento. O uso de

protetores solares (fator de proteção >50) é um importante mecanismo de prevenção do *rash* cutâneo.^(16,17,19)

Como, no momento, há apenas dois medicamentos antifibróticos disponíveis no mundo, com mecanismos de atuação distintos, e a doença inexoravelmente tem evolução progressiva para insuficiência respiratória, a combinação dos dois medicamentos tem sido estudada. Os trabalhos demonstram que há segurança no uso concomitante, porém não há trabalhos demonstrando benefícios adicionais com a associação.⁽¹⁶⁾

Outros dois medicamentos antifibróticos estão em estudos de fase III e com promissores resultados nos trabalhos de fase II, o pamrevlumabe, anticorpo monoclonal para o fator de crescimento do tecido conectivo, e o inibidor da fosfodiesterase 4b. Ambos têm mecanismos de ações diferentes em relação ao nintedanibe e à pirfenidona.^(20,21)

A reabilitação pulmonar pode aumentar a distância alcançada no teste da caminhada de seis minutos, melhorar a tolerância ao exercício como também a qualidade de vida, além de reduzir a sensação de dispneia. Estes efeitos são maiores se precocemente utilizados como uma proposta terapêutica.⁽¹⁶⁾

A Sociedade Internacional para Transplante de Coração e Pulmão (ISHLT) relata uma sobrevida média pós-transplante

de 5,2 anos para pacientes com FPI, com resultados progressivamente melhorando com os anos. Os dados pós-transplante demonstram uma sobrevida de 81%, 64% e 53% em 1, 3 e 5 anos, respectivamente.^(16,22)

As diretrizes internacionais recomendam fortemente que o transplante de pulmão deva ser considerado em pacientes com doença pulmonar crônica que apresentam alto risco de mortalidade nos próximos dois anos. A FPI é uma doença que apresenta prognóstico de vida após o diagnóstico de 3,5 anos. Porém, em até 20% dos pacientes a perda funcional progressiva poderá ser menor, estendendo a sobrevida por mais anos, especialmente naqueles que recebem tratamento antifibrótico na fase inicial da doença.⁽²²⁾ Os critérios para referência para um centro transplantador são: função pulmonar reduzida ou em rápido declínio, analisadas pela capacidade vital forçada e capacidade de difusão ao monóxido de carbono, maiores necessidades de suplementação de oxigênio, menor distância de caminhada de 6 minutos, hipertensão pulmonar, internação por pneumotórax ou por outro motivo respiratório, padrão de pneumonia intersticial usual (PIU) na histopatologia ou na TCAR (Figura 9).⁽²²⁾ A ausência de resposta aos antifibróticos também deve ser considerada como um critério adicional. O uso desses medicamentos não é considerado como contraindicação para o transplante, podendo ser utilizado até na véspera do procedimento.⁽²²⁾

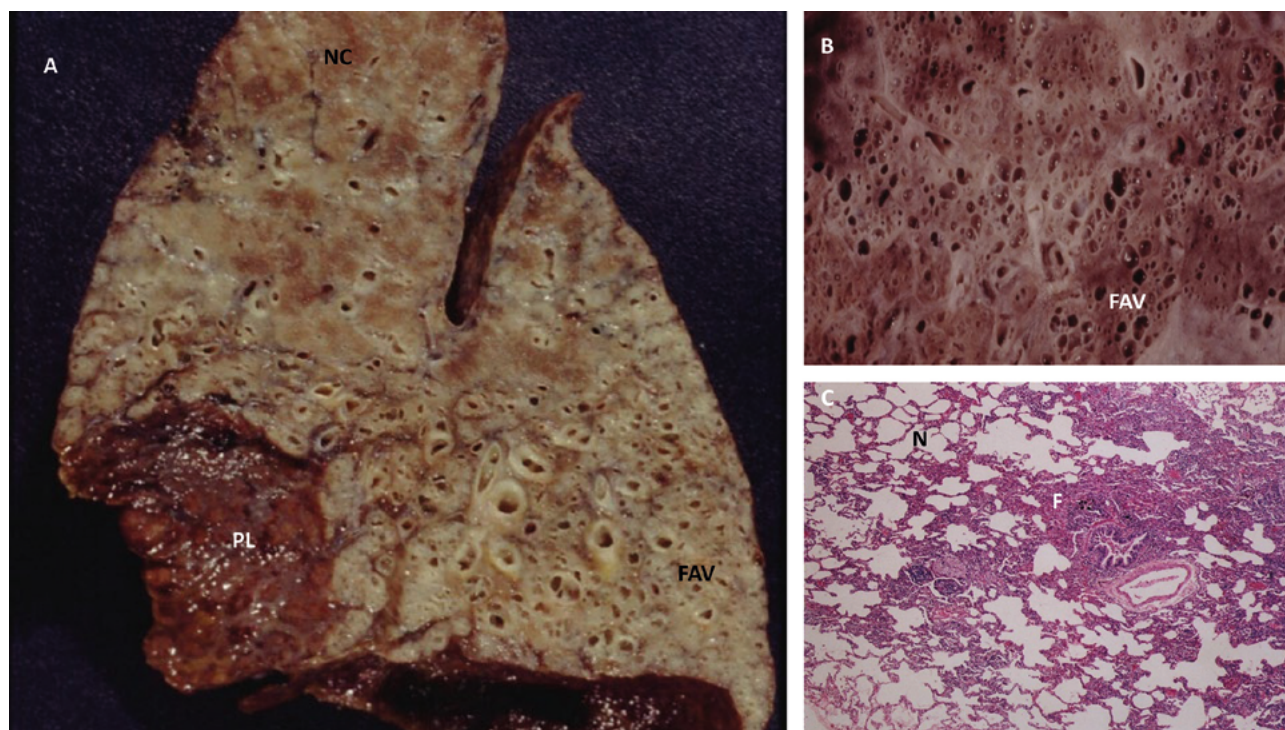


Figura 9

Pulmão de Paciente com Fibrose Pulmonar Idiopática

Legendas: NC = não comprometido; FAV = faveolamento; PL= Pleura Lobulada; N = área normal; F = fibrose.

Obs.: Paciente de 57 anos com FPI e que realizou transplante do pulmão esquerdo (PE). Na macroscopia (painel A e B), notem a importante redução volumétrica do PE do receptor. Há irregularidades pleurais (painel A) e multiplicidade de cistos pulmonares de diferentes tamanhos (painel B). Na lâmina de hematoxilina e eosina (painel C), com o aumento de 40x, há uma área normal e outra com fibrose “densa”. A visualização de áreas muito acometidas com áreas preservadas é uma das características do padrão PIU na patologia pulmonar. O paciente teve uma sobrevida de 13 meses após a realização do transplante de pulmão.

Os cuidados paliativos devem fazer parte da abordagem terapêutica, com o manejo dos sintomas e o objetivo de melhorar a qualidade de vida dos pacientes, apoio educacional, psicológico e espiritual, que são fundamentais para gerenciar doenças em estágio terminal, mas também para ajudar os cuidadores.^(12,16) A suplementação de oxigênio nos pacientes com hipoxemia deve ser implementada especialmente se estiverem em estágio avançado da doença. O uso ambulatorial de oxigênio está associado a uma

melhora significativa do estado de saúde em pacientes, tornando-se uma intervenção terapêutica importante para reduzir a dispnéia em todos os pacientes que apresentam insuficiência respiratória, tanto ao esforço quanto em repouso. A tosse seca frequente e em repouso está relacionada com a menor sobrevida e com piora da qualidade de vida do paciente. Utilizam-se corticosteroides, opioides, neuromoduladores ou talidomida para alívio do sintoma. A pirfenidona pode diminuir a taxa de tosse em 34% após 12

semanas de tratamento. Os opioides podem ser utilizados na redução da dispneia e na melhora da qualidade de vida.⁽¹⁶⁾

CONCLUSÃO

Com os avanços no diagnóstico da FPI, e sabendo que ela é uma doença da

senectude, houve uma maior identificação de sua frequência numa população que tem se tornado mais ativa e idosa. Nos últimos anos houve, também, a incorporação cuidadosa de fluxogramas de diagnóstico e a inserção de propostas farmacológicas redesenham um novo horizonte para a fibrose pulmonar idiopática.

REFERÊNCIAS

1. 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.
2. Vancheri C, Failla M, Crimi N, Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: a disease with similarities and links to cancer biology. *Eur Respir J.* 2010;35(3):496-504.
3. Barratt SL, Creamer A, Hayton C, Chaudhuri N. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF): An Overview. *J Clin Med.* 2018;7(8):201.
4. Rabeyrin M, Thivolet F, Ferretti GR, Chalabreysse L, Jankowski A, Cottin V, et al. Usual interstitial pneumonia end-stage features from explants with radiologic and pathological correlations. *Ann Diagn Pathol.* 2015;19(4):269-76.
5. Tennis MA, Vanscoyk MM, Wilson LA, Kelley N, Winn RA. Methylation of Wnt7a is modulated by DNMT1 and cigarette smoke condensate in non-small cell lung cancer. *PLoS One.* 2012;7(3):e32921.
6. Crossno PF, Polosukhin VV, Blackwell TS, Johnson JE, Markin C, Moore PE, et al. Identification of early interstitial lung disease in an individual with genetic variations in ABCA3 and SFTPC. *Chest.* 2010;137(4):969-73.
7. Bonella F, Campo I, Zorzetto M, Boerner E, Ohshimo S, Theegarten D, Taube C, Costabel U. Potential clinical utility of MUC5B und TOLLIP single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the management of patients with IPF. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):111.
8. Stock CJW, Renzoni EA. Telomeres in Interstitial Lung Disease. *J Clin Med.* 2021;10(7): 1384.
9. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby TV, Galvin JR, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med.* 2018;6(2):138-153.
10. Martinez FJ, Collard HR, Pardo A, Raghu G, Richeldi L, Selman M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17074.
11. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(9):e18-e47.
12. Pacurari M, Mitra A, Turner T. Idiopathic Pulmonary Comorbidities and Mechanisms. *Int J Inflam.* 2021;2021:3963659.
13. Abuserewa ST, Duff R, Becker G. Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Cureus.* 2021;13(5):e15360.
14. Raghu G, Flaherty KR, Lederer DJ, Lynch DA, Colby TV, Myers JL et al. Use of a molecular classifier to identify usual interstitial pneumonia in conventional transbronchial lung biopsy samples: a prospective validation study. *Lancet Respir Med.* 2019;7(6):487-496.

15. Zhang D, Newton CA. Familial Pulmonary Fibrosis: Genetic Features and Clinical Implications. *Chest*. 2021;160(5):1764-1773.
 16. Kreuter M, Ladner UM, Costabel U, Jonigk D, Heussel CP. The Diagnosis and Treatment of Pulmonary Fibrosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2021;118(Forthcoming):152–62.
 17. Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(2):e3-19.
 18. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2071-82.
 19. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2083-92.
 20. Richeldi L, Fernández Pérez ER, Costabel U, Albera C, Lederer DJ, Flaherty KR, et al. Pamrevlumab, an anti-connective tissue growth factor therapy, for idiopathic pulmonary fibrosis (PRAISE): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(1):25-33.
 21. Richeldi L, Azuma A, Cottin V, Hesslinger C, Stowasser S, Valenzuela C, et al. Trial of a Preferential Phosphodiesterase 4B Inhibitor for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2022;386(23):2178-2187.
 22. Kapnadak SG, Raghu G. Lung transplantation for interstitial lung disease. *Eur Respir Rev*. 2021;30(161):210017.
-