



Fibrose pulmonar idiopática: precisão diagnóstica e tratamento precoce

António Morais^{1,2,a}

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é o maior desafio diagnóstico no contexto das doenças do interstício pulmonar em geral e das pneumonias intersticiais em particular.⁽¹⁻⁴⁾ Isso se deve à sobreposição clínica, imagiológica e histológica com outras pneumonias crônicas fibrosantes, em que um padrão de pneumonia intersticial usual (PIU) pode ocorrer, como no caso da pneumonite de hipersensibilidade crônica ou de doenças do tecido conjuntivo.^(1,4) Um documento da *Fleischner Society*⁽⁵⁾ definiu o diagnóstico imagiológico da FPI em caso de presença de PIU típica, defendendo o mesmo diagnóstico nos casos de PIU provável apenas quando não houver nenhum elemento clínico, de exposição ambiental ou de autoimunidade que sugira outra pneumonia crônica fibrosante. Nesses casos, o estudo diagnóstico deverá prosseguir, com a realização de biópsia pulmonar.⁽⁵⁾ Este rigor de avaliação aproxima o documento⁽⁵⁾ de diretrizes internacionais publicadas em 2011,⁽¹⁾ que aconselham uma estratégia mais interventiva, nomeadamente com realização de lavagem broncoalveolar e biópsia pulmonar cirúrgica nos casos de PIU provável. Dentro da investigação do diagnóstico diferencial, como é demonstrado na presente edição do JBP,⁽⁶⁾ a pesquisa do contexto familiar é altamente relevante no diagnóstico diferencial da FPI, dado que esse tipo de fibrose aponta para um diferente perfil de evolução e de resposta terapêutica, devendo ser sempre documentada qualquer relação familiar no diagnóstico de doença intersticial pulmonar.

Em 2014, foram publicados os resultados de dois ensaios clínicos correspondentes a dois diferentes fármacos, pirfenidona⁽⁷⁾ e nintedanib,⁽⁸⁾ que demonstraram um impacto positivo na evolução da FPI ao diminuírem de forma significativa a queda funcional respiratória, medida através da CVF, em comparação com placebo, durante 52 semanas. Essa dupla publicação constitui até os dias de hoje o maior marco na evolução da abordagem terapêutica das doenças do interstício pulmonar. Durante longos anos, a terapêutica combinada com corticoide e azatioprina, baseada no contexto errado de uma inflamação persistente que conduzia à fibrose, e posteriormente com adição da N-acetilcisteína, já baseada no conceito de o stress oxidativo ser um componente de uma cicatrização anômala após dano do epitélio alveolar, com conseqüente deposição de matriz extracelular e progressão da fibrose, foi usada de forma indiscriminada, verificando-se invariavelmente uma progressão da doença e uma sobrevida que, em média, era de três anos após o diagnóstico.^(9,10) Posteriormente, demonstrou-se que essa terapêutica em pacientes com FPI não proporcionava quaisquer benefícios; pelo contrário, poderia causar efeitos adversos significativos, dado que o braço dessa terapêutica tripla teve de ser interrompido

de forma prematura devido a um número significativo de hospitalizações e mortes, em comparação com os outros dois braços do estudo (N-acetilcisteína e placebo).⁽¹¹⁾ Apesar de o uso de pirfenidona já ter sido aprovado em 2008 no Japão e em 2011 na Europa, foi apenas após o estudo de King Jr et al.⁽⁷⁾ que esse uso foi considerado globalmente e aprovado na maioria dos países, paralelamente com o uso de nintedanib. Naquela altura, os pacientes passaram a ter pela primeira vez a disponibilidade de fármacos que lhes poderiam proporcionar uma redução na evolução da sua doença, permitindo-lhes, assim, a perspectiva de uma maior sobrevida e tempo mais prolongado com qualidade de vida, além de uma maior preservação da sua autonomia.

Após o entusiasmo inicial, dúvidas se levantaram sobre se aqueles fármacos seriam benéficos para todos os pacientes com o diagnóstico de FPI e se sua prescrição deveria ser efetuada imediatamente após o diagnóstico, nomeadamente em pacientes ainda pouco sintomáticos e com função pulmonar preservada. A estratificação dos dados daqueles ensaios^(7,8) não deixou dúvidas sobre o benefício de ambos os fármacos independentemente das características dos pacientes, nomeadamente idade e sexo, bem como independentemente do estágio da doença de acordo com os valores de CVF e DLCO.⁽¹²⁾ Efetivamente, ao se comparar pacientes CVF > 90% do valor previsto com aqueles com valores menores, verificou-se que a queda funcional era similar, obtendo-se o mesmo resultado com o uso de pirfenidona em pacientes com CVF > 80% do previsto em comparação com aqueles com CVF < 80% do previsto; esses resultados sustentam o benefício do tratamento precoce de forma a proporcionar um efeito de desaceleração na evolução da doença o mais cedo possível, o que se traduziria na necessidade de um diagnóstico igualmente precoce.^(13,14) Analogamente, em relação a pacientes com doença mais avançada (CVF < 50% do previsto), foi comprovado que esses tinham uma queda funcional mais lenta, de valor sobreponível ao de pacientes com melhor estágio funcional, após iniciarem a terapêutica antifibrótica.⁽¹⁵⁾ Após um período inicial durante o qual os pacientes tratados se encontravam habitualmente com uma CVF entre 50% e 80% do previsto, de acordo com os critérios de inclusão de alguns dos ensaios clínicos referidos, os resultados conduziram para a prescrição atual de terapêutica antifibrótica a qualquer paciente com o diagnóstico de FPI, que deve ser instituída o mais precocemente possível.^(16,17) Recentemente, foram publicados estudos sobre o uso prolongado desses dois fármacos^(18,19) (até cerca de quatro anos), que relataram que o efeito da medicação se manteve durante o período dos estudos, dado que a queda da CVF por ano teve a mesma

1. Grupo de Doenças Pulmonares Intersticiais, Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal.

2. Faculdade de Medicina do Porto, Porto, Portugal.

a. <http://orcid.org/0000-0001-8348-8651>

dimensão. A questão atual relaciona-se principalmente com o potencial efeito que esses fármacos poderão ter em outras doenças crônicas fibróticas progressivas, nomeadamente após a publicação recente de resultados que sugerem um efeito idêntico na diminuição do grau de deterioração funcional.^(20,21)

Na presente edição do JBP, Pereira et al.,⁽²²⁾ em um estudo de vida real com um grupo selecionado de 57 pacientes com FPI que se beneficiaram de um programa de acesso ao tratamento com nintedanib, descreveram a segurança e a tolerabilidade da medicação. Os pacientes incluídos foram diagnosticados principalmente com base em exames de imagem, dado que apenas 22,8% tinham sido submetidos a biópsia pulmonar cirúrgica, o que está em linha com os dados da literatura. Relativamente aos efeitos adversos, corroborando estudos publicados previamente,^(23,24) os sintomas

gastrointestinais foram os mais frequentemente observados, nomeadamente diarreia, em 78,9% dos pacientes, sendo essa considerada severa em 22,2%. Contrariamente, a elevação dos parâmetros de função hepática foi relatada apenas em 1 paciente. Os efeitos adversos foram em grande parte responsáveis pela descontinuação permanente do tratamento em 20 pacientes (35,1%) e na redução da dose em 21 (36,8%). A continuação da publicação de estudos de vida real de várias proveniências geográficas, como o atual,⁽²²⁾ tem sido fulcral para um conhecimento preciso do perfil de tolerância dos antifibróticos.

Em conclusão, no presente estado da arte, o diagnóstico diferencial da FPI deve ser efetuado de forma rigorosa e o mais precocemente possível, de forma a que os pacientes tenham um benefício da terapêutica antifibrótica numa fase ainda precoce da doença.

REFERÊNCIAS

- 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. <https://doi.org/10.1164/rccm.2009-040GL>
- Robalo Cordeiro C, Campos P, Carvalho L, Campinha S, Clemente S, Figueiredo L, et al. Consensus document for the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: Joint Consensus of Sociedade Portuguesa de Pneumologia, Sociedade Portuguesa de Radiologia e Medicina Nuclear e Sociedade Portuguesa de Anatomia Patológica. *Rev Port Pneumol* (2006). 2016;22(2):112-22. <https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2016.01.003>
- Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, 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. <https://doi.org/10.1164/rccm.201308-1483ST>
- Walsh SLF, Wells AU, Desai SR, Poletti V, Picciocchi S, Dubini A, et al. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study. *Lancet Respir Med*. 2016;4(7):557-565. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30033-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30033-9)
- 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. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30433-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30433-2)
- Hortense AB, Santos MKD, Wada D, Fabro AT, Lima M, Rodrigues S, et al. Familial pulmonary fibrosis: a heterogeneous spectrum of presentations. *J Bras Pneumol*. 2019;45(5):e20180079. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20180079>
- King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glasspole 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402582>
- 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402584>
- King TE Jr, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet*. 2011;378(9807):1949-61. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60052-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60052-4)
- Soares Pires F, Caetano Mota P, Melo N, Costa D, Jesus JM, Cunha R, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis—clinical presentation, outcome and baseline prognostic factors in a Portuguese cohort. *Rev Port Pneumol*. 2013;19(1):19-27. <https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2012.06.003>
- Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366(21):1968-77. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113354>
- Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, du Bois RM, Fagan EA, et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Respir J*. 2016;47(1):243-53. <https://doi.org/10.1183/13993003.00026-2015>
- Kolb M, Richeldi L, Behr J, Maher TM, Tang W, Stowasser S, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume. *Thorax*. 2017;72(4):340-346. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208710>
- Albera C, Costabel U, Fagan EA, Glassberg MK, Gorina E, Lancaster L, et al. Efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with more preserved lung function. *Eur Respir J*. 2016;48(3):843-51. <https://doi.org/10.1183/13993003.01966-2015>
- Wuyts WA, Kolb M, Stowasser S, Stansen W, Huggins JT, Raghu G. First Data on Efficacy and Safety of Nintedanib in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Forced Vital Capacity of $\leq 50\%$ of Predicted Value. *Lung*. 2016;194(5):739-43. <https://doi.org/10.1007/s00408-016-9912-1>
- Raghu G, Rochweg 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. <https://doi.org/10.1164/rccm.201506-1063ST>
- 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* (2006). 2017;23(5):287-293. <https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2017.05.005>
- Cottin V, Koschel D, Günther A, Albera C, Azuma A, Sköld CM, et al. Long-term safety of pirfenidone: results of the prospective, observational PASSPORT study. *ERJ Open Res*. 2018;4(4). pii: 00084-2018. <https://doi.org/10.1183/23120541.00084-2018>
- Crestani B, Huggins JT, Kaye M, Costabel U, Glaspole I, Ogura T, et al. Long-term safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results from the open-label extension study, INPULSIS-ON. *Lancet Respir Med*. 2019;7(1):60-68. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30339-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30339-4)
- Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2019;380(26):2518-2528. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903076>
- Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2019 Sep 29. [Epub ahead of print] <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908681>
- Pereira CAC, Baddini-Martinez JA, Baldi BG, Jezler SFO, Rubin AS, Alves RLR, et al. Safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2019;45(5):e20180414.
- Tzouveleki A, Karampitsakos T, Kontou M, Granitsas A, Malliou I, Anagnostopoulos A, et al. Safety and efficacy of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis: A real-life observational study in Greece. *Pulm Pharmacol Ther*. 2018;49:61-66. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2018.01.006>
- Bargagli E, Piccioli C, Rosi E, Torricelli E, Turi L, Piccioli E, et al. Pirfenidone and Nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis: Real-life experience in an Italian referral centre. *Pulmonology*. 2019;25(3):149-153. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2018.06.003>