OPEN ACCESS

DOI: 10.53843/bms.v8i11.352

Brazilian Medical Students Journal

DESENHO DO ESTUDO

DOI: 10.53843/bms.v8i11.352

NOVAS PERSPECTIVAS FARMACOLÓGICAS PARA O TRATAMENTO DA FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA INTEGRATIVA

Carolina Lemos [1*]; *Tainá Maier* [2]; *Vívian Raota* [3]

1. Universidade Católica de Pelotas, Docente do Departamento de Paneumologia.

2. Universidade Católica de Pelotas, Acadêmica de Medicina.

3. Universidade Católica de Pelotas, Acadêmica de Medicina.

* mailto:vivianraota@hotmail.com

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) está inserida no grupo das pneumonias intersticiais crônicas fibrosantes, sendo a forma mais comum delas. Cursa com uma progressão lenta associada a uma deterioração clínica funcional, que resulta em insuficiência respiratória crônica. É predominante vista em pacientes do sexo masculino, acima dos 50 anos de idade. O objetivo deste trabalho é garantir um conhecimento mais direcionado aos profissionais da área da saúde sobre as atualizações farmacológicas na FPI, possibilitando uma terapia precoce e possível retardo na progressão da doença. **METODOLOGIA:** A estratégia de busca compreende as bases de dados eletrônicas Pubmed e Biblioteca Virtual em Saúde. Os descritores específicos utilizados foram Fibrose Pulmonar Idiopática, tratamentos e exacerbações dos sintomas. A pesquisa consistiu de artigos apresentados na íntegra, escritos em inglês, espanhol ou português, publicados no período de 2012 a 2020, totalizando 226 títulos. **RESULTADOS:** Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 15 artigos foram selecionados para compor essa revisão integrativa, os achados deste estudo contemplam: sintomatologia, diagnóstico, complicações e, principalmente, os tratamentos farmacológicos. **DISCUSSÃO:** A FPI possui uma história patológica variável e imprevisível desde o momento do diagnóstico. A fisiopatologia desencadeante é controvérsia, agrupando repetidas lesões no epitélio alveolar, fibrose e deposição excessiva de matriz extracelular. O tratamento farmacológico para a FPI deve considerar o estágio da doença, os fatores prognósticos e as comorbidades associadas. Em 2015, houve uma atualização na terapêutica, comprovando os antifibróticos, Pirfenidona e Nintedanibe, como lentificadores da progressão do quadro fibrótico e redutores da mortalidade pela doença. **CONCLUSÃO:** Os medicamentos citados são seguros e eficazes, promovem diminuição na queda da capacidade vital forçada e melhoram a qualidade de vida. A prescrição dos novos fármacos, quando iniciados precocemente, tem uma ação benéfica na desaceleração da progressão da FPI.

PALAVRAS-CHAVE: *Fibrose Pulmonar Idiopática; Doenças Pulmonares Intersticiais; Tratamento Farmacológico.*

ABSTRACT

INTRODUCTION: Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is the most common form of the chronic fibrosing interstitial pneumonias. It courses with a slow progression associated with a clinical functional deterioration, resulting in chronic respiratory failure. It is predominantly seen in male patients, over 50 years of age. The aim of this paper is to ensure a more targeted knowledge to health professionals about pharmacological updates in IPF, enabling an early therapy and possible delay in

DOI: 10.53843/bms.v8i11.352

disease progression. **METHODOLOGY:** The search strategy comprises the electronic databases Pubmed and Biblioteca Virtual em Saúde. The specific descriptors used were Idiopathic Pulmonary Fibrosis, treatments and symptom exacerbations. The search consisted of articles presented in full, written in English, Spanish or Portuguese, published from 2012 to 2020, totaling 226 titles. **RESULTS:** After applying the inclusion and exclusion criteria, 15 articles were selected to compose this integrative review, the findings of this study contemplate: the symptomatology, diagnosis, complications and, mainly, the pharmacological treatments. **DISCUSSION:** IPF has a variable and unpredictable pathological history from the moment of diagnosis. The triggering pathophysiology is controversial, grouping repeated lesions in the alveolar epithelium, fibrosis and excessive deposition of extracellular matrix. Pharmacological treatment for IPF should consider the stage of the disease, prognostic factors, and associated comorbidities. In 2015, there was an update in therapy, proving the antifibrotic drugs, Pirfenidone and Nintedanib, as slowers the progression of the fibrotic condition and reducers of mortality from the disease. **CONCLUSION:** These drugs are safe and effective, promoting a decrease in the decrease in forced vital capacity and improving quality of life. The prescription of new drugs, when started early, has a beneficial action in slowing the progression of IPF.

KEYWORDS: *Idiopathic Pulmonary Fibrosis; Interstitial Lung Diseases; Pharmacological Treatment.*

INTRODUÇÃO

A Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) está inserida no grupo das pneumonias intersticiais crônicas fibrosantes, sendo a forma mais comum delas. Tem caráter progressivo, com alta morbimortalidade e é limitada ao parênquima pulmonar[1, 2, 3].No Brasil, não há dados epidemiológicos que estimem a prevalência da FPI, todavia, dados publicados em 2019 referem que na Europa há 1,25 a 23,4/100.000 casos por habitantes[4]. O aumento da expectativa de vida populacional concomitante com novos exames diagnósticos resultou em um acréscimo da prevalência desta patologia, mesmo ainda sendo uma doença incomum[5, 1].

A etiologia da FPI é inespecífica, acredita-se ser direcionada a indivíduos geneticamente predispostos, com somação de causas microambientais exógenas e/ou endógenas; entretanto, não há testes genéticos estabelecidos para essa avaliação[1, 2]. Frequentemente, afeta indivíduos acima dos 50 anos, e há um aumento da mortalidade direcionada ao sexo masculino. Dentre os fatores de risco documentados, enquadram-se a exposição a agentes nocivos, tabagismo (>20 maços/anos) e o refluxo gastroesofágico[1, 2, 5, 6, 7]. A autoimunidade e as infecções virais ainda não possuem evidências científicas suficientes de influência[1].

Dentre as principais complicações relacionadas a FPI, estão presentes: o enfisema pulmonar, hipertensão pulmonar, refluxo gastroesofágico, exacerbações agudas pulmonares, síndrome de apneia e hipopneia do sono, câncer de pulmão e estado de hipercoagulabilidade. Este último possui maior incidência por acidentes vasculares cerebrais, tromboembolismo pulmonar e patologias coronarianas[2].

Ademais, a FPI possui diferentes fenótipos, mas a diminuição da função pulmonar ocorre em todos eles[1, 3]. Em sua maioria, cursa com uma progressão lenta associada com deterioração clínica funcional, que resulta em insuficiência respiratória crônica. Em outros casos, há períodos de estabilização com quadros agudos de exacerbações[1]. Os sintomas mais frequentes são: tosse seca persistente, dispnéia progressiva aos esforços, depressão e ansiedade - os últimos associados à piora do quadro respiratório[2, 3]. Podem estar presentes no exame físico: crepitações pulmonares e baqueteamento digital[2]. O diagnóstico é feito a partir da diferenciação de outras patologias pulmonares mais prevalentes, seguido de um padrão histológico de pneumonia intersticial usual (PIU), e pode ser obtido através de tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR), biópsia pulmonar cirúrgica ou ambos[1, 3].

Estudos demonstraram que, inicialmente, acreditava-se em um modelo dual de fisiopatogenia, contemplando a inflamação e a fibrose como os principais motivos para o início do processo de reparo pulmonar e, consequentemente, fibrose do parênquima. Em complemento, a fisiopatologia desencadeante é controvérsia, agrupa repetidas lesões no epitélio alveolar, fibrose e deposição excessiva de matriz extracelular, esta última devido aos miofibroblastos aglomerados que caracterizam focos fibroblásticos. Com isso, há uma cascata de restauro excessivo, tendo como principais mediadores pró fibróticos o fator de crescimento derivado de plaquetas (FCDP), fator de crescimento de fibroblastos (FCF) e fator de crescimento transformador-β (TGF-β)[3, 8, 9, 10].

Atualmente, já se sabe que o processo inflamatório é insignificante comparado ao conteúdo fibrótico, ocasionando desuso do tratamento farmacológico com anti-inflamatórios e imunomoduladores. A partir da descoberta de um caráter epitélio-mesenquimal fibrosante, iniciou-se uma corrida em busca de novos fármacos para o tratamento da FPI, buscando características inibitórias aos processos fibrogênicos, já que a última atualização farmacológica havia sido em 2011. Contemplava

DOI: 10.53843/bms.v8i11.352

medicações com comprovação grau C e D de recomendação terapêutica, sendo as principais: glicocorticóides, N-acetilcisteína (NAC) e Azatioprina[1, 3, 8].

No ano de 2015, houve uma atualização na terapêutica, segundo o manual de graduação da qualidade, evidência e força de recomendação (GRADE), considerando os antifibróticos, Pirfenidona e Nintedanib, com nível 1 de evidência científica para uso nessa patologia[8]. Esses resultados foram confirmados por meio de quatro grandes ensaios clínicos, sendo eles: CAPACITY, TOMORROW, ASCEND, INPULSIS[8].

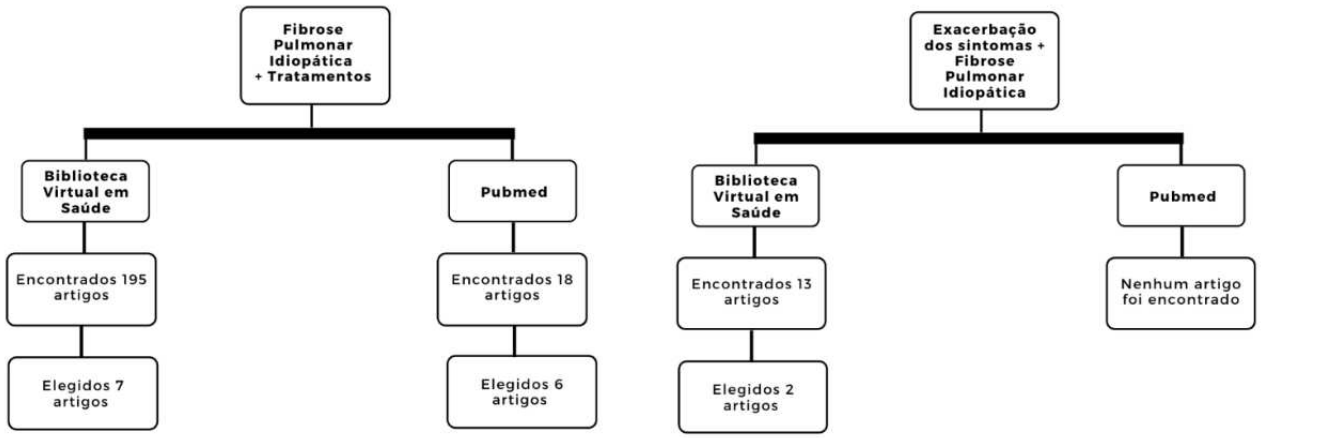
É sabido que a FPI possui um mau prognóstico principalmente em pacientes que não recebem terapia anti-fibrótica, gerando uma expectativa média de vida entre 3 a 4 anos[3]. Por este motivo, surge o propósito de realizar uma revisão integrativa da literatura sobre as atualizações farmacológicas, direcionadas a Pirfenidona e o Nintedanib. O objetivo deste trabalho é garantir um conhecimento mais direcionado aos profissionais da área da saúde, possibilitando uma terapia precoce e possível retardo na progressão da doença. Além disso, essa revisão tem como intenção uma breve descrição do quadro clínico da doença e exames diagnósticos, atentando os profissionais para o reconhecimento dessa doença, a fim de evitar uma evolução com desfecho desfavorável.

METODOLOGIA

O estudo compreende uma revisão bibliográfica integrativa, utilizando literaturas entre 2012 e 2020. Compreende artigos originais, revisões bibliográficas, diretrizes e pesquisas científicas, escritas em inglês, espanhol ou português. Contempla pacientes diagnosticados com Fibrose Pulmonar Idiopática, em uso prévio ou candidatos ao uso dos antifibróticos, Nitendamibe e Pirfenidona, e, comparando a outros tratamentos medicamentosos ou placebo, com desfecho positivo, ou seja, melhora na capacidade vital forçada.

A configuração dos resultados foi dividida em quatro passos sequenciais, exemplificados na Figura 1 e norteada pelo método PICO, que compreende, através da formulação de uma pergunta clínica específica, o paciente, a intervenção, a comparação e os desfechos relevantes, citados no parágrafo anterior. No primeiro passo, foram definidos os temas acerca da Fibrose Pulmonar Idiopática e seu tratamento farmacológico. Adiante, no segundo passo, foram estabelecidas plataformas de pesquisa, sendo estas: PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde.

FIGURA 1. Fluxograma demonstrando as etapas da pesquisa nas bases de dados eletrônicas.



Fonte: Autores.

Em seguida, no terceiro passo, os descritores específicos foram determinados e verificados na plataforma de Descritores em Ciência da Saúde, sendo estes: "Fibrose Pulmonar Idiopática", "Tratamentos" e "Exacerbações dos Sintomas". O último passo consistiu na execução das buscas e análise da literatura.

Por fim, ao total, foram encontrados 226 títulos, e nesta última etapa, resultaram 15 artigos. Para seleção dos mesmos, considerou-se o título e, posteriormente, o conteúdo do resumo, considerando os artigos que abrigavam publicações atuais, que seguiam o tema central e abordavam os novos tratamentos antifibróticos para Fibrose Pulmonar Idiopática. Ademais, foram excluídos os que faziam menção a radioterapia e/ou patologia cancerosa e publicações anteriores ao ano de 2010.

RESULTADOS

Seguindo os passos representados na metodologia, foram elencados 15 artigos, expostos na Tabela 1 e categorizados pelo título, ano de publicação, país de publicação, editora, tipo de publicação, autores e plataforma de pesquisa utilizada.

DOI: 10.53843/bms.v8i11.352

TABELA 1. Tabela contemplando o título, ano, país e tipo de publicação, editora, autores e plataforma de pesquisa das literaturas escolhidas.

Título	Ano de publicação	País de publicação	Editora	Tipo de publicação	Autores	Plataforma de pesquisa
The Future of Pharmacological Treatment in Idiopathic Pulmonary Fibroses.	2019	Espanha	Revista Elsevier España	Revisão bibliográfica	Maria Molina-Molina	PubMed
Guidelines for the medical treatment of idiopathic pulmonary fibrosis.	2017	Espanha	Revista Elsevier España	Diretriz	Antoni Xaubet, María Molina-Molina, Orlando Acosta, Elena Bollo, Diego Castillo, Estrella Fernández-Fabrellas, José Antonio Rodríguez-Portal, Claudia Valenzuela, Julio Ancochea	PubMed
Perspectivas en el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática	2012	Espanha	Revista Elsevier España	Revisão Bibliográfica	Ferran Morell e Ana Villar	PubMed
Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática.	2013	Espanha	Revista Elsevier España	Diretriz	Antoni Xaubet , Julio Ancochea, Elena Bollo, Estrella Fernández-Fabrellas, Tomás Franquet, Maria Molina-Molina, Maria Angeles Montero, Anna Serrano-Mollar	PubMed
Is pirfenidone effective for idiopathic pulmonary fibrosis?	2017	Chile	MedWave (Revista Biomédica Revisada Por Pares)	Resumo	Alejandro Jeldres, Gonzalo Labarca	PubMed
Fibrosis pulmona idiopática	2016	Espanha	Revista Elsevier España - Medicina Clínica	Revisão bibliográfica	Antoni Xaubet, Julio Ancochea, María Molina-Molina	PubMed
Antifibrotic therapy for idiopathic pulmonary fibrosis: time to treat	2019	Inglaterra	Respiratory Research	Revisão bibliográfica	Toby M. Maher e Mary E. Strek	Biblioteca Virtual em Saúde
Risk factors for diagnostic delay in idiopathic pulmonary fibrosis	2019	Inglaterra	Respiratory Research	Pesquisa Coorte multicêntrica	Nils Hoyer, Thomas Skovhus Prior, Elisabeth Bendstrup, Torgny Wilcke & Saher Burhan Shaker	Biblioteca Virtual em Saúde
Efectos adversos del nintedanib en um programa de uso compasivo	2017	Argentina	Revista Americana de Medicina Respiratória	Artigo Original	Pablo Curbelo	Biblioteca Virtual em Saúde

DOI: 10.53843/bms.v8i11.352

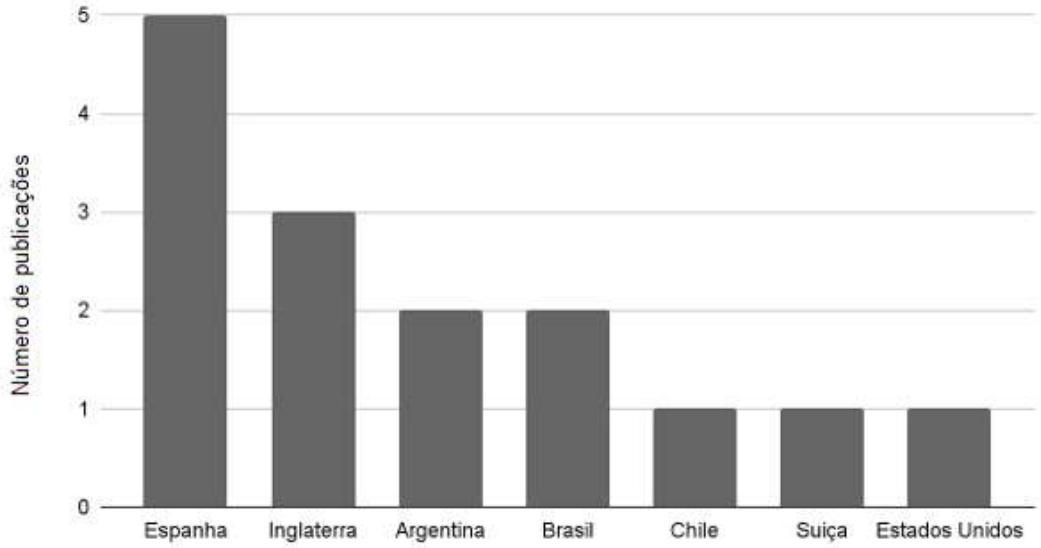
Eficácia, segurança e custo efetividade de Pirfenindona ou Nintedanibe para Fibrose Pulmonar Idiopática: revisão rápida de evidência	2020	Brasil	Revista Científica da Escola Estadual de Saúde Pública de Góias (RESAP)	Revisão bibliográfica	Aurélio de Melo Barbosa e Rafael Gonçalves Portela	Biblioteca Virtual em Saúde
Pirfenidone Treatment in Individuals with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Impact of Timing of Treatment Initiation	2019	Estados Unidos	American Thoracic Society Journals	Pesquisa de resultados de eficácia e segurança	Klaus-Uwe Kirchgaessler, M.D. Frank Gilberg, Ph.D, Judit Axmann, Ph.D, F. Hoffmann-La Roche, Ltd. Basel, Switzerland Ute Petzinger, M.S. Accovion GmbH Eschborn, Germany Paul W. Noble, M.D.	Biblioteca Virtual em Saúde
Eficácia, segurança e custo efetividade de Pirfenindona ou Nintedanibe para Fibrose Pulmonar Idiopática: revisão rápida de evidência	2020	Brasil	Revista Científica da Escola Estadual de Saúde Pública de Góias (RESAP)	Revisão bibliográfica	Aurélio de Melo Barbosa e Rafael Gonçalves Portela	Biblioteca Virtual em Saúde
Experiencia en la Argentina del Programa de uso compasivo com nintedanib en el tratamiento de la Fibrosis Pulmonar Idiopática	2017	Argentina	Revista Americana de Medicina Respiratória	Artigo Original	Tabaj Gabriela C, Sívori Martín, Cornejo Laura, Plotquin Martín	Biblioteca Virtual em Saúde
Pirfenidone for Treating Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal	2019	Suíça	Springer Nature	Revisão bibliográfica	Sarah Davis, Rachid Rafia, Christopher Carroll, Jean Hamilton & Munira Essat	Biblioteca Virtual em Saúde
Update on diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis / Atualização no diagnóstico e tratamento da fibrose pulmonar idiopática	2015	Brasil	Journal Brasileiro de Pneumologia	Revisão bibliográfica	José Baddini-Martinez, Bruno Guedes Baldi, Cláudia Henrique da Costa, Sérgio Jezler, Mariana Silva Lima, Rogério Rufino	Biblioteca Virtual em Saúde
Underlying and immediate causes of death in patients with idiopathic pulmonary fibrosis	2018	Inglaterra	BioMed Central Pulmonary Medicine	Pesquisa retrospectiva	Miia Kärkkäinen, Hanna Nurmi, Hannu-Pekka Kettunen, Tuomas Selander, Minna Purokivi & Riitta Kaarteenaho	Biblioteca Virtual em Saúde

Fonte: Autores

DOI: 10.53843/bms.v8i11.352

A pesquisa contemplou apenas duas referências brasileiras. As treze referências restantes eram estrangeiras, sendo cinco da Espanha, três da Inglaterra, duas da Argentina, uma do Chile, da Suíça e dos Estados Unidos, expostas no Gráfico 1.

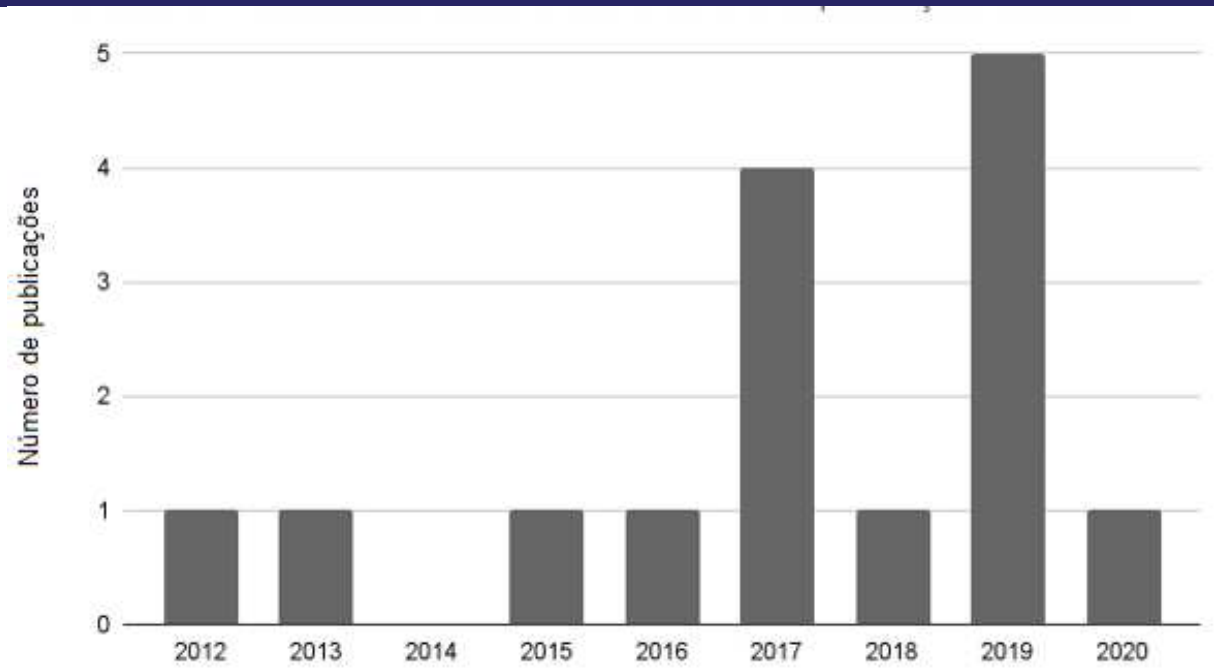
GRÁFICO 1. Análise bibliométrica de países e números de publicações utilizadas.



Fonte: Autores (2021).

O período de busca dessa revisão engloba 2012 a 2020. Percebe-se que foi selecionado apenas um artigo nos anos de 2012, 2013, 2015, 2016, 2018 e 2020. Em 2014 nenhum artigo foi incluído. No ano de 2017, foram consideradas quatro bibliografias e, no ano de 2019 foram consideradas 5, detalhados do Gráfico 2. Ressalta-se que não foram encontradas literaturas recentes publicadas no ano de 2021, sobre a Fibrose Pulmonar Idiopáticas nas bases de dados procuradas.

GRÁFICO 2. Análise bibliométrica do ano e números de publicações utilizadas.



Fonte: Autores (2021).

A literatura menos atual (2012-2017) abrange uma gama de informações sobre a patologia da FPI e trata, principalmente, sobre a sintomatologia, diagnóstico e complicações da doença. Já os artigos mais atuais (2018-2020) compreendem uma

DOI: 10.53843/bms.v8i11.352

busca direcionada aos conhecimentos dos tratamentos farmacológicos propriamente ditos. Diante disso, os resultados das buscas referenciais permitiram análises conjuntas, podendo ser associadas e comparadas, propiciando uma revisão bibliográfica integrativa específica e diversificada. Diante das referências encontradas, sendo de alta relevância, houve menção a dois estudos contemplando o uso da Pirfenidona, o estudo CAPACITY 004 e o estudo ASCEND. Em relação ao uso do Nintedanibe, foram visualizados o estudo TOMORROW e o estudo INPULSIS I e II[8, 9, 13]. A Tabela 2, exemplifica os quatro estudos mencionados, CAPACITY 004, ASCEND, TOMORROW e INPULSIS I e II, detalhando o fármaco utilizado, ano de pesquisa, métodos, resultados, pacientes incluídos e efeitos adversos relevantes sobre os mesmos. Deste último, os principais são de caráter gastrointestinal, hepático e dermatológico[8, 9, 11].

TABELA 2. Principais estudos envolvendo a Pirfenidona e o Nintedamibe e suas características.

ESTUDO	CAPACITY	ASCEND (FASE III)	TOMORROW (FASE II)	INPULSIS (FASE I e II)
FÁRMACO INCLUSO	Pirfenidona	Pirfenidona	Nintedanibe (BIBF 1120)	Nintedanibe (BIBF 1120)
ANO DE PESQUISA	2011	2014	2011	2014
MÉTODOS	Dois ensaios concomitantes, 004 e 006, em pacientes com idade entre 40 e 80 anos, foram randomizados para Pirfenidona oral ou placebo por um mínimo de 72 semanas em 110 centros na Austrália, Europa e America do Norte. No ensaio 004, os pacientes foram colocados em uma proporção 2:1:2, equivalente a 2403 mg/dia ou 1197 mg/dia, enquanto no estudo 006, os pacientes foram alocados em 1:1, total de 2403 mg/dia para Pirfenidona ou placebo.	Foram atribuidos aleatoriamente 555 pacientes para receber Pirfenidona oral (2403 mg/dia) ou placebo durante 52 semanas. O desfecho primário era a mudança da CVF ou óbito. Os desfechos secundários foram a distância percorrida por 6 minutos, sobrevida livre de progressão e dispneia.	Ensaio de 12 meses, envolvendo 25 países, recrutou 432 pacientes, que foram divididos em quatro grupos, com doses orais diferentes do Nintedanibe em comparação com placebo em para serem avaliadas em pacientes com FPI. O primeiro grupo recebeu 50 mg uma vez ao dia, o segundo 50mg duas vezes ao dia, o terceiro 100mg duas vezes ao dia e o quarto 150mg duas vezes ao dia. O desfecho primário foi avaliar a taxa de declínio da CVF. Os desfechos secundários incluíram exacerbação aguda, qualidade de vida e CPT.	Ensaio de 52 semanas que avaliou a eficácia e segurança do uso oral de 150 mg de Nintedanibe duas vezes por dia em comparação ao placebo em pacientes diagnosticados com FPI. O desfecho primário é a taxa anual de declínio da CVF e os desfechos secundários foram o tempo antes da primeira exacerbação aguda e mudança na pontuação de base no Questionário Respiratório de St. George.
RESULTADOS	No estudo 004 a Pirfenidona reduziu o declínio da CVF (p=0,001). A variação média na CVF percentual no grupo Pirfenidona 1197mg/dia foi intermediária à dos grupos Pirfenidona 2403mg/dia e placebo. No estudo 006, a diferença entre os grupos na alteração CVF na semana 72 não foi significativa (p=0,501). Pacientes no grupo de pirfenidona 2.403 mg/dia tiveram maior incidência de náuseas (36%) em comparação com (17%) dos que usaram o placebo.	Houve uma redução relativa de 47,9% na proporção de pacientes que tiveram um declínio absoluto de 10 pontos percentuais ou mais na porcentagem da CVF, e um aumento relativo de 132,5% na proporção de pacientes sem declínio na CVF (p<0,001) dos pacientes em uso de Pirfenidona comparados com placebo. A Pirfenidona reduziu o declínio na distância percorrida em 6 minutos (p=0,04) e melhorou a sobrevida livre de progressão (p=0,16) ou nas taxas de morte por qualquer causa (p=0,10) ou por FPI (0=0,23).	O grupo quatro, teve diminuição da CVF em 0,06 litros/ano em comparação com 0,19 litros/ano do placebo, totalizando uma redução de 68,4% na taxa de perda. Essa dose de 150mg duas vezes/dia resultou em uma menor incidência de exacerbações agudas em comparação com o placebo (p=0,02) e melhora na qualidade de via (p=0,007).	A taxa anual ajustada de mudança na CVF foi reduzida em 114,7 ml com Nintedanibe, comparada com redução de 239,9 ml do placebo (p<0,001) no INPULSIS I, também não foi obtida diferença relevante entre os grupos até a primeira exacerbação aguda (p=0,67). No INPULSIS II demonstrou redução de 113,6 ml com Nintedanibe Em comparação com 207,3 ml do placebo (p<0,001), também houve um benefício significativo com Nintedanibe versus placebo (p= 0,005).

DOI: 10.53843/bms.v8i11.352

INCLUSÃO	Incluídos apenas pacientes com fibrose pulmonar idiopática leve a moderada e poucas comorbidades, os resultados não podem ser generalizados para a população mais ampla de pacientes. O efeito do tratamento por mais de 72 semanas na função pulmonar e no estado da doença não é conhecido.	Incluídos apenas pacientes com comprometimento fisiológico leve a moderado, os resultados não podem ser generalizados para a população mais ampla de pacientes. Foram exigidos a confirmação pela central de diagnóstico de FPI com base em critérios de diretrizes diagnósticas recentes.	Foram recrutadas apenas pacientes que tinham FPI com critérios consistentes e que possuíam diagnóstico há menos de 5 anos de triagem, esses deveriam ter sido submetidos a TCAR há menor de um ano antes da randomização e tinha uma CVF com 50% ou mais do valor previsto, uma DLco entre 30 a 79% e uma PaO2 em ar ambiente entre 50 a 55 mmHg dependendo da altitude.	Pacientes com 40 anos de idade ou mais, com diagnóstico de FPI nos últimos 5 anos. A CVF que era 50% ou mais do valor previsto, DLco entre 30 a 79% do valor previsto e TCAR de tórax realizada no último ano. Apenas a terapia concomitante de até 15 mg de Prednisona por dia era permitida, se dose estável por no mínimo 8 semanas da triagem. Pacientes recebendo outras terapias para FPI foram excluídos do estudo.
EFEITOS ADVERSOS	-	Gastrointestinais e fotossensibilidade.	Gastrointestinais e aumento nos níveis de aminotransferases hepáticas.	Gastrointestinais.

Fonte: Autores.

DISCUSSÃO

O tratamento farmacológico para a FPI deve considerar o estágio da doença, os fatores prognósticos e as comorbidades associadas[1]. No ano de 2015, houve uma atualização na terapêutica, segundo GRADE, comprovando os antifibróticos, Pirfenidona e Nintedanibe, com nível 1 (grau A) de evidência científica, demonstrando atuação na lentificação e progressão da doença, com redução da mortalidade[8, 9].

Anteriormente a esta atualização, em 2011, no primeiro guia terapêutico para FPI, as principais medicações utilizadas eram os glicocorticóides, N-acetilcisteína (NAC) e Azatioprina, com grau de comprovação C e D[8]. Atualmente, o uso dos corticoides fica limitado a exacerbações agudas e sintomatologia de difícil controle, ainda sendo com baixo nível de evidência clínica terapêutica. Por sua vez, o uso de NAC em monoterapia não obteve benefício em relação ao placebo, dado confirmado pelo estudo PANTHER[8].

Ressalta-se que, outras doenças pulmonares fibrosantes obtinham resposta parcial aos glicocorticóides, como por exemplo, a pneumonia intersticial não específica, deste modo até 2002 o diagnóstico diferencial da FPI era prejudicado, sendo, frequentemente, generalizado o tratamento com corticosteróides na mesma[8].

Considerando a nova perspectiva terapêutica para FPI, a Pirfenidona e o Nintedanibe são medicamentos seguros e eficazes no tratamento farmacológico da FPI, promovendo a queda da CVF[4]. A Pirfenidona (5-metil-1-fenil-2-[1H]-piridona), possui propriedades anti-fibróticas, antioxidantes e anti-inflamatórias, que reduzem a síntese do TGF-β, FCDP, FCF, formação de colágeno e produção de citocinas[8, 12]. A dosagem preconizada é 2,403 mg/dia, dividida em três tomadas de 801 mg/dose, por via oral[9]. Dentre os efeitos adversos associa-se náuseas e diminuição do apetite, sendo recomendado o uso após as refeições, além disso, pode cursar com erupções cutâneas e fotossensibilidade, sendo aconselhado o uso de protetor solar[9, 10].

Concomitante, o mecanismo anti-fibrótico do Nintedanibe, previamente conhecido por BIBF 1120, se dá por inibição dos receptores da proteína tirosina quinase, atuação competitiva do fármaco com o receptor de adenosina trifosfato (ATP) da proteína. Atua na concepção dos processos fibróticos no parênquima pulmonar e, consequentemente, contribui no processo de reestruturação microvascular na FPI por meio da diminuição da formação de TGF-β, impedimento a formação da rede de fibrina, colágeno e estimulando a geração de proteína D surfactante. Estes mecanismos incluem recrutamento, propagação e diferenciação de fibroblastos e fibrócitos, bem como deposição da matriz extracelular[3, 9, 10]. A dose usual compreende 300 mg/dia, dividida em duas tomadas de 150 mg/dose, por via oral[3, 9]. Em sequência, a diarreia é o efeito colateral mais frequente, podendo ser controlada com dieta e/ou tratamento de base. Alterações hepáticas estão associadas a ambos os fármacos citados [9, 10, 13].

Os estudos, CAPACITY, ASCEND, TOMORROW e INPULSIS I e II, identificaram que a diminuição da CVF nos pacientes com FPI está associada a uma pior qualidade de vida. Para embasar, auxiliar e padronizar estes resultados foi necessário o uso de questionários que identificassem quais fatores estariam relacionados à piora na qualidade de vida. Os principais fatores incluídos foram os contidos no Questio-

DOI: 10.53843/bms.v8i11.352

nário Respiratório de St George (SGRQ), Questionário de Falta Respiratória de San Diego da Universidade da Califórnia (UCSD-SOBQ) e os domínios de tosse do Questionário de Avaliação de Tosse e Escarro (CASA-Q) [10]. Os destaques em estudos, citados no início deste parágrafo, direcionados a Pirfenidona e o Nintedamibe foram expostos na Tabela 2.

Os estudos CAPACITY 004 e o CAPACITY 006, foram publicados simultaneamente e são muito similares, diferem apenas na posologia terapêutica. O 004, utilizou duas doses da droga, 2.403 mg/dia ou 1.197 mg/dia versus placebo, enquanto o 006, utilizou uma única dose diária de pirfenidona, 2.403 mg/dia versus placebo. O 004 exibiu significativa redução da perda CVF (p <0,001 na dose de 2.403 mg), em contrapartida essa redução não foi obtida no 006. Retomando dados citados anteriormente, em relação a sobrevida dos pacientes, resultados similares foram alcançados (p = 0,023) em 72 semanas no estudo 004, o que demonstra uma queda de 36% no risco de morte ou progressão. Durante o teste de caminhada com duração de 6 minutos, também foi obtida melhora significativa de (p <0,042) para (p <0,001) da semana 24 à 72, sempre mesclando os dados do 004 e 006[8, 9, 11, 14, 15].

Além disso, o estudo ASCEND, em sua fase III, também englobando o uso da Pirfenidona, mostrou que pacientes com comprometimento leve ou moderado da CVF no início do tratamento com o medicamento obtiveram redução da taxa de declínio da CVF próxima a 50% ao longo de um ano [8, 9, 10, 15].

O estudo TOMORROW, em sua fase II, englobou o Nintedamibe, na dosagem de 150 mg, tomados duas vezes ao dia. A pesquisa demonstrou uma redução na queda da CVF, com uma probabilidade estatística <0,06 litros/ano, totalizando uma redução de 68,4% na taxa de perda, incluindo diminuição das exacerbações e preservação da qualidade de vida[8, 9, 11].

Outros dois ensaios de fase III, chamados de INPULSIS, foram realizados em conjunto e no intuito de comprovar a eficácia do Nintedanibe na FPI, a dose estabelecida para os estudos também englobou 150 mg duas vezes ao dia. O ensaio INPULSIS I, demonstrou uma diminuição relevante na taxa anual de queda da CVF comparado ao placebo, com redução de 114,7 ml versus 239,9 ml. Os resultados expostos no ensaio INPULSIS II, também evidenciaram uma redução significativa da taxa anual de queda da CVF em relação ao de placebo com queda de 113,6 ml versus 207,3 ml. Diante disso, o uso Nintedanibe foi correlacionado a um atraso do surgimento da primeira exacerbação aguda[3, 8, 9, 11].

Por fim, ambas as drogas parecem ser bem toleradas. Atualmente, as evidências disponíveis sugerem que a Pirfenidona apresenta eficácia em relação à morte por FPI em 1 ano, propiciando redução do agravamento de dispneias, em comparação com placebo. No que se refere ao Nintedanibe, há um retardo na progressão da FPI e redução de exacerbações agudas, em comparação com placebo[3, 11]. Demonstraram efeitos benéficos em relação aos demais tratamentos já mencionados no meio acadêmico, até o momento.

CONCLUSÃO

Nos últimos anos, um número substancial de avanços farmacológicos vem ocorrendo em relação a FPI. Evidências demonstram que a prescrição dos novos fármacos para desacelerar a progressão da doença possuem uma ação benéfica. Os estudos englobando a Pirfenidona e o Nintedanibe caracterizam uma relevante ferramenta a ser incorporada na abordagem terapêutica dos pacientes com FPI. Esses medicamentos contribuem no manejo e auxiliam na melhora da qualidade de vida dos pacientes. Como limitação da revisão, notou-se uma escassez de referências brasileiras diante desse cenário terapêutico, colocando em questão, por exemplo, o custo elevado do tratamento para a população, que, em sua maioria, depende do financiamento do Sistema Único de Saúde (SUS). Diante disso, é necessário que novos estudos no panorama brasileiro e, também, estrangeiro, sejam realizados, englobando um maior período de testes terapêuticos, quadros clínicos mais graves e uma maior parcela de pacientes comprometidos pela doença. Por fim, o tratamento mencionado no estudo, quando instituído precocemente, atua na lentificação da progressão da doença, diminuindo a queda da CVF. Por este motivo, deve-se estar atento a essa doença e reconhecer o seu padrão para um possível diagnóstico diferencial entre as doenças pulmonares e manejo adequado do paciente.

CONFLITOS DE INTERESSE

Não há qualquer potencial conflito de interesse relacionado a essa publicação.

FINANCIAMENTO

Não há financiamentos vinculados a essa publicação.

REFERÊNCIAS

1. Xaubet A, Ancochea J, Bollo E, Fernández-Fabrellas E, Franquet T, Molina-Molina M, et al. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. Archivos de Bronconeumología. 2013;49(8):343-53.
2. Xaubet A, Ancochea J, Molina-Molina M. Fibrosis pulmonar idiopática. Medicina Clínica. 2017;148(4):170–5.
3. Baddini-Martinez J, Baldi BG, Costa, Jezler S, Lima MS, Rufino R. Update on diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. J Bras Pneumol. 2015;454–66.
4. Barbosa A, Portela R. EFICÁCIA, SEGURANÇA E CUSTO-EFETIVIDADE DE PIRFENIDONA OU

DOI: 10.53843/bms.v8i11.352

NINTEDANIBE PARA FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA: REVISÃO RÁPIDA DE EVIDÊNCIAS. 2020.

5. Hoyer N, Prior TS, Bendstrup E, Wilcke T, Shaker SB. Risk factors for diagnostic delay in idiopathic pulmonary fibrosis. Respiratory Research. 2019;20(1).
6. Tabaj G, Martín S, Laura C, Martín P,. Experiencia en la Argentina del Programa de uso compasivo con nintedanib en el tratamiento de la Fibrosis Pulmonar Idiopática. Revista Americana de Medicina Respiratória. 2017;17.
7. Kärkkäinen M, Nurmi H, Kettunen H-P, Selander T, Purokivi M, Kaarteenaho R. Underlying and immediate causes of death in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. BMC Pulmonary Medicine. 2018;18(1).
8. Xaubet A, Molina-Molina M, Acosta O, Bollo E, Castillo D, Fernández-Fabrellas E, et al. Normativa sobre el tratamiento farmacológico de la fibrosis pulmonar idiopática. Archivos de Bronconeumología. 2017;53(5):263–9.
9. Molina-Molina M. Futuro del tratamiento farmacológico en fibrosis pulmonar idiopática. Archivos de Bronconeumología. 2019;55(12):642–7.
10. Maher T, Strek M. Antifibrotic therapy for idiopathic pulmonary fibrosis: time to treat. Respiratory Research. 2019;20(1).
11. Morell F, Villar A. Perspectivas en el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. Archivos de bronconeumologia. 2022.
12. Jeldres A, Labarca G. Is pirfenidone effective for idiopathic pulmonary fibrosis? Medwave. 2017;17(Suppl1):e6844–4.
13. Curbelo P. Efectos adversos del nintedanib en un programa de uso compasivo. Revista americana de medicina respiratoria. 2017;17(2):112–3.
14. Maher T, Lancaster L, Jouneau S, Morrison L, Lederer D, Molina-Molina M, et al. Pirfenidone Treatment in Individuals with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Impact of Timing of Treatment Initiation. Annals of the American Thoracic Society. 2019;16(7):927–30.
15. Davis S, Rafia R, Carroll C, Hamilton J, Essat M. Pirfenidone for Treating Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. PharmacoEconomics. 2019;37(6):763–75.