

Artigo original

Fibrose Pulmonar Idiopática: Uma Atualização

Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Update

Letícia Kawano-Dourado¹, Ronaldo A. Kairalla¹, Carlos R. R. Carvalho¹

RESUMO

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma das doenças pulmonares intersticiais mais comuns. Tem caráter crônico, progressivo, restringe-se ao pulmão e é de causa desconhecida, acometendo preferencialmente adultos a partir da meia idade.

A FPI é uma entidade nosológica distinta; histologicamente, se manifesta no padrão de pneumonia intersticial usual (PIU). Na presença de achados típicos do padrão PIU tomográfico, a TCAR de tórax tem elevada acurácia em predizer o achado histológico de PIU e, nesses casos, o achado tomográfico típico é suficiente para o diagnóstico de FPI dentro de um contexto clínico adequado.

Em relação ao tratamento, a necessidade de diferenciação da FPI dentre as outras doenças intersticiais pulmonares vem crescendo devido ao fato de recentes evidências mostrarem um aumento de mortalidade e hospitalizações naqueles pacientes com FPI tratados com azatioprina e prednisona. Além disso, novas drogas antifibróticas de uso restrito na FPI estão surgindo.

Descritores: Fibrose pulmonar idiopática/diagnóstico; Fibrose pulmonar idiopática/fisiopatologia; Fibrose pulmonar idiopática/terapia.

ABSTRACT

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is one of the most common idiopathic interstitial pneumonias. It is defined as a specific form of chronic, progressive fibrosing interstitial pneumonia of unknown cause, occurring primarily in older adults and limited to the lungs.

Considered a distinct clinical entity, IPF is associated with the usual interstitial pneumonia (UIP) histological pattern. The finding of a UIP pattern on HRCT scans is highly predictive of a finding of a UIP pattern on surgical lung biopsy and is sufficient to make the diagnosis of IPF, given the appropriate clinical context.

Regarding treatment, there is a growing need to differentiate between IPF and other idiopathic interstitial pneumonias. Recent evidence suggests that the use of azathioprine and prednisone worsens outcomes in patients with IPF and is therefore not advisable. In addition, there are new antifibrotic drugs that might be useful in the treatment of IPF, although their use is still restricted.

Keywords: Idiopathic pulmonary fibrosis/diagnosis; Idiopathic pulmonary fibrosis/physiopathology; Idiopathic pulmonary fibrosis/therapy.

1. Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (SP) Brasil. Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Letícia Kawano-Dourado. Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, Cerqueira Cesar, CEP: 05403-900, São Paulo, SP, Brasil. Tel: 55 11 2661-5695. Email: leticiakawano@hotmail.com.

INTRODUÇÃO

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma das doenças pulmonares intersticiais mais comuns (1). Tem caráter crônico, progressivo, restringe-se ao pulmão e é de causa desconhecida, acometendo preferencialmente adultos a partir da meia idade — idade média ao diagnóstico de 66 anos, variando de 55 a 75 anos (2,3). Histologicamente se manifesta no padrão de pneumonia intersticial usual (PIU), e esse padrão histológico pode ser inferido a partir de achados radiográficos típicos em muitos casos (4).

Na presente atualização, revisamos o tema, focando em aspectos referentes ao diagnóstico e nos debates recentes sobre o tratamento da FPI.

EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO

Trata-se de uma doença que predomina no sexo masculino, na proporção de 1,5-1,7:1,0, e sua frequência aumenta com a idade, raramente acometendo indivíduos com idade inferior a 40 anos (1,5).

Os fatores de risco ambientais mais significativos relacionados ao desenvolvimento da FPI são tabagismo e exposição à poeira de metais (1).

A transmissão genética da doença é identificada em torno de 5% dos casos (2,5).

A incidência de FPI está em torno de 4,6-16,3 casos /100.000 habitantes, e a prevalência, em 13-20 casos/100.000 habitantes.

QUADRO CLÍNICO

Os sintomas comumente associados à FPI são inespecíficos: tosse seca e dispneia progressiva. Muitas vezes, esses sintomas são negligenciados por anos, sendo atribuídos ao próprio processo de envelhecimento ou a outras comorbidades (por exemplo, tabagismo e DPOC). O tempo entre o aparecimento de sintomas e o diagnóstico varia de meses a anos, tendo em vista o caráter inespecífico e indolente de progressão dos sintomas de modo geral.

No exame físico, observam-se estertores do tipo Velcro nas bases pulmonares em até 90% dos pacientes, e o baqueteamento digital pode ser observado em 30-40%, em geral, indicando um pior prognóstico (6). Sinais de hipertensão pulmonar também podem estar presentes em fases mais avançadas da doença.

DEFINIÇÃO DO PADRÃO PIU

O padrão PIU é um dos vários padrões histológicos relacionados às pneumopatias intersticiais idiopáticas (7) e pode ser encontrado em outras doenças, como na pneumonia de hipersensibilidade (PH) crônica, asbestose, colagenoses e toxicidade de drogas. O padrão PIU é o correspondente histológico da FPI, quando descartadas outras etiologias (2,3,7). O padrão histológico de PIU acomete mais intensamente as regiões subpleurais e a periferia do lóbulo pulmonar secundário e se caracteriza por heterogeneidade temporal — presença

de fibrose plenamente constituída e fibrose jovem (focos fibroblásticos de localização mural) —; heterogeneidade espacial (do inglês *patchwork*) — áreas de parênquima preservado em transição abrupta com áreas de fibrose —; e distorção arquitetural — áreas de faveolamento histológico e/ou cicatrizes. O infiltrado inflamatório pode estar presente, mas em pequena quantidade, e está geralmente relacionado a áreas de faveolamento (4).

O padrão histológico de PIU é de tal modo típico que, em boa parte dos casos, é possível prevêê-lo com elevada acurácia através da TCAR quando há a presença de achados típicos, como demonstrado na Figura 1 (8,9). O achado tomográfico de maior capacidade de prever o padrão PIU histológico é o faveolamento (10). Esses achados tomográficos típicos podem também ser referidos como “padrão PIU”, tendo em vista a sua elevadíssima acurácia em prever a histologia (11). No entanto, vale ressaltar que é possível haver um padrão histológico de PIU sem achados típicos na TCAR, principalmente em doença incipiente (3).



Figura 1 - TCAR de tórax evidenciando faveolamento e discreto reticulado com predomínio subpleural e em bases e mínimo vidro fosco. Diagnóstico de fibrose pulmonar idiopática, com padrão tomográfico de pneumonia intersticial usual.

DIAGNÓSTICO DE FPI

O diagnóstico da FPI é um diagnóstico de exclusão. É preciso excluir outras causas de doença pulmonar intersticial que se associam ao padrão PIU, como aquelas associadas a exposições ambientais (asbestose e PH crônica), doenças sistêmicas e toxicidade de drogas.

Diante da suspeita de FPI, recomenda-se a dosagem de um painel amplo de autoanticorpos à procura de colagenoses que podem ter manifestação predominantemente pulmonar, como artrite reumatoide, esclerodermia sine escleroderma, síndrome antissintetase e as conectivopatias não diferenciadas no pulmão dominante. Baixos títulos de FAN e de fator reumatoide podem ser observados em casos de FPI e não devem ser valorizados dentro de um contexto clínico que não sugira colagenose (2).

Uma história de exposição ambiental e/ou a drogas também se impõe nesse processo diagnóstico.

O ponto de partida em direção à confirmação do diagnóstico de FPI é a TCAR do tórax. A ausência de achados tomográficos inconsistentes (Quadro 1), associada à presença de achados típicos — faveolamento, com ou sem bronquiolectasias de tração, associado a reticulado de predomínio basal periférico (Figura 1) — tem elevada acurácia em predizer o padrão PIU na biópsia a céu aberto e, dentro de um contexto clínico apropriado, apenas a TCAR é suficiente para fazer o diagnóstico de FPI (2,3).

Quadro 1 - Achados tomográficos inconsistentes com o padrão de pneumonia intersticial usual.^a

Achados inconsistentes com PIU (presença de qualquer um deles)

- Predomínio em campos médios ou superiores
- Predomínio peribroncovascular
- Vidro fosco em maior proporção que reticulado
- Micronódulos profusos
- Cistos fora de áreas de fibrose
- Atenuação em mosaico e aprisionamento aéreo na expiração
- Áreas de consolidação

PIU: pneumonia intersticial usual.

^aAdaptado de American Thoracic Society (3).

Quando biopsiar?

Quando não há condições de diagnóstico através de achados tomográficos típicos de PIU, a amostragem histológica deve ser considerada para fins diagnósticos. Por exemplo, a presença isolada de reticulado periférico e basal na ausência de faveolamento não permite afirmar o diagnóstico de FPI sem a amostragem histológica.

Além disso, a presença de alterações tomográficas inconsistentes (Quadro 1) aumenta a possibilidade de outros diagnósticos, devendo determinar o prosseguimento da investigação diagnóstica com amostragem histológica.

Qual a melhor abordagem: biópsia pulmonar a céu aberto ou biópsia transbrônquica?

A biópsia transbrônquica apresenta baixo rendimento nos casos de suspeita de PIU, tendo em vista o caráter periférico das lesões e a necessidade de uma amostra com maior representatividade do parênquima para a detecção dos achados histológicos que compõem o padrão histológico de PIU (2). Dessa forma, na ausência de limitação clínica funcional que contraindique o procedimento, a biópsia pulmonar a céu aberto é o procedimento diagnóstico de escolha.

Achados sugestivos de FPI podem ser observados ocasionalmente na biópsia transbrônquica (focos fibroblásticos intramurais e fibrose plenamente cons-

tituída); no entanto, não justificam o uso da broncoscopia com biópsia como propedêutica diagnóstica de eleição nos casos de suspeita de FPI (4). A LBA terá maior utilidade em se descartar FPI caso seja detectada linfocitose acima de 30%, achado não observado em FPI, mas observado em outros diagnósticos diferenciais, como PH ou colagenose (12).

Como interpretar o conjunto de achados de TCAR e biópsia?

Aqui iremos abordar todos os outros casos em que não foi possível um diagnóstico a partir da TCAR, ou seja, que necessitaram de biópsia pulmonar a céu aberto já que não apresentavam padrão PIU tomográfico.

Uma vez indicada a biópsia pulmonar, a melhor forma de interpretação de dados e definição do diagnóstico de FPI é em ambiente multidisciplinar envolvendo pneumologistas, radiologistas e patologistas. A maior importância da discussão multidisciplinar ocorre nos casos cujos achados de TCAR e de histologia são discordantes. Nos casos em que a discussão multidisciplinar não é possível, é recomendável referenciar esses pacientes para centros especializados, inclusive como oportunidade para sua inclusão em estudos clínicos multicêntricos com drogas para o tratamento de FPI que estão em andamento atualmente no mundo, sendo que alguns centros brasileiros participam desses estudos.

Diante de um caso em que se descartou a presença de autoanticorpos e a história clínica não aponta para outras causas de PIU, a combinação de achados tomográficos e achados histológicos pode culminar em três categorias diagnósticas de FPI:

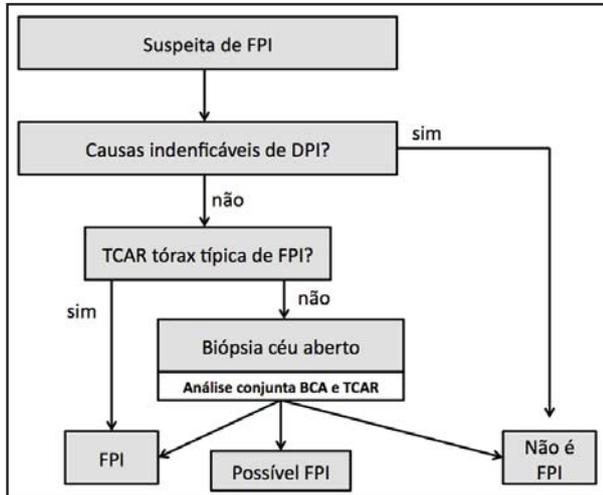
1. Biópsia pulmonar a céu aberto evidenciando PIU. O achado histológico de PIU tem grande força diagnóstica; portanto, se a biópsia pulmonar a céu aberto mostra um padrão inequívoco de PIU, **o diagnóstico é FPI**. A exceção a essa regra ocorre se houver achados radiológicos inconsistentes (Quadro 1) na TCAR. Nesse caso, o correto é se referir ao caso como **possível FPI**. Nessa situação, é fundamental a abordagem multidisciplinar para se considerar outras possibilidades diagnósticas — viés de amostragem da biópsia vs. FPI com achados tomográficos atípicos.

2. Biópsia pulmonar a céu aberto evidenciando que definitivamente não é PIU. Nesses casos, mesmo que a TCAR tenha achados sugestivos de FPI, **o diagnóstico não é FPI**.

3. TCAR de tórax mostrando achados sugestivos, como reticulado periférico e basal, mas ausência de faveolamento. A biópsia pulmonar a céu aberto evidencia fibrose não classificável (presença de fibrose difusa ou focal, com ou sem inflamação associada). Nesse caso, o melhor diagnóstico é de **possível FPI**. No entanto, o próprio consenso sobre FPI reconhece que nesse contexto tomográfico de achados sugestivos mas não típicos, caso haja a presença de dois dos três critérios histológicos para PIU, pode-se então chamar esse caso de FPI (3).

Dessa forma, observamos que o diagnóstico da FPI pode ser realizado apenas através da TCAR em alguns casos e, em outros casos, haverá a necessidade de integração do conjunto de achados tomográficos e histológicos (Figura 2)

Figura 2 - Algoritmo diagnóstico na fibrose pulmonar idiopática.^a



FPI: fibrose pulmonar idiopática; DPI: Doença pulmonar intersticial; e BCA: Biópsia a céu aberto.

^aAdaptado de American Thoracic Society (3).

PATOGÊNESE, HISTÓRIA NATURAL E PROGNÓSTICO

A teoria atual de patogênese da PIU é de que fatores ambientais (por exemplo, vírus, tabagismo e microaspiração) levam a lesão de células epiteliais alveolares, desencadeando a cascata fibrogênica em indivíduos suscetíveis (5). O dano localizado ao epitélio alveolar, em indivíduos predispostos, leva a exsudação de fibrina, quimiotaxia de fibroblastos e diferenciação em miofibroblastos, causando um progressivo remodelamento pulmonar à custa de substituição do parênquima pulmonar normal por fibrose (5).

A evolução clínica da FPI é heterogênea, parecendo haver diferentes fenótipos da doença. Os pacientes apresentam distúrbio ventilatório restritivo e DLCO reduzida em graus variados ao diagnóstico. A mediana de sobrevida é de 2,5-3,5 anos após o diagnóstico (5). Apresentam um pior prognóstico pacientes com idade acima de 70 anos, com história de tabagismo, baixo índice de massa corpórea e com presença de hipertensão pulmonar e comprometimento funcional significativo.

Do ponto de vista clínico, os pacientes podem se apresentar em três diferentes fenótipos:

1. Progressão lenta a estabilidade: a partir de grupos placebos de grandes estudos clínicos em FPI, observou-se que a perda média de CVF em um ano nesses pacientes varia de 0,13-0,21 L (6).

2. Variante acelerada: geralmente são tabagistas e progridem em maior velocidade que o grupo anterior (13).

3. Exacerbadores, cuja doença, que vinha em progressão lenta a estabilidade, apresenta surtos de piora aguda/subaguda (14).

TRATAMENTO

Baseada na antiga hipótese de alveolite (lesão inflamatória) como mecanismo fisiopatogênico da FPI, drogas anti-inflamatórias, como corticoides e imunossuppressores, foram propostas como tratamento da FPI. No entanto, não havia nenhum ensaio clínico controlado capaz de demonstrar a eficácia desses fármacos até a recente divulgação da análise interina de dados de um estudo (15). Essa análise de dados culminou na interrupção do braço do estudo de terapia tripla (azatioprina, prednisona e N-acetilcisteína) devido ao aumento significativo na mortalidade e hospitalização naquele grupo. O estudo segue com dois braços: N-acetilcisteína vs. placebo, ainda sem resultados sobre o efeito da N-acetilcisteína isolada na FPI (15). Portanto, para o momento, os resultados preliminares do estudo citado, publicados em outubro de 2011, assinalam o fim da combinação de azatioprina e prednisona na FPI e reforçam a recomendação pelo não uso de imunossuppressores em geral associados a corticoides como tratamento da FPI (3).

Drogas antifibróticas

Atualmente estão sendo testadas drogas antifibróticas, como pirfenidona e nintedanibe (BIBF 1120), Esse último sendo um inibidor múltiplo de tirosinoquinase, avaliado em um estudo de fase II que mostrou que, na dose de 150 mg duas vezes ao dia, comparado ao uso de placebo, houve um menor declínio da função pulmonar e um menor número de exacerbações (2). Os resultados animadores da fase II daquele estudo levaram a dois estudos de fase III que estão em andamento. A pirfenidona, uma molécula sintética com ação antioxidante, antifibrótica e anti-inflamatória, também vem sendo testada, e a maioria dos estudos mostra uma redução de queda de CVF com a dose de 1.200 mg/dia. No entanto, o *Food and Drug Administration* ainda não liberou a droga para uso nos EUA, aguardando os resultados finais de um grande estudo que está em curso. Na Europa, Japão, China e Índia, a pirfenidona já foi liberada para o tratamento da FPI leve a moderada.

Varfarina

Um estudo realizado no Japão, com uma série de limitações, sugeriu um efeito benéfico da varfarina na FPI. No entanto, outro estudo comparando varfarina vs. placebo na FPI foi interrompido em dezembro de 2011 devido à ineficácia da varfarina e a seus maiores riscos potenciais (16).

Miscelânea

Várias outras drogas testadas não mostraram benefícios significativos ou derivaram de estudos com importantes limitações metodológicas, de forma que

não são recomendadas atualmente no tratamento da FPI os seguintes medicamentos: sildenafil, bosentan, etanercept, IFN- γ -1b, ciclosporina A e imatinibe (3).

Exacerbações

Descartada uma etiologia infecciosa, as exacerbações da FPI devem ser tratadas com corticoides (3).

Comorbidades

Ainda não está totalmente estabelecido o real papel de determinadas comorbidades em relação à progressão da FPI, a citar: refluxo gastroesofágico, síndrome da apneia obstrutiva do sono, insuficiência cardíaca e insuficiência coronariana; no entanto, dado o potencial risco de manutenção de um estímulo agressor no parênquima pulmonar associado ao fato de que muitas dessas comorbidades também se manifestam com dispneia, tosse e limitação funcional, sugere-se abordar todas essas comorbidades durante o manejo de pacientes com FPI.

Tratamento de sintomas

Tosse

Alguns pacientes respondem bem à talidomida e corticoides (prednisona 40-60 mg/dia). A otimização de medidas antirrefluxo é também necessária.

Dispneia

Além do uso de oxigenoterapia naqueles pacientes com hipoxemia, o uso de morfina em doses baixas (máximo de 20 mg/dia) mostrou-se eficaz no alívio da dispneia em um pequeno estudo observacional. Outros fatores importantes a serem abordados capazes de influenciar a percepção de dispneia e limitação funcional são ansiedade e depressão, que devem ser abordadas sistematicamente nesses pacientes (2).

Transplante pulmonar

O transplante pulmonar é a única terapia capaz de prolongar a sobrevida na FPI avançada. Os pacientes com diagnóstico de FPI devem ser encaminhados precocemente para avaliação para transplante pulmonar (2).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A FPI é uma doença de causa desconhecida, restrita aos pulmões e, na sua grande maioria, de curso progressivo. Caracteriza-se pelo padrão histológico de PIU. Seu diagnóstico baseia-se em achados na TCAR de tórax e, em alguns casos, há a necessidade de confirmação histológica. O tratamento da FPI está em evolução, e novas drogas antifibróticas vêm sendo estudadas. O encaminhamento precoce ao transplante pulmonar é fundamental no manejo desses pacientes.

REFERÊNCIAS

- Meltzer EB, Noble PW. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. In: Fishman's Pulmonary Disease and Disorders. 4a edição. 2008, p. 1143-60.
- Comissão de Doenças Intersticiais, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. J Bras Pneumol. 2012;38(Suppl 2):S1-S133.
- American Thoracic Society; An Official ATS / ERS / JRS / ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183:788-824.
- Katzenstein AL, Mukhopadhyay S, Myers JL. Diagnosis of usual interstitial pneumonia and distinction from other fibrosing interstitial lung diseases. Human Pathol 2008; 39:1275-94.
- King Jr TE, Pardo A, Selman M. Lancet 2011; 378:1949-61
- Ley B, Collard HR, King TE Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2011; 183 (4): 431-40.
- Visscher DW, Myers JL. Histologic Spectrum of Idiopathic Interstitial Pneumonias. Proc Am Thorac Soc, 2006. (3): 322-29
- Schmidt SL, Sundaram B, Flaherty KR. Diagnosing fibrotic lung disease: when is high-resolution computed tomography sufficient to make a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis? Respirology. 2009;14(7):934-9.
- Souza CA, Müller NL, Flint J, Wright JL, Churg A. Idiopathic pulmonary fibrosis: spectrum of high-resolution CT findings. AJR Am J Roentgenol. 2005;185(6):1531-9.
- Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV, Ichikado K, Suga M, Taniguchi H, et al. Computed tomography findings in pathological usual interstitial pneumonia: relationship to survival. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 367-368
- Raghu G, Margeto YN, Lockhart D, Schmidt RA, Wood DE, Godwin JD. The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease: A prospective study. Chest 1999;116:1168-1174.
- Ohshimo S, Bonella F, Cui A, Beume M, Kohno N, Guzman J, et al. Significance of bronchoalveolar lavage for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2009;179(11):1043-7.
- Selman M, Carrillo G, Estrada A, et al. Accelerated variant of idiopathic pulmonary fibrosis: clinical behavior and gene expression pattern. PloS One 2007; 2: e482.
- Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176: 636-43.
- Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. NEJM 2012; 366:1968-77.
- IPFnet [homepage on the Internet]. Durham: Duke University. [cited 2012 Nov 12]. Clinical Trials. Available from: <https://www.ipfnet.org/clinical-trials>