

**Artigo original**

# Tratamento das Doenças Pulmonares Fibrosantes

## Treatment of Fibrotic Lung Diseases

Luiz P. P. Loivos<sup>1,2</sup>

### RESUMO

As doenças fibrosantes pulmonares representam um importante desafio considerando seu curso progressivo para insuficiência respiratória e o grave comprometimento da qualidade de vida dos pacientes acometidos. A fibrose pulmonar idiopática (FPI), doença fibrosante mais prevalente, apesar de inúmeras pesquisas na busca de alvos moleculares e novas drogas, permanece sem um tratamento eficaz e seguro.

A análise da patogênica da FPI e a avaliação da severidade da doença estão relacionadas às propostas de tratamento medicamentoso. Abordamos o uso das terapias anti-inflamatórias, drogas antifibróticas e antioxidantes, com ênfase no papel atual dos corticosteroides e imunossuppressores, na análise do risco do uso das drogas, além de uma revisão de medicamentos de uso recente.

Os tratamentos não medicamentosos, outro aspecto importante na condução dos pacientes portadores de fibrose pulmonar, são revistos em seu papel no alívio dos sintomas e na prevenção de complicações, além da elaboração de um paralelo entre a FPI e outras doenças fibrosantes pulmonares. Concluímos que, apesar de não haver uma droga específica plenamente eficaz para o tratamento da FPI, muito pode ser feito para o alívio do paciente, e que o plano terapêutico deve incluir a análise da gravidade da doença e os desejos e necessidades individuais dos pacientes.

**Descritores:** Fibrose pulmonar/efeitos de drogas; Fibrose pulmonar/quimioterapia; Fibrose pulmonar/terapia.

### ABSTRACT

Given their progressive evolution to respiratory failure and the degree to which they impair the quality of life of the affected patients, fibrotic lung diseases represent a major challenge. The most prevalent chronic fibrotic lung disease is idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). Despite research into molecular targets and new drugs, there is as yet no safe, efficient treatment for IPF.

The analysis of the pathogenesis of IPF and the evaluation of the severity of the disease are aimed at improving the medical treatment of the disease. We review the use of the anti-inflammatory, anti-oxidant, and antifibrotic therapies, with an emphasis on corticosteroids and immunosuppressants, as well as analyzing the risks associated with the use of these drugs and of those that have been currently used.

We review the nonpharmacological treatment of pulmonary fibrosis, with a special focus on its role in providing symptom relief and preventing complications. We also draw parallels between IPF and other fibrotic lung diseases. We conclude that, although there is as yet no drug that is clearly efficacious in the treatment of the IPF, much can be done in order to provide relief to patients. Treatment plans should include analysis of the severity of the illness, as well as taking into consideration the needs and wishes of patients.

**Keywords:** Pulmonary fibrosis/drug effects; Pulmonary fibrosis/drug therapy; Pulmonary fibrosis/therapy.

1. Instituto de Doenças do Tórax, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

2. Hospital Quinta D'Or, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

**Endereço para correspondência:** Luiz Paulo Pinheiro Loivos. Rua Haddock Lobo, 300, Bl 3, apt 805, Tijuca, CEP:20260-142, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.  
Tel: 55 21 2196-0299 (comercial) e 55 21 9965-7946 (celular). E-mail: lploivos@unisys.com.br.

## INTRODUÇÃO

Fibrose é o resultado final do aumento da proliferação dos fibroblastos e do acúmulo das proteínas na matriz extracelular. Nas doenças pulmonares intersticiais, as alterações histopatológicas pulmonares são diversas, com alternância entre padrões de inflamação e fibrose. Esse padrão reacional depende de múltiplos fatores, como idade, susceptibilidade genética, fatores ambientais e natureza do agente agressor (1).

A doença pulmonar fibrótica mais prevalente é a fibrose pulmonar idiopática (FPI). É uma condição progressiva, crônica, de etiologia desconhecida, que ocorre em adultos e é limitada aos pulmões (2). Tem prognóstico reservado, com sobrevida média de 3-5 anos (3) e está associada ao padrão histológico de pneumonia intersticial usual. Estudos têm sido realizados com foco na história natural e na patogênese da doença, com o propósito de identificar alvos terapêuticos. Até o momento, um tratamento medicamentoso efetivo contra a doença não existe.

## TRATAMENTO DA FPI

A doença evolui com progressão de limitação respiratória leve a moderada e severa. A gravidade é avaliada pelos sintomas, TC de tórax e provas de função pulmonar. A determinação do estágio da doença contribui para a escolha do momento e do tipo de tratamento apropriado. O plano terapêutico deve incluir a severidade da doença e as questões e desejos dos pacientes. A resposta ao tratamento é avaliada em intervalos de 3-6 meses. Os parâmetros avaliados são os sintomas (dispneia e tolerância ao exercício), CVF, CPT, DLCO e oximetria em repouso e após o exercício avaliada pelo teste de caminhada de seis minutos (4).

### Tratamento Farmacológico

#### Terapia anti-inflamatória

No passado, o tratamento visava reduzir a inflamação e retardar a progressão para fibrose. Baseados na hipótese de "alveolite", fármacos anti-inflamatórios foram utilizados como primeira linha de tratamento na FPI. Evidências recentes sugerem que a inflamação não é necessária e nem suficiente para a progressão da fibrose. A lesão subjacente na FPI deve ser de natureza mais fibrótica do que inflamatória, explicando porque poucos pacientes respondem às terapias anti-inflamatórias e o prognóstico permanece ruim (5).

#### Corticosteroides

Não há estudos controlados e randomizados avaliando os corticosteroides como monoterapia na FPI. Análises retrospectivas não evidenciaram benefícios na sobrevida dos pacientes, tendo sido observado um aumento da morbidade associada ao tratamento. Tais achados levaram a forte recomendação contra seu uso, visando prevenir a morbidade associada à utilização dos corticosteroides por longo prazo (6). Em conclu-

são, pacientes com FPI não devem ser tratados com corticosteroides isoladamente.

#### Imunossupressores

Vários fármacos citotóxicos e imunossupressores foram usados, incluindo azatioprina e ciclofosfamida. Um estudo multicêntrico comparou o uso de uma terapia combinada — prednisona, azatioprina e N-acetilcisteína (NAC) — com o da monoterapia com NAC e o uso de placebo (7). A terapia combinada foi relacionada a uma maior taxa de mortalidade, maior frequência de hospitalizações e de efeitos adversos mais sérios do que o braço do placebo, além de nenhuma diferença nos resultados de função pulmonar. Em função dos achados, o braço do tratamento combinado foi interrompido, apontando os riscos do tratamento com imunossupressores na FPI.

#### Terapia antioxidante

O desequilíbrio entre substâncias oxidantes e antioxidantes e o estresse oxidativo têm um papel central no dano às células epiteliais alveolares e na fibrogênese. Quantidades exageradas de oxidantes são encontradas na FPI. O principal antioxidante pulmonar, a glutatona, que inibe a proliferação e a diferenciação dos fibroblastos e linfócitos, está reduzida ou ausente no surfactante, assim como nas células coletadas no lavado broncoalveolar dos pacientes com FPI (8). A NAC é um tripeptídeo com potente ação antioxidante e é um precursor da glutatona. A adição da NAC a baixas doses de prednisolona e azatioprina causou a reposição dos níveis da glutatona nos pulmões e foi associada à redução da velocidade de progressão da doença (9). Houve um efeito significativo sobre a CVF e a DLCO quando comparado ao do uso de placebo em um período de 12 meses. O trabalho apontou para uma redução de 70% na progressão da doença após a inclusão da terapia antioxidante ao tratamento. O uso concomitante de prednisona e azatioprina provocou a discussão se o efeito do tratamento seria visto pela combinação de NAC com essas drogas ou se a NAC isoladamente seria a responsável por esse efeito.

#### Terapia antifibrótica

Agentes antifibróticos estão no centro das pesquisas para o tratamento da FPI, visto que os achados patológicos predominantes na doença são os focos de aglomeração de fibroblastos, depósitos de colágeno e mínima infiltração celular inflamatória (10).

#### Pirfenidona

A pirfenidona é uma molécula sintética de baixo peso com ações antioxidante, antifibrótica e anti-inflamatória que inibe a progressão de fibrose em modelos animais. In vitro, a pirfenidona inibe TGF- $\beta$  e sua consequente síntese de colágeno, reduz a matriz extracelular e bloqueia a proliferação de fibroblastos. Um es-

tudo duplo-cego, randomizado e placebo-controlado foi desenhado para avaliar a segurança e a eficácia da pirfenidona em duas dosagens (1.800 e 1.200 mg/dia) administradas por 52 semanas em 250 pacientes. A variação média na CV foi de  $-0,09$  L no grupo com o uso de pirfenidona 1.800 mg/dia e de  $-0,16$  L no grupo placebo ( $p = 0,042$ ). No grupo com o uso de pirfenidona 1.200 mg/dia, o declínio na CV foi menor do que no grupo placebo ( $-0,08$  L vs.  $-0,16$  L;  $p = 0,039$ ) (11). Os resultados até o momento são animadores para a pirfenidona, e a droga já foi liberada para uso em vários países para o tratamento da FPI leve e moderada.

#### *Inibidores da tirosinoquinase*

Alguns mecanismos da fibrogênese atuam através dos receptores da tirosinoquinase, sendo a inibição desses receptores o alvo de alguns tratamentos para a FPI. O uso do nintedanibe (BIBF 1120) na dose de 150 mg duas vezes ao dia resultou em um menor declínio da função pulmonar, menor número de exacerbações e qualidade de vida preservada, quando comparado ao uso de placebo (12), e estão sendo realizados novos testes de fase III. Outro inibidor da tirosinoquinase, o imatinibe, não apresentou efeitos na sobrevida ou na função pulmonar quando comparado com o uso de placebo (13).

#### **Antagonistas dos receptores da endotelina**

A endotelina é secretada pelas células endoteliais e estimula a proliferação e a migração de fibroblastos, assim como a produção de matriz extracelular e a vasoconstrição. A bosentana, um antagonista dos receptores da endotelina utilizado para o tratamento da hipertensão pulmonar (HP), demonstrou eficácia na redução do depósito de colágeno nos pulmões. Um estudo avaliou a eficácia, a segurança e a tolerabilidade da bosentana em pacientes com FPI, apontando para uma tendência para a redução na progressão da doença e no óbito. Esses números não atingiram relevância estatística em um estudo subsequente (14). A ambrisentana, antagonista seletivo para o receptor A da endotelina, não mostrou benefícios no tratamento da FPI quando comparada ao uso de placebo em um estudo duplo-cego, controlado, randomizado e multicêntrico.

#### **Inibidores da fosfodiesterase**

O desenvolvimento de HP representa um fator de mau prognóstico para os pacientes com FPI, sendo o tratamento dessa complicação alvo de várias pesquisas. Um estudo observacional de pacientes com FPI e HP com o uso de sildenafil resultou em melhora dos resultados no teste de caminhada, porém sem atingir relevância clínica. Outro estudo com 29 pacientes não evidenciou melhora dos resultados do teste de caminhada quando o uso de sildenafil foi comparado ao de placebo (15).

#### **Anticoagulantes**

Um estudo comparou o uso de varfarina ao de placebo em 145 pacientes com FPI, sem outras indicações para anticoagulação. O estudo foi interrompido após 28 semanas devido ao aumento da mortalidade observada no grupo em uso do cumarínico. Dessa forma, os anticoagulantes não devem ser utilizados nos pacientes com FPI sem outras indicações para anticoagulação (18).

#### **Outras drogas**

O IFN- $\gamma$  foi o primeiro composto testado na FPI em estudos randomizados e placebo-controlados com o objetivo de suprimir a produção de fatores pró-fibróticos na FPI, sem evidenciar vantagens na sobrevida associada ao tratamento com a droga (16).

O etanercept, um antagonista do TNF- $\alpha$ , foi testado em um estudo randomizado placebo-controlado (17). Após 48 semanas, não houve diferenças na função pulmonar e na distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos entre os dois grupos.

A colchicina atua na redução do processo de fibrose em modelos animais. No entanto, estudos clínicos falharam em identificar diferenças significativas na taxa de declínio da função pulmonar em pacientes usando colchicina (19).

#### **Tratamento de suporte**

##### **Tratamento dos sintomas: tosse, dispneia e ansiedade/depressão**

Na FPI, a tosse se associa a estágios mais avançados da doença, expressa por menor CVF e menor SpO<sub>2</sub>. Antitussígenos habituais são ineficazes. Em um estudo, 10 de 11 pacientes com tosse crônica causada por FPI notaram resolução marcada ou completa da tosse com o uso da talidomida, um derivado do ácido glutâmico (20).

A dispneia compromete a qualidade de vida na FPI. Em um estudo observacional, 11 pacientes com FPI e dispneia em repouso foram tratados com morfina por via oral em doses baixas, com alívio da dispneia e sem a ocorrência de depressão respiratória (21). A dose de opioide deve ser titulada de acordo com o grau de dispneia, em média, se utilizando morfina por via oral na dose de 20 mg/dia. A constipação é o efeito adverso mais comum do tratamento com o opioide, e o uso de laxativos profiláticos é recomendado.

A depressão foi observada em 25% dos pacientes com FPI (22) e se correlaciona com dispneia, qualidade do sono e CVF. Inibidores de recaptção da serotonina devem ser prescritos para o tratamento da depressão. O tratamento dos fatores psicossociais e o uso de ansiolíticos são importantes.

##### **Tratamento do refluxo gastroesofágico**

Até 90% dos pacientes com FPI apresentam refluxo gastroesofágico (RGE), que pode estar relacionado à aspiração, causa conhecida de pneumonite, poden-

do contribuir para o desenvolvimento de inflamação e fibrose. Há descrições de casos de estabilização e de melhora clínica e funcional em pacientes com FPI após o tratamento medicamentoso e/ou cirúrgico do RGE. Um estudo retrospectivo com 204 pacientes com FPI evidenciou que o uso de medicação anti-RGE está associado à redução dos escores de fibrose na TC de tórax e representou um fator independente de maior sobrevida (23).

### Reabilitação pulmonar

Os pacientes com FPI que apresentaram benefícios maiores e mais sustentados de um programa de reabilitação foram aqueles com CVF mais preservada e sem dessaturação significativa no esforço. Em uma série de 113 pacientes, a participação em um programa de reabilitação pulmonar resultou em uma redução significativa da dispneia e uma melhora da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (24).

### Oxigenoterapia

A oxigenoterapia está indicada em indivíduos com hipoxemia em repouso. Ela deve ser prescrita para permitir a atividade normal do paciente e tentar prevenir ou adiar a instalação da HP em pacientes hipoxêmicos (25).

### Transplante pulmonar

Pacientes com fibrose pulmonar apresentam a maior taxa de óbito entre os pacientes na lista de espera para o transplante pulmonar. Por essa razão, esses pacientes devem ser encaminhados precocemente para a

avaliação em um centro de transplante pulmonar. Um estudo com 46 pacientes com FPI revelou uma redução do risco de morte em 5 anos nos pacientes transplantados (26). Devem ser encaminhados para o centro de transplante os pacientes com doença avançada ou em progressão, atendendo a critérios específicos.

### TRATAMENTO DE OUTRAS DOENÇAS FIBROSANTES

Apesar de os estudos de terapêutica que visam a novos moleculares potenciais predominarem nos pacientes com FPI, é provável que os mecanismos presentes naquela doença possam contribuir para a fibrogênese de outras pneumopatias intersticiais. Dessa forma, nas doenças em que a inflamação precede e/ou provoca a instalação da fibrose (a "hipótese da alveolite"), o uso de anti-inflamatórios pode ser a base do tratamento. Corticosteroides, associados ou não a imunossupressores, podem ser eficazes, ainda que o tratamento deva ter uma abordagem individualizada, visto que uma visão uniforme pode não atender às necessidades de todos os pacientes. Quando o estágio da doença está associado à maior resposta inflamatória, o tratamento inicial com doses elevadas pode estar indicado, seguido de doses reduzidas durante a terapia de manutenção. Deve-se visar o equilíbrio entre o máximo de benefício (induzindo resposta clínica ou retardando a progressão da doença) e o mínimo de risco (evitando efeitos adversos ou complicações medicamentosas). Esses princípios gerais devem ser aplicados a todas as formas de fibrose pulmonar, devendo as peculiaridades de cada doença ser respeitadas (27).

### REFERÊNCIAS

1. Thannickal, V.J., Toews, G.B., White, E.S., Lynch 3rd, J.P. and Martinez, F.J. (2004) Mechanisms of pulmonary fibrosis. *Annu Rev Med* 55: 395\_417.
2. Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia *J Bras Pneumol*. v.38, Suplemento 2, p.S1-S133 Junho 2012
3. Nicholson, A.G., Colby, T.V., du Bois, R.M., Hansell, D.M. and Wells, A.U. (2000) The prognostic significance of the histological pattern of interstitial pneumonia in patients presenting with the clinical entity of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 2213\_2217.
4. King TE Jr, Tooze JA, Schwarz MI, et al. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1171.
5. Strieter, R.M. (2005) Pathogenesis and natural history of usual interstitial pneumonia: The whole story or the last chapter of a long novel. *Chest* 128: 5268\_5328.
6. Flaherty KR, Toews GB, Lynch JP III, Kazerooni EA, Gross BH, Strawderman RL, Hariharan K, Flint A, Martinez FJ. Steroids in idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective assessment of adverse reactions, response to therapy, and survival. *Am J Med* 2001;110: 278-282.
7. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, Anstrom KJ, et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366:1968.
8. Cantin, A.M., Hubbard, R.C. and Crystal, R.G. (1989) Glutathione deficiency in the epithelial lining fluid of the lower respiratory tract in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 139: 370\_372.
9. Demedts, M., Behr, J., Buhl, R., Costabel, U., Dekhuijzen, R., Jansen, H.M. et al. (2005) High dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 353: 2229\_2242.
10. Scotton CJ, Chambers RC. Molecular targets in pulmonary fibrosis: the myofibroblast in focus. *Chest* 2007; 132:1311.
11. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y et al. Pirfenidone in Idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010; 35: 821
12. Richeldi L, Costabel U, Selman M, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011; 365:1079.
13. Daniels CE, Lasky JA, Limper AH, et al. Imatinib treatment for idiopathic pulmonary fibrosis: Randomized placebo-controlled trial results. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181:604.
14. King, T.E., Behr, J., Brown, K.K., du Bois, R.M., Lancaster, L., de Andrade, J.A. et al. (2008) BUILD-1: A randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 177:

- 75\_81.
15. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Zisman DA, Schwarz M, et al. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2010; 363:620.
  16. Raghu G, Brown KK, Bradford WZ, Starko K, Noble PW, Schwartz DA, et al. A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2004;350(2):125-33.
  17. Raghu G, Brown KK, Costabel U, Cottin V, du Bois RM, Lasky JA, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with etanercept: an exploratory, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(9):948-55.
  18. Noth I, Anstrom KJ, Calvert SB, et al. A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186:88.
  19. Fiorucci E, Lucantoni G, Paone G, Zotti M, Li BE, Serpilli M, Regimenti P, Cammarella I, Puglisi G, Schmid G. Colchicine, cyclophosphamide and prednisone in the treatment of mild-moderate idiopathic pulmonary fibrosis: comparison of three currently available therapeutic regimens. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2008;12:105–111.
  20. Horton MR, Danoff SK, Lechtzin N. Thalidomide inhibits the intractable cough of idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2008;63(8):749.
  21. Allen S, Raut S, Woollard J, Vassallo M. Low dose diamorphine reduces breathlessness without causing a fall in oxygen saturation in elderly patients with end-stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Palliat Med*. 2005;19(2):128-30.
  22. Ryerson CJ, Arean PA, Berkeley J, Carrieri-Kohlman VL, Pantilat SZ, Landefeld CS, et al. Depression is a common and chronic comorbidity in patients with interstitial lung disease. *Respirology*. 2012;17(3):525-32.
  23. Lee JS, Ryu JH, Elicker BM, et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184:1390.
  24. Ferreira A, Garvey C, Connors GL, et al. Pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease: benefits and predictors of response. *Chest* 2009; 135:442.
  25. 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.
  26. Thabut G, Mal H, Castier Y, Groussard O, Brugiere O, Marrash-Chahla R, Leseche G, Fournier M. Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:469–475.
  27. Gogali A, Wells A. New pharmacological strategies for the treatment of pulmonary fibrosis. *Ther Adv Respir Dis* 2010 4: 353.