



PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA DA SOCIEDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

Diretoria – 2017 / 2019

Presidente: **Rogério Rufino**

Vice-Presidente: **Fernanda Mello**

Vice-Presidente da Capital e Baixada Fluminense: **Leandro Vianna**

Vice-Presidente de Niterói e Região dos Lagos: **André Santiago Brum Marques**

Vice-Presidente da Região Serrana: **Helio Sanchez**

Vice-Presidente da Região Norte: **Luiz Guilherme Ferreira da Silva Costa**

Vice-Presidente da Região Sul: **Julio Cezar Dias Ferezini da Silveira**

Secretário Geral: **Alexandre Ciminelli**

Secretário Adjunto: **João Pedro Steinhauser Motta**

Secretário de Assuntos Científicos: **Thiago Mafort**

Secretária de Divulgação: **Analúcia Abreu Maranhão**

Tesoureiro: **Marcos César Santos de Castro**

Presidente do Conselho Deliberativo: **Gilmar Alves Zonzin**

Conselho Fiscal: **Arnaldo Jose Noronha Filho, Walter Costa, Antonio Chibante**



PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA DA SOCIEDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

Coordenadora da Comissão de Doenças Intersticiais Pulmonares e Responsável pelo Protocolo
Cláudia Henrique da Costa

Membros da Comissão de Doenças Intersticiais Pulmonares

Eduardo Pamplona Bethlem
Elizabeth Jauhar Cardoso Bessa
Joeber Bernardo Soares de Souza
Leonardo Palermo Bruno
Maria de Fatima do Amparo Teixeira
Rogério Rufino

INTRODUÇÃO

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma doença intersticial pulmonar progressiva que se caracteriza pelo caráter fibrosante e por ser restrita aos pulmões¹. Ela é predominantemente diagnosticada em pacientes acima de 50 anos¹. A sobrevida é bastante reservada, sendo que metade dos pacientes evoluem para o óbito em 3 anos após o diagnóstico^{1,2}. Dessa forma, consideramos de imperiosa necessidade a elaboração de um protocolo que facilite no diagnóstico precoce e estabeleça um tratamento padronizado para os pacientes.

Atualmente existem dois medicamentos aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) utilizados para o tratamento dos pacientes com FPI: nintedanibe e pirfenidona. O primeiro foi aprovado para uso no Brasil em 26 de outubro de 2016, através da Resolução RE nº 2.954 e a pirfenidona, em 13 de junho de 2016, pela Resolução RE nº 1.548. Estes dois medicamentos também estão aprovados para uso em muitos outros países incluindo os Estados Unidos, Japão e países da Europa. Este protocolo, realizado pela Sociedade de Pneumologia do Estado do Rio de Janeiro (SOPTERJ), visa a elucidação de questões referentes ao diagnóstico e tratamento dos pacientes com FPI e a solicitação de fornecimento de uma das duas medicações aprovadas para uso através do Sistema Único de Saúde.

Código Internacional de Doenças (CID -10)

CID	Doença
J84.1	Outras doenças pulmonares intersticiais com fibrose

REVISÃO DA LITERATURA

A FPI é uma doença crônica fibrosante e progressiva de causa desconhecida. A hipótese atual é de que características genéticas do indivíduo e mecanismos relacionados ao envelhecimento possam estar relacionadas com o desenvolvimento da doença quando ocorre exposição ambiental que favoreça o adoecimento^{1,3}. Embora tenha-se verificado que algumas alterações genéticas estejam presentes em pacientes com FPI, elas não são encontradas na totalidade dos casos. Entre as mutações mais encontradas estão as que regulam a produção de proteínas do surfactante, a formação e alongamento de telômeros e o polimorfismo do gene que codifica a mucina 5B^{3,4}.

Fatores ambientais, tais como exposição ao tabagismo e exposição a poeiras, estão presentes em 2/3 dos casos¹. No entanto, não se sabe como ocorre a interação entre os fatores ambientais e a predisposição genética. Acredita-se que a

lesão proporcionada pela exposição sofra um reparo mesenquimal anormal que levaria à hiperplasia de células epiteliais alveolares do tipo II e desencadearia liberação de colágeno e fibrose³. Os atuais medicamentos para o tratamento desta doença se baseiam exatamente em inibir os fatores pró fibróticos e reduzir a progressão do depósito de fibrose. Embora não existam dados de prevalência da FPI no Brasil, quando a doença é letal e a sobrevida curta, como ocorre na FPI, a mortalidade pode ser utilizada como substituta da incidência da doença⁵. Baseado nos dados do SUS, verificou-se que desde 1996 tanto a incidência como a mortalidade da FPI vêm aumentando progressivamente⁵. A incidência em 1996 era de 2,6/10⁶, chegando a 4,84/10⁶ em 2010. Da mesma forma, a mortalidade aumentou de 6.50/10⁶ em 1996 para 12.11/10⁶, em 2010. Durante os 14 anos de estudo, a idade ajustada da mortalidade pela FPI aumentou: OR 3,57 (IC 3,49 – 3,65)⁵. Também foi verificado que a mortalidade associada à FPI se relaciona com o aumento da idade⁵. Uma revisão sistemática publicada em 2015 estimou a incidência de 3-9 casos por 100 mil, o que resultaria em 6-18 mil casos no Brasil⁶. Usando esses dados podemos estimar cerca de 840 casos no Estado do Rio de Janeiro.

O curso clínico da FPI é muito variável e imprevisível¹. Embora a maioria apresente progressão lenta e gradual, cerca de 10% podem cursar com agudização do quadro¹. Outros evoluem de forma mais rápida. Além disso, pacientes que estão evoluindo de forma lenta podem, a qualquer momento, apresentar um rápido declínio. Essa grande variabilidade faz com que não seja possível determinar o curso da doença de forma individual, nem prever qual paciente terá maior risco de apresentar exacerbação. No entanto, sabemos que os pacientes mais sintomáticos ou com muita lesão na tomografia computadorizada no momento do diagnóstico apresentam pior prognóstico. Da mesma forma, os pacientes com hipertensão pulmonar associada também cursam com prognóstico reservado⁷.

Os dois medicamentos aprovados pela ANVISA são nintedanibe e pirfenidona.

Nintedanibe:

É um inibidor de receptor da tirosinoquinase⁸. O nintedanibe é disponibilizado em cápsulas, com apresentações de 150mg e 100mg. Recomenda-se iniciar com 1 cápsula de 150mg, 2 vezes ao dia, por via oral, durante as refeições. O paciente deve ser acompanhado com dosagem de transaminase e bilirrubina antes do tratamento e a cada mês durante os seis primeiros meses⁸. Depois, esse acompanhamento pode ser a cada 3 meses. Nos casos de aumento das transaminases >3 vezes o limite superior da normalidade (LSN), recomenda-se a redução da dose ou suspensão da medicação. Dentre os sintomas adversos causados pela

medicação, a diarreia é o mais frequente, podendo ocorrer em mais da metade dos casos⁸. Na maioria dos casos, esse evento é de leve a moderada intensidade e pode ser facilmente manejado pelo médico assistente através de dieta constipante, hidratação e medicação antidiarreica (ex. loperamida). Náuseas e vômitos também podem ser tratados. Nos casos de eventos gastrintestinais persistentes ou mais intensos pode ser necessária a redução da dose para 100 mg, duas vezes ao dia⁸.

Pirfenidona:

Embora o mecanismo de ação não esteja totalmente compreendido, a pirfenidona diminui a proliferação de fibroblastos, reduz as reações decorrentes da ativação do TGF-β, causando redução da progressão da fibrose⁹.

O medicamento é comercializado na forma de cápsulas de 267mg, que devem ser ingeridas por via oral, 3 vezes ao dia, durante as refeições, conforme o seguinte esquema:

Dias 1 a 7: 1 cápsula, 3x/dia

Dias 8 a 14: 2 cápsulas, 3x/dia

Dias 15 em diante: 3 cápsulas, 3x/dia

Caso haja interrupção do tratamento por mais de 14 dias consecutivos, o medicamento deve ser reintroduzido conforme este esquema novamente⁹.

Os principais efeitos colaterais da pirfenidona são os gastrintestinais, como náuseas e vômitos, devendo ser tratados sintomaticamente. A dose de pirfenidona pode ser reduzida para controle dos sintomas. Assim, se o paciente estiver na segunda semana de tratamento, usando 2 cápsulas, 3 vezes por dia, pode reduzir para 1 cápsula em uma ou em todas as tomadas até a melhora dos sintomas⁹. Posteriormente, deve-se tentar chegar à dosagem recomendada de 9 cápsulas/dia. Os pacientes podem apresentar erupção cutânea ou reação de fotossensibilidade após exposição ao sol e devem ser orientados a usar protetor solar diariamente. A dosagem de transaminases hepáticas deve ser realizada antes do início do tratamento e uma vez por mês durante os 6 primeiros meses. Posteriormente, o controle deve ser feito a cada 3 meses. Nos casos de aumento das transaminases >3 vezes o LSN, recomenda-se a redução da dose de pirfenidona ou suspensão da medicação⁹.

PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO

A FPI é classificada através do CID-10 como J84.1 – outras doenças pulmonares intersticiais fibrosantes com fibrose.

O diagnóstico é baseado na história clínica (dispneia progressiva e tosse com início nos últimos 4 anos). Em alguns casos os sintomas podem datar de mais tempo e, raramente,

os pacientes são diagnosticados na fase assintomática (muito no início). “O diagnóstico de FPI só pode ser feito após” a exclusão de outras doenças pulmonares fibrosantes, especialmente colagenoses, doenças relacionadas ao trabalho (pneumoconioses) e pneumonia de hipersensibilidade¹.

A medida da função pulmonar é importante para acompanhamento do paciente. Os pacientes apresentam síndrome restritiva (diminuição dos volumes pulmonares) podendo apresentar aumento dos fluxos e redução da capacidade de difusão do monóxido de carbono¹.

A tomografia computadorizada de tórax de alta resolução é o exame mais importante para o diagnóstico. Pacientes com doença intersticial e padrão de pneumonia intersticial usual típico ou provável devem receber o diagnóstico de FPI caso outras doenças pulmonares fibrosantes sejam excluídas¹⁰. Casos demonstrando outros padrões devem ser avaliados por equipe multidisciplinar para fins diagnósticos.

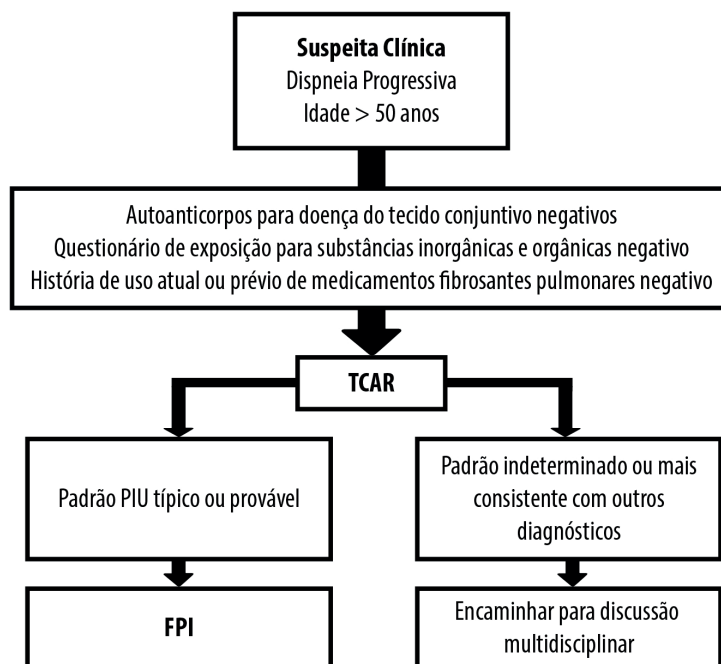
Ver fluxograma de diagnóstico a seguir.

O painel mínimo de auto-anticorpos a ser solicitado deve constar de FAN, fator reumatoide, anti-Ro, anti-La e anti-Scl70. Caso haja disponibilidade, recomenda-se a inclusão de anti-CCP, ANCA, anti-Jo1, anti-RNP. A positividade de qualquer um deles obriga a uma avaliação mais cuidadosa quanto ao diagnóstico de colagenose, recomendando-se exame clínico minucioso, de preferência com a participação de um reumatologista ou médico com experiência em doenças auto-imunes, além da solicitação de mais exames complementares. A solicitação de sorologia para fungos (histoplasmo e paracoccidiodomicose) também pode ser de ajuda. Com relação à exposição, consideram-se mais relevantes os contatos com sílica, asbesto, mofo, aves e poeiras orgânicas em geral. Medicamentos de uso crônico, mesmo os suspensos no último ano devem ser listados e verificada a sua toxicidade pulmonar.

O laudo da tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) deve ser dado, preferencialmente, por radiologista com experiência em doença intersticial pulmonar. Pneumologistas com experiência na área podem verificar se o padrão é consistente com “padrão de pneumonia intersticial usual (PIU)”. Casos que não fechem o diagnóstico devem ser encaminhados para discussão multidisciplinar, que deve contar, obrigatoriamente, da participação de um pneumologista e um radiologista experientes no tema. De acordo com o caso, outros especialistas como o cirurgião torácico, o patologista ou o reumatologista podem ser chamados para opinar.

Pacientes com FPI frequentemente apresentam comorbidades como enfisema, apneia obstrutiva do sono, hipertensão pulmonar, neoplasia do pulmão e depressão, entre outras, que devem ser adequadamente diagnosticadas e, caso indicado, tratadas.

Figura 1: Fluxograma de diagnóstico



Fonte: Referência 10

Legenda: TCAR – tomografia computadorizada de alta resolução; Padrão PIU – pneumonia intersticial usual; FPI – Fibrose Pulmonar Idiopática

Obs1.: O inquérito epidemiológico para exposição a medicamentos fibrosantes pulmonares e para antígenos orgânicos e inorgânicos relacionados à fibrose pulmonar deve ser realizado com atenção e mais de uma única vez.

Obs2.: Em casos selecionados, a broncoscopia com lavado broncoalveolar pode ser útil para confirmação de diagnósticos diferenciais como a pneumonia de hipersensibilidade e pneumonias eosinofílicas.

PROTOCOLO DE TRATAMENTO

Os pacientes devem ser vacinados para pneumococo e para hepatite A e B quando indicado, além da vacina anti-gripal anual.

Iniciar tratamento com um dos dois medicamentos disponíveis: nintedanibe ou pirfenidona. Atualmente não há evidências para sustentar a associação dos dois medicamentos. Caso o paciente tenha apresentado efeito colateral com um dos medicamentos e tenha indicação de tratamento, poderá, a critério médico, ser feita a troca para o outro anti-fibrótico.

A escolha de qual medicamento recomendar dependerá da experiência do médico prescritor e da disponibilidade dos medicamentos na Secretaria de Saúde.

Não devem receber medicamento farmacológico os pacientes que apresentam:

- Doença hepática grave, caracterizada por aumento das transaminases acima de 3x o limite superior da normalidade ou fosfatase alcalina acima 2,5X limite superior da normalidade^{8,9}.

- Insuficiência renal grave, com clearance de creatinina abaixo de 30mL/min^{8,9};

- Gravidez ou lactação^{8,9}.

Não devem receber nintedanibe os pacientes com doença cardíaca instável ou em progressão (angina, infarto recente, arritmias graves ou insuficiência cardíaca congestiva)⁸.

Não devem receber pirfenidona pacientes com síndrome do QT longo (QT corrigido > 500 ms)⁹.

Os pacientes devem ser acompanhados com espirometria semestral e tomografia computadorizada de tórax anual, sempre que possível.

A função hepática deve ser acompanhada mensalmente até o sexto mês e a cada 3 meses posteriormente. Recomenda-se também a avaliação da capacidade de difusão ao monóxido de carbono e do teste da caminhada de 6 minutos.

Considerar oxigenioterapia domiciliar contínua nos casos com indicação: dessaturação de oxigênio em repouso, ao caminhar e durante o sono.

O transplante de pulmão poderá ser avaliado como uma opção terapêutica para os casos de diagnóstico de FPI, dependendo dos critérios de inclusão dos centros transplantadores.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baddini-Martinez J, Baildi BG, Costa CH, Jezler S, Lima MS, Rufino R. Update on diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *J Bras Pneumol* 2015;41(5):454-66.
2. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, 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.
3. Spagnolo P, Rossi G, Cavazza A. Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis and its clinical implications. *Expert Rev Clin Immunol* 2014;10(8):1005-17.
4. Selman M, King TE, Pardo A, Society AT, Society ER, Physicians ACoC. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med* 2001;134(2):136-51.
5. Rufino RL, Costa CHD, Accar J, Torres GR, Silva VL, Barros NP, Graça NP. Incidence and mortality of interstitial pulmonary fibrosis in Brazil. *Am J Respir Crit Care Med* 187;2013:A1458.
6. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur Respir J* 2015;46(3):795-806.
7. du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184(4):459-66.
8. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J med* 2011;365(12):1079-87.
9. King TE, 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.
10. 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* 2017. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30433-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30433-2).

CENTROS DE REFERÊNCIA DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Universidade do Estado do Rio de Janeiro – Policlínica Piquet Carneiro

Responsável: Prof. Rogério Rufino

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro

Responsável: Dra. Maria de Fátima do Amparo Teixeira

Universidade Federal Fluminense, Hospital Universitário Antônio Pedro

Responsável: Dr. Joeber Bernardo Soares de Souza





SOPTERJ - Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro

Largo do Machado, 21 – 9º andar – sala 914

Catete, Rio de Janeiro

CEP: 22221-020

Fone: (21) 3852-367

www.sopterj.com.br