

Potencial Diagnóstico e Prognóstico de KL-6 e MMP-7 nas Doenças do Interstício Pulmonar com Fibrose Progressiva: Revisão Sistemática

Joana Filipa Sabugueiro Caldeira

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Mestrado Integrado)

Orientador: Dr. João António dos Santos Fernandes Costa
Coorientador: Dr^a. Ana Filipa Santos Ramalho Fernandes

fevereiro de 2025

Potencial Diagnóstico e Prognóstico de KL-6 e MMP-7 nas Doenças do Interstício Pulmonar com Fibrose Progressiva

Declaração de integridade

Eu, Joana Filipa Sabugueiro Caldeira, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 44048 do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 27 de fevereiro de 2025



Joana Filipa Sabugueiro Caldeira

(44048)

Potencial Diagnóstico e Prognóstico de KL-6 e MMP-7 nas Doenças do Interstício Pulmonar com Fibrose Progressiva

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus avôs Manuel e João e à minha avó Maria Adelaide por todas as experiências que pude vivenciar com eles e se tornaram conhecimento. Certamente, estarão contentes da sua Joaquina estar a alcançar este objetivo.

Potencial Diagnóstico e Prognóstico de KL-6 e MMP-7 nas Doenças do Interstício Pulmonar com Fibrose Progressiva

Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador, Dr. João Costa, por toda a ajuda, disponibilidade, cuidado e paciência que demonstrou ao longo da elaboração deste projeto.

Aos meus pais, Dulce e José, que são os meus pilares desde que nasci, os que me dão sempre força para continuar o meu percurso e os melhores conselheiros da minha vida. Na escuridão, são o ombro onde me posso apoiar e erguer e, na luz, são a palmada nas costas coberta de orgulho pelo que consegui conquistar.

À minha irmã, por toda a preocupação e confiança que deposita em mim.

À C'a Tuna aos Saltos, por todos os momentos felizes que me permite viver. Este grupo de amigas tornou-se a minha segunda família, e permitiu-me vivenciar momentos que ficarão para sempre guardados com muito carinho.

À Covilhã, que me viu crescer, onde me conheci e descobri a pessoa que queria ser. As calçadas estreitas, que já muitos estudantes pisaram, encheram-se com os meus choros e risos e converteram-se numa coleção imensa de memórias. Esta cidade viu todas as formas de mim e ofereceu-me uma casa bonita. Aos amigos que aqui conheci e que tornaram, sem dúvida, estes 6 anos, os melhores que podia ter tido na minha vida académica.

Potencial Diagnóstico e Prognóstico de KL-6 e MMP-7 nas Doenças do Interstício Pulmonar com Fibrose Progressiva

Resumo

Introdução: As doenças do interstício pulmonar (DIP) constituem um grupo heterogéneo de patologias que frequentemente resultam num processo irreversível de fibrose pulmonar. Ainda que a fibrose pulmonar idiopática (FPI) seja reconhecida como o paradigma da doença intersticial pulmonar fibrosante progressiva, uma proporção significativa de doentes com outras formas de DIP (pneumonite de hipersensibilidade, DIP associada a doenças do tecido conjuntivo, sarcoidose, entre outras) evolui com um fenótipo progressivo, caracterizado por crescente deterioração imagiológica e funcional, redução da qualidade de vida e aumento da mortalidade, apesar de tratamento otimizado. A investigação de vias comuns envolvidas na fibrose pulmonar progressiva e a identificação de biomarcadores são determinantes na otimização do diagnóstico, tratamento, monitorização da atividade da doença e prognóstico.

Objetivo: Explorar os mecanismos envolvidos no processo de fibrose pulmonar, bem como rever o estado da arte no que diz respeito ao conhecimento de potenciais biomarcadores, nomeadamente a krebs von den Lungen-6 (KL-6) e a metaloproteinase da matriz-7 (MMP-7), no diagnóstico precoce e prognóstico de DIP com padrão fibrosante progressivo, visando formas de monitorização e tratamento dirigido.

Métodos: Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, com base nas diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Realizou-se uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados *PubMed*, *Cochrane* e *b-on*, considerando o algoritmo e os critérios de elegibilidade previamente definidos, assim como o intervalo temporal entre 1 de janeiro de 2014 e 14 de dezembro de 2024, sendo esta a data da última pesquisa; foram integrados estudos originais, observacionais longitudinais, de coorte, randomizados, casos-controlo e transversais, concordantes com o tema.

Resultados: Procedeu-se à análise dos 25 artigos selecionados para a tabela dos resultados, abrangendo estudos retrospectivos, prospetivos, randomizados e transversais. A maioria investigou a FPI, comparando-a com indivíduos saudáveis ou outras DIP. Alguns estudos analisaram a progressão da FPI ao longo do tempo, enquanto outros exploraram diversas DIP associadas a doenças autoimunes e condições pulmonares específicas. Os participantes tinham entre 50 e 70 anos, com diferenças de género e histórico de tabagismo conforme a patologia estudada. A maior parte dos estudos realizou-se na Ásia, enquanto alguns ocorreram na Europa e América do Norte. A KL-6 foi o biomarcador mais estudado, enquanto a MMP-7 teve menor representatividade. Os estudos utilizaram diferentes

critérios para definir a progressão da doença e adotaram critérios de exclusão variados para evitar fatores de confusão.

Conclusão: A KL-6 demonstrou, na generalidade dos estudos, elevada capacidade para diferenciar doentes de indivíduos saudáveis, prever a progressão da doença e indicar pior função pulmonar e menor sobrevida. A MMP-7 também apresentou relevância, mas a escassez de estudos limitou a robustez das conclusões sobre o seu papel prognóstico. A heterogeneidade metodológica e a predominância de estudos em populações asiáticas dificultaram a generalização dos resultados. Assim, são necessários mais estudos multicêntricos padronizados para otimizar a aplicabilidade clínica destes biomarcadores.

Palavras-chave

Doenças do interstício pulmonar; fibrose pulmonar progressiva; KL-6; MMP-7; diagnóstico precoce; prognóstico; monitorização.

Abstract

Introduction: Interstitial lung diseases (ILD) represent a heterogeneous group of pathologies that often result in an irreversible process of pulmonary fibrosis. Although Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) is recognized as the paradigm of progressive fibrosing interstitial lung disease, a significant proportion of patients with other forms of ILD (hypersensitivity pneumonitis, ILD associated with connective tissue diseases, sarcoidosis, among others) develop a progressive phenotype characterized by worsening imaging and functional parameters, reduced quality of life, and increased mortality, despite optimized treatment. Research into common pathways involved in progressive pulmonary fibrosis and the identification of biomarkers is crucial for optimizing diagnosis, treatment, disease activity monitoring, and prognosis.

Objective: Explore the mechanisms involved in the process of pulmonary fibrosis, as well as review the state of the art regarding the knowledge of potential biomarkers, namely krebs von den Lungen-6 (KL-6) and matrix metalloproteinase-7 (MMP-7), in the early diagnosis and prognosis of interstitial lung diseases with a progressive fibrosing pattern, aiming at methods for monitoring and targeted treatment.

Methods: A systematic literature review was conducted based on the *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) guidelines. A bibliographic search was performed in the *PubMed*, *Cochrane*, and *b-on* databases, considering the predefined algorithm and eligibility criteria, as well as the time frame between 1 January 2014 and 14 December 2024, the date of the last search; original studies, including longitudinal observational, cohort, randomised, case-control, and cross-sectional studies relevant to the topic, were included.

Results: The analysis of the 25 articles selected for the results table was carried out, encompassing retrospective, prospective, randomised, and cross-sectional studies. Most studies investigated IPF, comparing it with healthy individuals or other ILDs. Some studies analysed the progression of IPF over time, while others explored various ILD associated with autoimmune diseases and specific pulmonary conditions. Participants were aged between 50 and 70 years, with differences in gender and smoking history depending on the pathology studied. Most studies were conducted in Asia, while some took place in Europe and North America. KL-6 was the most studied biomarker, whereas MMP-7 was less represented. The studies used different criteria to define disease progression and adopted various exclusion criteria to avoid confounding factors.

Conclusion: KL-6 demonstrated, in most studies, a high capacity to differentiate patients from healthy individuals, predict disease progression, and indicate poorer lung function and reduced survival. MMP-7 also showed relevance, but the limited number of studies restricted the robustness of conclusions regarding its prognostic role. Methodological heterogeneity and the predominance of studies in Asian populations make it difficult to generalise the results. Therefore, more standardised multicentric studies are needed to optimise the clinical applicability of these biomarkers.

Keywords

Interstitial lung diseases; progressive pulmonary fibrosis; KL-6; MMP-7; early diagnosis; prognosis; monitoring.

Índice

Declaração de integridade	iii
Dedicatória	v
Agradecimentos	vii
Resumo	ix
Palavras-chave	x
Keywords	xii
Lista de Tabelas	xvii
Lista de Acrónimos e Siglas	xix
1. Introdução.....	1
2. Metodologia.....	5
2.1. Tipo de estudo	5
2.2. Pergunta de pesquisa	5
2.3. Estratégia de pesquisa	6
2.4. Critérios de elegibilidade	7
2.5. Extração de dados	7
3. Resultados	9
3.1. Seleção de artigos	9
3.2. Descrição geral dos estudos incluídos	10
4. Discussão	27
4.1. Biomarcador KL-6.....	27
4.1.1. Diagnóstico	27
4.1.2. Monitorização e prognóstico	29
4.2. Biomarcador MMP-7	31
4.2.1. Diagnóstico.....	31
4.2.2. Monitorização e prognóstico	32
4.3. Painel de biomarcadores	33
4.4. Outras correlações	34
4.5. Limitações.....	35
5. Conclusão.....	37
6. Referências bibliográficas.....	39

Potencial Diagnóstico e Prognóstico de KL-6 e MMP-7 nas Doenças do Interstício Pulmonar com Fibrose Progressiva

Lista de Figuras

Figura 1 – Fluxograma PRISMA 2020 do processo de seleção dos artigos incluídos.

Potencial Diagnóstico e Prognóstico de KL-6 e MMP-7 nas Doenças do Interstício Pulmonar com Fibrose Progressiva

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Tabela resumo das características dos estudos incluídos.

Tabela 2 – Estádios radiológicos de *Scadding*.

Potencial Diagnóstico e Prognóstico de KL-6 e MMP-7 nas Doenças do Interstício Pulmonar com Fibrose Progressiva

Lista de Acrónimos e Siglas

ANA	Anticorpos antinucleares
aPH	Pneumonite de hipersensibilidade aguda
AR	Artrite reumatoide
AUC	Área sob a curva
CC16	Proteína secretora de células de Clara
CCL-18	Ligante de quimiocina com motivo C-C 18
CLEIA	Imunoensaio enzimático por quimioluminescência
cPH	Pneumonite de hipersensibilidade crónica
CPT	Capacidade pulmonar total
CVF	Capacidade Vital Forçada
DIP	Doenças do interstício pulmonar
DIP-DTC	Doença do interstício pulmonar associada a doença do tecido conjuntivo
DIP-ES	Doença do interstício pulmonar associada a esclerose sistémica
DIP-FP	Doenças do interstício pulmonar com fibrose progressiva
DIP-pSS	Doença do interstício pulmonar associada a Síndrome de Sjögren primária
DLCO	Capacidade de Difusão do Monóxido de Carbono
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crónica
DTC	Doenças do tecido conjuntivo
EFPC	Enfisema e fibrose pulmonar combinada
ES	Esclerose sistémica
EUA	Estados Unidos da América
FEIA	Imunoensaio enzimático de fluorescência
FEV ₁	Volume expiratório forçado no 1º segundo, após uma inspiração máxima
FPI	Fibrose pulmonar idiopática
GAP	<i>Global Alignment and Proportion</i>
IMC	Índice de massa corporal
KL-6	Krebs von den Lungen-6
LBA	Lavado broncoalveolar
LES	Lúpus eritematoso sistémico
MMP-7	Metaloproteinase da matriz-7
NK	<i>Natural killer</i>
NKT-like	<i>Natural killer t-like</i>
PCR	Proteína C reativa
PH	Pneumonite de hipersensibilidade

PI-DTC	Pneumonia intersticial associada a doença do tecido conjuntivo
PINE	Pneumonia intersticial não específica
PINEF	Pneumonia intersticial não específica fibrótica
PINEI	Pneumonia intersticial não específica idiopática
PIU	Pneumonia intersticial usual
PIU-AR	Pneumonia intersticial usual associada a artrite reumatóide
POC	Pneumonia organizativa criptogénica
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
pSS	Síndrome de Sjögren primária
PM6M	Prova de marcha de 6 minutos
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
SP-A	Proteína surfactante A
SP-D	Proteína surfactante D
TCAR	Tomografia Computadorizada de Alta Resolução
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa

1. Introdução

As doenças do interstício pulmonar (DIP) representam um grupo heterogêneo de patologias que comprometem o parênquima pulmonar, sendo caracterizadas por processos de inflamação e fibrose. Estas doenças levam a uma deterioração progressiva e irreversível da função pulmonar, impactando significativamente a morbidade e mortalidade (1,2). Entre as DIP, destaca-se a fibrose pulmonar idiopática (FPI), a forma mais prevalente e agressiva deste grupo, frequente em fumadores e homens idosos, que conta com uma sobrevida média de 3 a 5 anos (2,3).

Além disso, as DIP podem apresentar-se isoladamente ou em associação com outras doenças, nomeadamente as doenças do tecido conjuntivo (DTC), que incluem, entre outras, a esclerose sistémica (ES), a artrite reumatoide (AR), a dermatomiosite, a polimiosite, o lúpus eritematoso sistémico (LES) e a síndrome de Sjögren primária (pSS) (1,2,4).

Apesar do tratamento convencional, uma proporção significativa de doentes com determinados tipos de DIP desenvolve um fenótipo progressivo semelhante ao da FPI não tratada. Este fenótipo, conhecido como “DIP com fibrose progressiva” (DIP-FP) ou fibrose pulmonar progressiva, caracteriza-se pelo agravamento dos sintomas respiratórios, aumento da extensão das alterações fibróticas em tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR), declínio acentuado da função pulmonar e mortalidade precoce. Embora nem todos os doentes apresentem essa evolução progressiva, aqueles que a exibem revelam um curso de doença e prognóstico comparáveis aos da FPI (5).

Estima-se que a prevalência das DIP-FP, não incluindo FPI, varia de 6,9 na Europa a 70,3 nos Estados Unidos da América (EUA) por 100.000 pessoas e que a incidência varia de 2,1 na Europa a 32,6 nos EUA por 100.000 pessoas/ano. Estima-se ainda que entre 10,4% a 60,6% dos doentes com DIP não associada a FPI desenvolve um fenótipo fibrosante progressivo (5).

O diagnóstico preciso e o acompanhamento atento da evolução destas patologias são imperativos para otimizar os resultados clínicos (2). Evidências científicas sugerem que fatores como a presença de alterações funcionais restritivas, lesões fibróticas em TCAR e o desempenho na prova de marcha de 6 minutos (PM6M) estão associados a prognóstico mais desfavorável. Contudo, estas ferramentas apresentam algumas limitações, como dificuldades na execução adequada dos testes e riscos associados à exposição repetida a doses elevadas de radiação. Neste cenário, a identificação de biomarcadores que auxiliem no diagnóstico precoce, na avaliação da gravidade e na previsão do prognóstico torna-se uma abordagem promissora para melhorar a gestão da doença.

Os biomarcadores são indicadores de processos fisiológicos ou patológicos, que podem ser medidos em amostras biológicas como o sangue periférico e o lavado broncoalveolar (LBA) (6). Estes marcadores assumem um papel fundamental no diagnóstico, estratificação de risco, prognóstico e monitorização da resposta terapêutica nas DIP (6). No contexto das DIP-FP, como a FPI, a identificação de biomarcadores com potencial diagnóstico e prognóstico é crucial para melhorar a gestão clínica e os resultados dos pacientes (7).

A KL-6 é uma glicoproteína semelhante à mucina, expressa na superfície apical das células epiteliais glandulares do pulmão, estômago, pâncreas e mama. Particularmente, no pulmão, é expressa pelos pneumócitos tipo II, células epiteliais bronquiolares e células das glândulas brônquicas serosas (3,8). É libertada na corrente sanguínea quando ocorre proliferação, estimulação ou lesão celular, devido a alterações na permeabilidade da barreira alvéolo-capilar. Regula a adesão celular, atrai fibroblastos e promove a sua proliferação e sobrevivência, desempenhando um papel essencial na origem e progressão da fibrose pulmonar (3). Os níveis séricos de KL-6 têm demonstrado estar aumentados em doentes com FPI e outras DIP, correlacionando-se com a extensão da fibrose tecidual (8). A KL-6 tem sido associada à gravidade da doença, progressão, exacerbações agudas e pior prognóstico das DIP (9). Especificamente na FPI, a KL-6 tem sido estudada como um biomarcador prognóstico (3,10), com estudos que demonstram que níveis mais elevados de KL-6 estão associados a um risco aumentado de ocorrência de exacerbações agudas e de mortalidade do doente (3,6,11). Para além da FPI, a KL-6 tem sido investigada noutras DIP, como a doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistémica (DIP-ES) (12,13) e em entidades como a pneumonite de hipersensibilidade (PH) (14,15), mostrando potencial no diagnóstico diferencial (14,15). Apesar da sua utilidade, a interpretação dos níveis de KL-6 deve ser cautelosa, considerando que podem ser afetados por fatores como a técnica de doseamento utilizada (3), a idade (16), o tabagismo (17), e outras condições clínicas, nomeadamente o cancro do pulmão (18) ou infeções pulmonares (19).

Por outro lado, a MMP-7 é uma enzima que desempenha um papel determinante na remodelação da matriz extracelular (6,13,20). Apresenta capacidade de degradar os seus componentes, como o colagénio, a fibronectina e a laminina, contribuindo tanto para a reparação tecidual quanto para a progressão de doenças fibróticas, como a fibrose pulmonar (6,21). Esta proteína ativa mediadores bioativos, regulando vias inflamatórias e fibróticas (21,22). A expressão da MMP-7 é observada em macrófagos e células epiteliais pulmonares, aumentando significativamente durante processos de reparação ou em condições patológicas, como a FPI (6,13,20,22,23). Este biomarcador tem demonstrado ser, então, relevante na evolução das DIP (20) e no diagnóstico diferencial de pneumonias intersticiais (6,22). Muitos estudos têm relacionado os elevados níveis de MMP-7 com a progressão da

doença, menor capacidade vital forçada (CVF), menor capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO) e também com um pior prognóstico da FPI (6,20,22), com aumento da mortalidade (21,24).

Além do seu papel individual, a combinação de ambas as proteínas, KL-6 e MMP-7, em painéis de biomarcadores, pode aumentar a precisão diagnóstica e melhorar a previsão do curso da doença, particularmente na FPI (6,23,25).

Desta forma, pretende-se, com esta revisão, compreender o estado atual da arte no que concerne ao papel dos biomarcadores KL-6 e MMP-7 e contribuir para um melhor entendimento do seu potencial diagnóstico e prognóstico relativamente às DIP, assim como da sua capacidade de estratificação do risco, orientando decisões terapêuticas mais personalizadas e permitindo monitorizar a eficácia das intervenções.

2. Metodologia

Após a contextualização teórica do tema a ser estudado, passamos agora à descrição da metodologia utilizada. Este capítulo encontra-se dividido em 5 secções, sendo a primeira relativa ao tipo de estudo realizado, especificando as diferentes etapas do mesmo. Posteriormente, estará descrita de forma sintetizada a pergunta de pesquisa, a partir da qual todo o estudo foi efetuado, seguida da identificação das bases de dados escolhidas, juntamente com os termos de pesquisa e as diferentes combinações de palavras-chave utilizadas. Por fim, encontram-se enumerados os critérios de elegibilidade que os vários artigos resultantes da pesquisa inicial deveriam cumprir, com vista a serem parte integrante da análise a que este trabalho se propõe e a forma como foi realizada a extração dos artigos de acordo com estes critérios.

2.1. Tipo de estudo

A fim de alcançar os objetivos deste estudo, foi realizada uma revisão sistemática integrativa da literatura, que é uma forma de pesquisa que utiliza como fonte de dados a literatura sobre determinado tema. Este tipo de revisão exige métodos bastante sistematizados de pesquisa, posterior análise crítica e, por fim, uma síntese da informação selecionada. Esta revisão foi conduzida de acordo com as diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Usa como fonte de dados os estudos relevantes sobre uma questão de pesquisa específica, de modo a alcançar uma análise mais abrangente sobre um determinado tema de interesse (26). O percurso para a elaboração deste tipo de pesquisas prevê as seguintes etapas: 1) elaboração da(s) pergunta(s) de pesquisa; 2) definir os termos de pesquisa ou palavras-chave; 3) escolher bancos de dados; 4) delinear os critérios de inclusão/exclusão; 5) procurar o corpo do trabalho; 6) análise dos artigos.

2.2. Pergunta de pesquisa

Esta revisão sistemática da literatura procurou esclarecer o potencial dos biomarcadores KL-6 e MMP-7 no diagnóstico precoce, no prognóstico e na monitorização de DIP com padrão fibrosante progressivo, isto é, caracterizadas pela proliferação excessiva de tecido fibrociatrical no pulmão.

A estratégia PICO utilizada para estruturar e realizar o tema da pesquisa e descrever todos os elementos relacionados com a problemática em estudo, foi a seguinte:

- P (População): Doentes que apresentam DIP com padrão fibrosante, de idade superior a 18 anos, independentemente do sexo.
- I (Intervenção): Doentes em que foram determinados os níveis séricos ou no lavado broncoalveolar de KL-6 e MMP-7.
- C (Controlo): Não aplicável.
- O (*Outcome*): Determinar se existe alguma relação entre os níveis de KL-6 e MMP-7 no sangue periférico ou no líquido broncoalveolar e a progressão de DIP com padrão fibrosante, de modo a serem potenciais auxiliares no diagnóstico precoce, prognóstico e monitorização da doença.

2.3. Estratégia de pesquisa

A pesquisa dos artigos a serem considerados para a presente revisão sistemática da literatura foi realizada, pela última vez, a 14 de dezembro de 2024 e efetuada apenas em bases de dados académicas, mais específicas da área da Medicina, dada a relevância para o tema em questão, das quais se destacam: *PubMed*, *Cochrane* e *b-on*, utilizando apenas como fornecedor de conteúdos a *Scopus*.

Os termos de pesquisa foram escolhidos através de palavras-chave, com base na questão em investigação, tendo sido usada a seguinte combinação final:

((“Idiopathic Pulmonary Fibrosis” OR “Pulmonary Fibrosis” OR “Interstitial Lung Diseases” OR “Pneumonia, Interstitial” OR “Usual Interstitial Pneumonia” OR “Usual Interstitial Pneumonitis”) AND (“Krebs von den Lungen-6” OR “Krebs von den Lungen 6” OR “KL-6” OR “KL6” OR “Matrix Metalloproteinase-7” OR “Matrix Metalloproteinase 7” OR “Metalloproteinase 7” OR “MMP-7” OR “MMP7”) AND (“Diagnos” OR “Prognos*” OR “Disease Progression” OR “Clinical Progression” OR “Clinical Course” OR “Clinical Evaluation” OR “Monitoring”))*

O asterisco (*) foi usado para aceder a maior variabilidade de resultados, tendo em conta as várias opções de terminações.

Foi usado o espaço temporal de pesquisa de artigos entre os anos 2014 e 2024. Os idiomas selecionados foram o português, o inglês e o espanhol. Na *PubMed*, foram filtrados ensaios clínicos e ensaios controlados randomizados. Já na plataforma *b-on*, escolheu-se como tipos de fontes apenas revistas e revistas académicas.

2.4. Critérios de elegibilidade

De modo a serem contemplados no trabalho, os artigos obtidos da pesquisa deveriam satisfazer um conjunto de critérios e especificações. Assim, seriam eleitos os artigos que, após lidos sequencialmente, atendessem aos critérios de inclusão e exclusão previamente definidos, e cujos resumos se inserissem no objetivo da revisão de literatura proposta.

Assim, os critérios de inclusão foram: 1) artigos publicados entre 1 de janeiro de 2014 e 14 de dezembro de 2024; 2) artigos publicados em jornais ou revistas indexadas; 3) artigos escritos em português, inglês e espanhol; 4) estudos originais, observacionais longitudinais, de coorte, randomizados, casos-controlo e transversais, concordantes com o tema; 5) artigos com participantes com DIP com padrão fibrosante, de idade superior a 18 anos, independentemente do sexo. Os critérios de exclusão compreenderam: 1) casos clínicos, artigos de revisão e meta-análise; 2) artigos que estudam a eficácia de determinadas terapêuticas em doenças intersticiais; 3) artigos aos quais não foi possível obter acesso na íntegra; 4) estudos que não apresentam dados relevantes sobre o potencial diagnóstico ou prognóstico dos biomarcadores KL-6 e MMP-7 em doenças do interstício pulmonar com fibrose progressiva.

2.5. Extração de dados

A identificação dos artigos foi realizada tendo em conta o título, as palavras-chave e o resumo. Os artigos que não respondiam aos critérios de inclusão e exclusão foram rejeitados, assim como os artigos em duplicado. Os artigos que suscitaram dúvidas quanto ao cumprimento dos critérios de inclusão foram selecionados para leitura completa do artigo. Os artigos selecionados pelos critérios de inclusão, foram extraídos para os critérios de elegibilidade do estudo. Destes, foram excluídos os artigos que tinham a devida justificação, sobrando um total de 42 artigos para a síntese final. Os dados colhidos, foram respetivamente: autores, ano de publicação, nome do artigo, tipo de estudo e respetivo objetivo, grupo de pessoas estudado e principais resultados relativos à KL-6 e MMP-7.

A Figura 1 sintetiza o processo de seleção dos artigos, de acordo com a metodologia PRISMA e a aplicação dos critérios de elegibilidade.

3. Resultados

3.1. Seleção de artigos

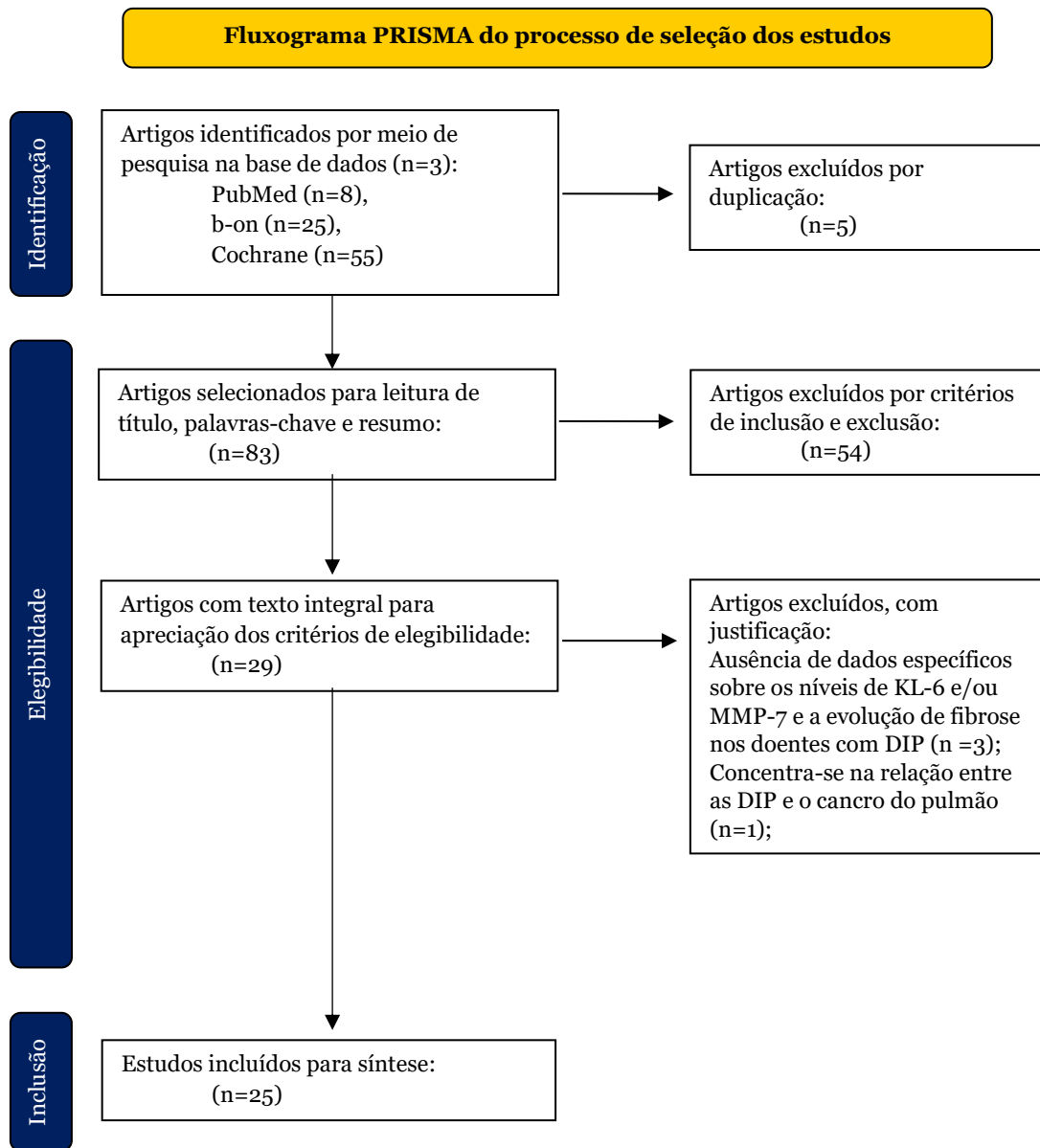


Figura 1 - Fluxograma PRISMA 2020 do processo de seleção dos artigos incluídos.

3.2. Descrição geral dos estudos incluídos

Dos 88 artigos identificados para o estudo, 29 foram selecionados para apreciação dos critérios de elegibilidade. Após análise integral dos artigos selecionados, foram excluídos os artigos com a devida justificação, restando um total de 25 artigos para análise. Analisaram-se 14 estudos retrospectivos e 9 estudos prospetivos, sendo 2 deles randomizados e 2 estudos transversais. A população estudada apresentou diversidade a nível de DIP. Dez artigos concentraram-se especificamente na FPI. Destes, 2 compararam-na com indivíduos saudáveis, e 2 com indivíduos sem DIP, um dos estudos não especificou as condições clínicas exatas deste grupo, mas refere incluir indivíduos saudáveis, já o outro identificou-as, sendo elas o cancro do pulmão, a pneumonia bacteriana e a tuberculose. Um dos artigos comparou em simultâneo a FPI com um grupo de doentes com pneumonia bacteriana e com um grupo de indivíduos saudáveis. Além disso, 5 dos artigos analisaram somente a progressão da FPI ao longo do tempo, relacionando a sua evolução com o doseamento dos níveis dos biomarcadores. Um dos estudos fê-lo comparando particularmente sobreviventes com não sobreviventes. Adicionalmente, outros 7 artigos exploraram a FPI, contudo estudaram-na juntamente com outras DIP ou condições clínicas, como a sarcoidose, a pneumonia intersticial não específica fibrótica (PINEF), a pneumonia intersticial não específica idiopática (PINEI), a PH, a pneumonia organizativa criptogénica (POC), o enfisema e fibrose pulmonar combinada (EFPC), entre outras. Um destes estudos incluiu um grupo de controlo de indivíduos saudáveis, já os restantes não. Ainda, 2 estudos analisaram a DIP associada à ES (DIP-ES): um comparou a patologia com indivíduos saudáveis e o outro, além de comparar lisados de tecidos pulmonares de doentes com DIP-ES, com FPI e de doadores, cujos pulmões não foram usados, analisou a evolução da doença. Também, um artigo verificou o desenvolvimento da pneumonia intersticial usual (PIU) associada a AR (PIU-AR), já outro comparou doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) simples face a doentes com DPOC e EFPC, outro estudou doentes fumadores com enfisema isolado e com EFPC e, ainda, fumadores com FPI face a fumadores saudáveis, usando este último como grupo de controlo. Ainda, 2 artigos estudaram as DIP em doentes com pSS e, por fim, um artigo investigou doentes com sarcoidose, com pneumonite de hipersensibilidade crónica (cPH) e com outras DIP (FPI, pneumonia intersticial não específica (PINE), DIP associada a DTC (DIP-DTC), EFPC e DIP associada a bronquiolite), incluindo um grupo de controlo com indivíduos sem DIP.

A maioria dos artigos estudou doentes entre os 50 e os 70 anos, variando o número total de participantes entre 59 e 525, sendo que neste último 100 eram doentes com FPI, 127 eram indivíduos com outras DIP e 298 controlos saudáveis. No que concerne ao género, apesar

dos estudos incluírem sempre homens e mulheres, verificou-se uma clara variação do mesmo conforme a patologia. Por exemplo, na FPI a prevalência de homens era superior, já na sarcoidose notou-se uma predominância no sexo feminino. Ainda, no que toca a outras características dos doentes, verificou-se que os doentes com FPI e cPH eram frequentemente ex-fumadores, um estudo sobre o EFPC relatou que 42,9 % dos doentes eram fumadores atuais, 46% eram ex-fumadores e 11,1% nunca tinham fumado. Por outro lado, os doentes com sarcoidose, habitualmente, não apresentaram historial de tabagismo.

Além disso, dos 25 ensaios clínicos, 7 realizaram-se no Japão, 6 na China e 3 na República da Coreia. No que diz respeito aos restantes estudos, 3 tiveram lugar em Itália, 3 nos Estados Unidos da América, 1 em Portugal. Dois foram multicêntricos, incluindo diferentes países.

Relativamente aos biomarcadores, a maioria dos estudos, especificamente 18, estudaram a KL-6, enquanto 4 estudaram a MMP-7 e 3 ambos os biomarcadores. Sabemos, também, que os biomarcadores podem ser medidos no sangue periférico ou no LBA através de diferentes métodos. Houve uma preponderância dos estudos que dosearam os níveis da KL-6 e da MMP-7 no soro, além de que os métodos mais usados foram os imunoenaios - ensaio de imunoabsorção enzimática, imunoensaio enzimático por quimioluminescência (CLEIA) e imunoensaio enzimático de fluorescência (FEIA) -, devido à sua facilidade de implementação e sensibilidade. A citometria de fluxo foi utilizada para análise de células no LBA. Adicionalmente, a quase totalidade dos artigos aplicou a análise estatística dos dados com recurso a curvas *Receiver Operating Characteristic* (ROC) para determinar *cut-offs* dos biomarcadores.

No que diz respeito às variáveis, diversos estudos analisaram a progressão da doença, embora os critérios utilizados para a sua caracterização tenham variado entre os artigos. De forma geral, a progressão foi determinada por uma redução de, pelo menos, 10% na CVF, no entanto alguns estudos consideraram essa redução em relação ao valor basal, enquanto outros a avaliaram ao longo de seis meses. Outro critério adotado foi a diminuição de, pelo menos, 15% na DLCO em relação ao valor basal. Ainda, a ocorrência de exacerbações agudas, caracterizadas pelo agravamento da dispneia, e o óbito associado à doença também foram considerados indicadores de progressão.

Por fim, na generalidade, os critérios de exclusão dos estudos foram um pouco discrepantes, alterando-se conforme os objetivos de cada estudo. Os critérios mais comuns foram: doentes com falta de informação clínica relevante ou amostras séricas inadequadas, doentes que já tinham sido submetidos a transplante pulmonar, que tinham usado imunossuppressores ou corticoterapia sistémica nos seis meses anteriores à sua inclusão no

estudo, com o intuito de garantir que os níveis basais de biomarcadores não fossem afetados por estes medicamentos, e doentes com cancro do pulmão ou DPOC, com o objetivo de evitar fatores de confusão. Contudo, outros estudos incluíram indivíduos com estas patologias nos grupos de controlo.

Tabela 1 - Tabela resumo das características dos estudos incluídos.

Autores/Ano / Nome do artigo	Tipo de estudo	Objetivo do estudo	Grupos estudados	Principais resultados relativos à KL-6 e MMP-7
Ohta S., et al. (27) 2017 <i>The usefulness of monomeric periostin as a biomarker for idiopathic pulmonary fibrosis</i>	Estudo de coorte prospetivo multicêntrico	Avaliar a utilidade da periostina monomérica no diagnóstico e previsão da FPI e PINEF, comparando-a com outros biomarcadores.	Compara 60 doentes com FPI, 7 com PINEF face a 137 indivíduos saudáveis (grupo de controlo).	Os níveis de KL-6 estavam significativamente elevados em doentes com FPI em comparação aos controlos saudáveis ($932,7 \pm 557,1$ U/ml face a $289,3 \pm 83,2$ U/ml). Além disso, estavam também elevados em pacientes com PIFNE ($1042,0 \pm 454,5$ U/ml). A KL-6 mostrou-se associada ao <i>score</i> basal da reticulação em tomografia computadorizada, mas não apresentou correlação significativa com mudanças na capacidade vital% ou na DLCO%. Foi apresentado um valor de <i>cut-off</i> para a KL-6 de 398 U/ml, com uma sensibilidade de 88,3% e uma especificidade de 92,0%, para distinguir doentes com FPI de indivíduos saudáveis. Não foi estudada a MMP-7.
Bauer Y., et al. (20) 2016 <i>MMP-7 is a predictive biomarker of disease progression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis</i>	Estudo multicêntrico, prospetivo, randomizado (2:1), duplo-cego, controlado por placebo	Avaliar o potencial prognóstico de quatro biomarcadores -MMP-7, ligando do recetor de morte Fas, osteopontina e procolagénio tipo I C-peptídeo - na progressão da FPI e no declínio da função pulmonar.	Compara 234 doentes com FPI submetidos a terapêutica Bosentano, 113 a placebo face a 140 indivíduos saudáveis (grupo de controlo).	Dos quatro biomarcadores avaliados, apenas a MMP-7 apresentou níveis significativamente elevados em pacientes com FPI, em todos os momentos do estudo (linha de base, 4 meses e final). A sua concentração sérica aumentou progressivamente ao longo do tempo, pelo que se demonstrou um marcador promissor para monitorizar a evolução da doença. Os níveis basais de MMP-7 previram maior risco de agravamento da doença e alterações na CVF logo aos 4 meses, além de estarem correlacionados com o seu declínio ao longo do tempo. Doentes com níveis basais iguais ou superiores a 3.8 ng/ml de MMP-7 apresentam maior risco de progressão da doença, especificamente um risco de 2,3 vezes maior. Não foi estudada a KL-6.
Salazar G. A., et al. (11) 2021 <i>KL-6 But Not CCL-18 Is a Predictor of Early Progression in Systemic Sclerosis-related Interstitial Lung Disease</i>	Estudo observacional, multicêntrico e prospetivo	Investigar o valor preditivo dos níveis de KL-6 e ligante de quimiocina com motivo C-C 18 (CCL-18) na progressão da DIP-ES.	Compara 82 doentes com DIP-ES face a 40 indivíduos saudáveis.	Os níveis basais de KL-6 foram significativamente mais elevados em doentes com DIP-ES do que em controlos saudáveis. O estudo validou um <i>cut-off</i> de 1273 U/ml de um estudo japonês previamente publicado, com uma sensibilidade de 87,5% e uma especificidade de 100% demonstrando que doentes com níveis de KL-6 iguais ou superiores a este valor apresentam uma progressão da doença mais rápida, especificamente, um declínio de 7% superior na CVF% anualmente. É referido que 34,5% dos doentes tinham níveis de KL-6 ≥ 1273 U/ml, enquanto nenhum dos controlos tinha um nível superior a este valor. Não foi estudada a MMP-7.

<p>Tzouveleakis A., et al. (24)</p> <p>2016</p> <p><i>Validation of the prognostic value of MMP-7 in idiopathic pulmonary fibrosis</i></p>	<p>Estudo de coorte observacional prospectivo</p>	<p>Validar a exatidão prognóstica de um limiar previamente publicado de concentrações plasmáticas de MMP-7 numa coorte independente de pacientes com FPI.</p>	<p>Compara 97 doentes com FPI face a 41 indivíduos saudáveis.</p>	<p>As concentrações de MMP-7 no plasma foram significativamente mais elevadas em doentes com FPI do que em controlos saudáveis ($14,40 \pm 6,55$ ng/ml face a $6,03 \pm 2,51$ ng/ml). Uma análise da curva ROC revelou que um valor de <i>cut-off</i> de 8,18 ng/ml poderia distinguir pacientes com FPI de controlos com uma sensibilidade de 87,63% e uma especificidade de 82,93%. Também revelou que o limiar plasmático de MMP-7 de 12,1 ng/ml apresentou uma sensibilidade de 95,2% e 92,9% e uma especificidade de 63,2% e 57,8% para prever a mortalidade por todas as causas e a sobrevivência livre de transplante, respetivamente. As concentrações de MMP-7 foram inversamente correlacionadas com a DLCO e proporcionalmente com o <i>score Global Alignment and Proportion</i> (GAP), um sistema que pontua o risco de mortalidade e combina idade, sexo, CVF e DLCO. Isto indica que níveis mais elevados de MMP-7 estão associados a uma pior função pulmonar e a maior gravidade da doença. Não foi estudada a KL-6.</p>
<p>Maher T. M., et al. (28)</p> <p>2024</p> <p><i>Circulating biomarkers and progression of idiopathic pulmonary fibrosis: data from the INMARK trial</i></p>	<p>Ensaio clínico prospectivo randomizado, controlado por placebo</p>	<p>Investigar a relação entre biomarcadores circulantes de renovação da matriz extracelular, inflamação e disfunção epitelial e a progressão da doença em indivíduos com FPI, sendo a KL-6 um deles.</p>	<p>Compara doentes com FPI a receberem nintedanib (150 mg, 2 vezes por dia) durante 52 semanas face a 230 doentes a receberem placebo por 12 semanas e nintedanib durante 40 semanas.</p>	<p>Não se verificou qualquer relação significativa entre os níveis basais dos biomarcadores, incluindo da KL-6, e a progressão da doença em doentes com FPI e CVF preservada. Não foi estudada a MMP-7.</p>
<p>Bergantini L., et al. (15)</p> <p>2020</p> <p><i>Utility of serological biomarker' panels for diagnostic accuracy of interstitial lung diseases</i></p>	<p>Estudo retrospectivo</p>	<p>Investigar biomarcadores inflamatórios/fibróticos, para determinar se mediadores únicos ou painéis de mediadores poderiam ser úteis para estratificar os doentes em três domínios distintos: sarcoidose, FPI e cPH.</p>	<p>Compara 97 doentes com sarcoidose, em que apenas 24 foram selecionados para o estudo dos biomarcadores, face a 40 com FPI e 26 com cPH.</p>	<p>Os níveis de KL-6 mostraram-se significativamente diferentes nos três grupos de DIP, sendo o valor médio de 537, 2062 e 1146 U/ml na sarcoidose, FPI e cPH, respetivamente. No diagnóstico da sarcoidose, foi utilizado um modelo de regressão logística que combinou os biomarcadores KL-6, proteína C reativa (PCR) e a contagem de leucócitos. Esse modelo mostrou uma boa capacidade para diferenciar doentes com sarcoidose daqueles com outras DIP. Verificou-se que valores de KL-6 inferiores a 803,5 U/ml eram eficazes para essa distinção, com uma sensibilidade de 72,2% e uma especificidade de 86,4%. Já no diagnóstico da FPI, o modelo de regressão logística com KL-6 e proteína amiloide sérica A como variáveis independentes mostrou um bom desempenho na</p>

				discriminação da FPI de outras DIP, incluindo sarcoidose e cPH. Valores de KL-6 abaixo do limite de 1678 U/ml apresentaram uma sensibilidade de 75% e uma especificidade de 69,7% na discriminação de doentes com FPI dos outros grupos. Não foi estudada a MMP-7.
Ishii H., et al. (18) 2018 <i>The serum KL-6 levels in untreated idiopathic pulmonary fibrosis can naturally decline in association with disease progression</i>	Estudo retrospectivo	Avaliar a associação entre a evolução temporal dos níveis séricos de KL-6 e a evolução clínica dos doentes com FPI não tratada.	Compara 30 sobreviventes com FPI face a 29 não sobreviventes.	Os não sobreviventes apresentaram níveis basais de KL-6 significativamente mais altos (1097 U/ml) e maior frequência de declínio dos níveis de KL-6 durante o período não tratado, comparativamente com os sobreviventes (694 U/ml). Assim, níveis séricos de KL-6 podem naturalmente diminuir em doentes com FPI não tratada, mesmo em casos de progressão clínica da doença. Não houve correlação significativa entre a variação dos níveis de KL-6 e a CVF, sugerindo que a evolução dos níveis de KL-6 e da função pulmonar podem ser independentes. Doentes com declínio dos níveis de KL-6 exibiram parâmetros clínicos mais desfavoráveis, como maior dispneia, CVF basal mais baixa, menor percentagem de CVF prevista, menor DLCO, pontuação GAP mais alta e menor saturação de oxigénio na PM6M. Embora o declínio de KL-6 esteja associado a pior prognóstico, não houve diferença significativa no tempo de sobrevivência entre doentes com ou sem declínio. Não foi estudada a MMP-7.
Lee Y. S., et al. (29) 2016 <i>The value of biomarkers as predictors of outcome in patients with rheumatoid arthritis-associated usual interstitial pneumonia</i>	Estudo retrospectivo	Investigar o papel dos biomarcadores sanguíneos como preditores prognósticos em doentes com PIU-AR.	Analisa 62 doentes com PIU-AR.	Níveis mais elevados de KL-6 foram associados a progressão da doença, tendo sido determinado um <i>cut-off</i> de 1377 U/ml (sensibilidade de 60% e especificidade 93,5%) para identificar essa evolução. Valores de KL-6 ≥ 933 U/ml foram identificados como um preditor de mortalidade (sensibilidade de 56,7% e especificidade de 75%). Doentes com níveis de KL-6 mais altos tiveram menor sobrevida (sobrevivência média: 51 meses) do que doentes com níveis mais baixos (96 meses). A combinação de KL-6 com outros biomarcadores, nomeadamente a IL-6, e parâmetros clínicos, como a CVF, melhorou a previsão da progressão da doença a curto prazo em comparação com a utilização de parâmetros clínicos isoladamente. Os níveis de KL-6 também estavam significativamente elevados em doentes com exacerbação aguda, comparativamente àqueles sem exacerbação. O <i>cut-off</i> ótimo definido para distinguir indivíduos com

				exacerbação aguda foi 1483 U/ml, com uma sensibilidade de 100% e especificidade de 88,9%. A MMP-7 também foi avaliada, mas não demonstrou ter o mesmo valor preditivo para a progressão da doença e mortalidade.
Okamoto T., et al. (14) 2015 <i>The usefulness of KL-6 and SP-D for the diagnosis and management of chronic hypersensitivity pneumonitis</i>	Estudo retrospectivo	Avaliar a utilidade da KL-6 e da proteína surfactante D (SP-D) no diagnóstico e monitorização da cPH.	Compara 57 doentes com cPH, 35 com pneumonite de hipersensibilidade aguda (aPH), 54 com FPI, 67 com pneumonia intersticial associada a DTC (PI-DTC) e 47 com sarcoidose.	Os níveis séricos de KL-6 estavam significativamente mais elevados na cPH e na aPH do que em FPI, PI-DTC e sarcoidose, não havendo diferenças significativas entre os níveis de KL-6 na PH aguda e crónica. Foi definido um <i>cut-off</i> de 1115 U/ml, para distinguir cPH de FPI, com uma sensibilidade de 76% e uma especificidade de 68%. Após 1 mês de tratamento com a prednisolona, os níveis de KL-6 diminuíram significativamente, passando de 1360 U/ml para 1080 U/ml. Durante episódios de exacerbação aguda nos doentes com cPH, os níveis de KL-6 aumentaram significativamente, passando de 1910 U/ml (1 mês antes da exacerbação aguda) para 2595 U/ml, durante a exacerbação aguda. Não foi estudada a MMP-7.
Zhou A., et al. (30) 2024 <i>Serum Krebs von den Lungen-6 as a potential biomarker for distinguishing combined pulmonary fibrosis and emphysema from chronic obstructive pulmonary disease: A retrospective study</i>	Estudo retrospectivo	Investigar o potencial da Krebs von den Lungen-6 (KL-6) sérica como um biomarcador para distinguir o EFPC da DPOC.	Compara 207 doentes com DPOC simples face a 52 doentes com DPOC e EFPC.	Os níveis séricos de KL-6 foram significativamente mais elevados no grupo de doentes com EFPC (574,95 U/ml) em comparação com o grupo com DPOC simples (339,30 U/ml). A análise de regressão logística multivariável demonstrou que os níveis de KL-6 foram um fator preditivo independente para a presença de DIP em doentes com DPOC. Especificamente, um aumento de 100 U/ml nos níveis de KL-6 aumentou a probabilidade de ocorrência de EFPC em 1,11 vezes. O valor de <i>cut-off</i> estabelecido para a KL-6, utilizado para diferenciar pacientes com DPOC simples daqueles com EFPC, foi de 550,95 U/ml, apresentando uma sensibilidade de 57,7% e uma especificidade de 79,7%. Não foi estudada a MMP-7.
Ko U. W., et al. (31) 2020	Estudo prospetivo	Investigar a utilidade da KL-6 sérica como preditora da progressão da doença em doentes com DIP.	Compara 43 doentes com FPI com outras DIP, incluídas todas no mesmo grupo, nomeadamente, 14 indivíduos com PINEI, 17	Os níveis basais de KL-6 no sangue estavam mais elevados em doentes com FPI (877,2 U/ml) do que com outras DIP (614,9 U/ml). Também demonstraram uma correlação inversa com a função pulmonar (CVF, DLCO) e positiva com a extensão da doença na TCAR e pontuação de fibrose.

<p><i>Serum Krebs von den Lungen-6 level predicts disease progression in interstitial lung disease</i></p>			<p>com POC, 39 com DIP-DTC, 10 com PH, 57 com DIP inclassificável e outras DIP, não especificando o número de indivíduos - sarcoidose, linfangioleiomiomatose, pneumonia intersticial linfocítica, pneumoconiose, pneumonia eosinofílica, doença relacionada com IgG4, esclerose tuberosa complexa- linfangioleiomiomatose, proteinose alveolar pulmonar, DIP associada a bronquiolite respiratória, histiocitose de células de Langerhans, fibroelastose pleuroparenquimatosa. Também, compara doentes que apresentaram progressão da DIP (n=43), com aqueles cuja doença permaneceu estável (n=156).</p>	<p>Os níveis basais séricos de KL-6 foram significativamente mais elevados na generalidade dos doentes com progressão da doença (826,3 U/ml), comparados aos estáveis (629,0 U/ml). Doentes com KL-6 \geq 800 U/ml apresentaram maior índice de massa corporal (IMC), pior função pulmonar (CVF, DLCO, capacidade pulmonar total (CPT)), menor capacidade de exercício (menor saturação mínima de oxigénio na PC6M), maior extensão da doença na TCAR (pontuações mais elevadas de "favo de mel", reticulação, opacidade em vidro despolido, bronquiectasias de tração e fibrose) e menor sobrevivência livre de progressão face aos com KL-6 < 800 U/ml. O <i>cut-off</i> ótimo definido para prever progressão foi 811 U/ml (sensibilidade: 46,5%; especificidade: 81,4%). Não foi estudada a MMP-7.</p>
<p>Kokuho N., et al. (17) 2015 <i>Diagnostic values for club cell secretory protein (CC16) in serum</i></p>	<p>Estudo observacional retrospectivo</p>	<p>Encontrar biomarcadores específicos que idealmente diferenciem o EFPC do enfisema não complicado na prática diária.</p>	<p>Compara 36 fumadores saudáveis (controlo), com 115 com enfisema isolado e 27 com EFPC e, ainda, 10 fumadores com FPI.</p>	<p>Os níveis séricos de KL-6 foram significativamente diferentes entre os 3 grupos: de controlo, grupo com enfisema isolado e com EFPC. A combinação dos biomarcadores proteína secretora de células de Clara (CC16) e KL-6 foi o melhor preditor para o EFPC, com uma área sob a curva (AUC) de 0,8281. No entanto, a combinação dos biomarcadores CC16, KL-6 e proteína surfactante D (SP-D) também foi considerada útil para o diagnóstico de EFPC, com uma AUC de 0,813.</p>

<i>of patients of combined pulmonary fibrosis and emphysema</i>				Nos doentes com FPI, os níveis séricos de KL-6 foram de $1128,8 \pm 556,3$ U/ml. Não foi estudada a MMP-7.
Hamai K., et al. (23) 2016 <i>Comparative Study of Circulating MMP-7, CCL18, KL-6, SP-A, and SP-D as Disease Markers of Idiopathic Pulmonary Fibrosis</i>	Estudo retrospectivo	Realizar comparações diretas dos biomarcadores séricos MMP-7, CCL-18, KL-6, proteína surfactante A (SP-A) e SP-D como marcadores de doença para a FPI.	Compara 65 doentes com FPI face a 31 doentes com pneumonia bacteriana e 101 indivíduos saudáveis.	Os níveis séricos de KL-6 e MMP-7 estavam significativamente elevados em doentes com FPI, diferenciando-os eficazmente de doentes com pneumonia bacteriana e de controlos saudáveis. Tanto a KL-6 como a MMP-7 foram identificadas como preditores independentes de prognóstico em doentes com FPI, logo níveis elevados destes biomarcadores estão associados a piores resultados e piores taxas de sobrevivência. O <i>cut-off</i> ótimo definido para diferenciar doentes com FPI de controlos saudáveis foi de 476 U/ml para a KL-6 e 5,56 ng/ml para a MMP-7, os quais apresentaram sensibilidades e especificidades de 96,9% e 98,5%, e 87,7% e 93,2%, respetivamente. Adicionalmente, o estudo também realizou uma análise de curva ROC para determinar um valor de <i>cut-off</i> ótimo para a predição da sobrevivência em 5 anos em doentes com FPI. Especificamente, os níveis de <i>cut-off</i> foram de 9.67 ng/ml para MMP-7 e 1040 U/ml para KL-6. A combinação de KL-6 e MMP-7 mostrou-se mais eficaz do que cada marcador isolado, melhorando a predição de sobrevivência em doentes com FPI. Quando incluídas num modelo clínico com idade, sexo e CV%, demonstraram maior capacidade de identificar doentes com maior risco de mortalidade.
Weng L., et al. 2022 <i>Biomarkers of interstitial lung disease associated with primary Sjögren's syndrome</i>	Estudo observacional de coorte transversal	Investigar os biomarcadores séricos associados à DIP com pSS (DIP-pSS).	Compara 10 doentes com pSS sem DIP, 25 com pSS e DIP indeterminada (opacidade focal ou unilateral em vidro despolido, reticulação focal ou unilateral, ou anomalia irregular em vidro despolido envolvendo <5% do pulmão), 15 com pSS e DIP leve/moderada	Os níveis séricos de KL-6 estavam significativamente mais elevados no grupo com DIP-pSS (leve/moderada e avançada), valor médio de 202 U/ml em comparação ao grupo com pSS sem DIP ou com pSS-DIP indeterminada, valor médio de 146 U/ml. O estudo identificou a KL-6, a idade e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) como principais diferenciadores de DIP-pSS e pSS sem DIP, com elevadas sensibilidade e especificidade AUC de 0,883. A KL-6 foi o biomarcador mais associado à gravidade da DIP e, em combinação com a duração da doença, destacou-se na predição de envolvimento pulmonar em doentes com pSS. Não foi estudada a MMP-7.

			(alterações afetando >5% de qualquer região lobar com alterações reticulares ou em vidro despolido não dependentes, nodularidade centrilobular difusa, quistos não enfisematosos, favo de mel ou bronquiectasias de tração), 19 com pSS e DIP avançada (fibrose bilateral em múltiplos lobos associada a favo de mel e bronquiectasias de tração numa distribuição subpleural).	
Morais A., et al. (22) 2015 <i>Serum metalloproteinases 1 and 7 in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial pneumonias</i>	Estudo observacional transversal	Avaliar o valor das metaloproteinases séricas 1 e 7 como biomarcadores no diagnóstico diferencial da FPI e de outras DIP.	<p>Compara grupos de doentes – 47 com FPI, 36 com PIU sem FPI, 43 com PINEF, 13 com sarcoidose em estadio IV -, com um grupo de controlo de 20 indivíduos saudáveis.</p> <p>O grupo com PIU sem FPI inclui 21 doentes com PH, 13 com DTC, nomeadamente 7 com ES, 5 com AR e 1 com DTC indiferenciável, e 2 com toxicidade pulmonar à amiodarona.</p> <p>O grupo com PINEF inclui 14 doentes com PINEI, 13 doentes com PINEF secundária a ES, 8</p>	<p>Os níveis de MMP-7 estavam significativamente mais elevados em doentes com FPI comparativamente a grupos saudáveis e às outras DIP. A MMP-7 mostrou-se independentemente associada à FPI, apresentando uma AUC de 0,73 no diagnóstico diferencial, com um <i>cut-off</i> ideal de 3.91 ng/ml (sensibilidade de 72.3% e especificidade de 66.3%).</p> <p>Embora superasse a MMP-1 em desempenho diagnóstico, a sua combinação com esta aumentou ligeiramente a especificidade diagnóstica. Os níveis de MMP-7 foram inversamente associados à sarcoidose, ou seja, níveis mais baixos de MMP-7 estão associados a uma maior probabilidade de diagnóstico de sarcoidose.</p> <p>Não foi estudada a KL-6.</p>

			a AR, 3 a Síndrome de Sjögren, 2 a DTC combinada, 2 a dermatopolimiosite e 1 o LES.	
Wakamatsu K., et al. (10) 2016 <i>Prognostic value of serial serum KL-6 measurements in patients with idiopathic pulmonary fibrosis</i>	Estudo retrospectivo	Avaliar o valor prognóstico de medições seriadas dos níveis séricos de KL-6 em doentes com FPI.	Analisa, ao longo do tempo, 66 doentes com FPI.	Três padrões de mudança da KL-6 foram identificados ao longo do tempo: aumentada, inalterada e diminuída. O grupo "aumento de KL-6" mostrou maior declínio na CVF e sobrevida mais curta, logo, pior prognóstico. Não foram observadas diferenças no delta CVF entre os grupos com KL-6 inalterado e diminuído. Aqueles com níveis iniciais de KL-6 ≥ 1000 U/ml (<i>cut-off</i> usado para dividir os doentes em níveis iniciais de KL-6 altos e baixos) e aumentos seriados tiveram pior declínio na CVF e menor sobrevida. Além disso, os doentes pertencentes ao grupo da KL-6 aumentada e KL-6 sérica inicial de <1000 U/ml tiveram um declínio significativamente maior do delta CVF do que aqueles do grupo sem KL-6 aumentada e KL-6 sérica inicial de <1000 U/ml. Mudanças na KL-6 $\geq 51,8$ U/ml/ano foram associadas a prognóstico significativamente pior. A sensibilidades e especificidades dos <i>cut-offs</i> 1000 U/ml e 51,8 U/ml/ano, foram, respectivamente, 0,593 e 0,769, e 0,407 e 0,821. Ocorreram 27 mortes ao longo do estudo, sendo 13 por exacerbação aguda da doença, 8 dessas 13 pertenciam ao grupo com KL-6 aumentada, pelo que as mortes relacionadas com exacerbação aguda foram observadas com maior frequência no grupo com níveis séricos iniciais de KL-6 ≥ 1000 U/ml. A combinação de níveis iniciais e mudanças de KL-6 ao longo do tempo demonstrou-se útil para prever o prognóstico da FPI. Não foi estudada a MMP-7.
Matson S. M., et al. (13) 2021 <i>The prognostic role of matrix</i>	Estudo observacional retrospectivo	Investigar a relação entre os níveis séricos de MMP-7 e a função basal pulmonar, bem como a sua capacidade preditiva de	Analisa 115 doentes com DIP-ES. Adicionalmente, também incluiu pulmões explantados de doentes - 9 com DIP-ES e 9 com FPI obtidos no momento	Níveis elevados de MMP-7 no soro estão associados a uma pior função pulmonar, refletida por reduções na CVF% prevista e na DLCO% prevista, mesmo após ajuste para a idade, hipertensão pulmonar, tabagismo e sexo nos doentes com DIP-ES. Além disso, níveis elevados de MMP-7 aumentam em 2,05 vezes o risco de morte ou a necessidade de transplante.

<i>metalloproteinase-7 in scleroderma-associated interstitial lung disease</i>		sobrevivência livre de transplante em doentes com DIP associada a ES (DIP-ES).	do transplante – e, ainda, 9 pulmões de doadores não utilizados (controle).	A MMP-7 foi categorizada em 3 níveis - baixo (<2000 pg/ml), médio (2000–4000 pg/ml, alto (>4000 pg/ml) -, correspondendo à gravidade da doença, sendo que os níveis mais altos foram associados a uma menor sobrevivência livre de transplante. Além disso, os níveis de RNA da MMP-7 foram maiores nos lisados pulmonares de DIP-ES em comparação aos controles e semelhantes aos lisados pulmonares de FPI. Não foi estudada a KL-6.
Zhong B., et al. (8) 2023 <i>Identifying the link between serum VEGF and KL-6 concentrations: a correlation analysis for idiopathic pulmonary fibrosis interstitial lung disease progression</i>	Estudo observacional retrospectivo	Analisar a relação entre o fator de crescimento endotelial vascular e a KL-6 e as suas associações com parâmetros clínicos, como a PaO ₂ , detetando os seus níveis de expressão no soro de doentes com FPI, de forma a explorar os seus papéis na progressão da doença e no valor do seu uso clínico.	Compara 40 doentes com FPI face a 20 a indivíduos sem DIP (grupo de controle).	Os níveis séricos de KL-6 estão significativamente mais elevados em doentes com FPI (495,07 ± 48,89 U/ml) em comparação com o grupo de controle (300,59 ± 32,34 U/ml), correlacionando-se positivamente com o dano fibrótico pulmonar e negativamente com a função pulmonar, indicada pela PaO ₂ . A KL-6 apresenta alta sensibilidade e especificidade na avaliação da progressão da FPI, com AUC de 0,813 na condição geral e 1,000 em fases de agravamento. Estes resultados destacam a utilidade da KL-6 como biomarcador para diagnóstico, monitorização e prognóstico da doença, com níveis flutuando conforme a progressão ou melhoria do quadro clínico. Não foi estudada a MMP-7.
Kamiya Y., et al. (32) 2019 <i>Prognostic factors for primary Sjögren's syndrome-associated interstitial lung diseases</i>	Estudo de coorte retrospectivo	Avaliar as características clínicas e os fatores prognósticos em doentes com DIP-pSS.	Analisa 99 doentes com DIP-pSS.	Níveis elevados de KL-6, no momento do diagnóstico de DIP-pSS, estão associados a pior prognóstico, com taxas de mortalidade mais altas em doentes com valores acima de 800 U/ml (<i>cut-off</i> definido para dividir os doentes em 2 grupos, com KL-6 sérica elevada e baixa). Mesmo após ajuste por idade e género, a KL-6 permaneceu como fator preditivo independente de mau prognóstico, com o valor de corte ideal de 800 U/ml determinado por análise da ROC. Além disso, enquanto os achados da TCAR não mostraram correlação com o prognóstico, os níveis de KL-6 destacaram-se como um biomarcador não invasivo e confiável para prever a evolução clínica e auxiliar na gestão precoce e direcionada destes doentes. Não foi estudada a MMP-7.
Jiang D., et al. (19)	Estudo retrospectivo	Investigar a importância da KL-6 em doentes	Compara 100 doentes com FPI, com um grupo	Os níveis séricos de KL-6 estavam significativamente mais elevados em doentes com FPI (1344 ± 140,4 U/ml) face àqueles com outras DIP

<p>2022</p> <p><i>Krebs von den Lungen-6 levels in untreated idiopathic pulmonary fibrosis</i></p>		<p>com FPI e possíveis parâmetros que possam afetar os níveis de KL-6.</p>	<p>de doentes com outras DIP, (86 com POC e 41 com sarcoidose) e com 298 controlos saudáveis.</p>	<p>(850,7 ± 125,4 U/ml) e aos controlos saudáveis (248,6 ± 7,406 U/ml), sugerindo que KL-6 pode ser útil para diferenciar FPI de outras condições e indivíduos saudáveis.</p> <p>Um valor de <i>cut-off</i> de 540,5 U/ml demonstrou sensibilidade de 81,98% e especificidade de 95,97% para diagnosticar FPI, destacando o bom desempenho da KL-6 como marcador diagnóstico.</p> <p>O estudo dividiu os doentes em 3 grupos conforme os níveis séricos de KL-6 – superiores a 1000 U/ml, entre 500 e 1000 U/ml e inferiores a 500 U/ml -, sendo que aqueles com níveis >1000 U/ml apresentaram função pulmonar mais comprometida, especificamente piores valores de CVF% prevista, volume expiratório forçado no 1º segundo, após uma inspiração máxima (FEV1)% previsto, CPT% prevista e maior gravidade radiológica em termos de fibrose, indicando que a KL-6 também pode refletir a gravidade da doença.</p> <p>Os níveis de KL-6 no soro (1344 ± 140,4 U/ml) foram significativamente maiores do que no LBA (245,2 ± 49,1 U/ml), com uma correlação positiva entre os dois, mostrando que o sangue periférico pode refletir os níveis pulmonares de forma não invasiva.</p> <p>Doentes com FPI e anticorpos antinucleares (ANA) positivos apresentaram níveis mais elevados de KL-6 (2226 ± 639,8 U/ml face a 1201 ± 104,1 U/ml), sugerindo que os ANA podem influenciar a secreção de KL-6, embora sem impacto significativo na função pulmonar ou na composição celular do LBA.</p> <p>A KL-6 mostrou-se estável nos doentes com FPI, sem ser influenciada por histórico de tabagismo, exposição ambiental ou infecção pulmonar, e apresentou uma fraca correlação positiva com o antigénio carcinoembrionário e a proporção de linfócitos no LBA.</p> <p>Não foi estudada a MMP-7.</p>
<p>d’Alessandro M., et al. (33)</p> <p>2020</p> <p><i>BAL biomarkers’ panel for differential</i></p>	<p>Estudo prospetivo</p>	<p>Investigar um painel de biomarcadores no LBA de doentes com DIP, com o objetivo de avaliar sua utilidade na diferenciação de diferentes tipos de DIP,</p>	<p>Compara 41 doentes com sarcoidose, 11 com cPH, com outras DIP e com 24 indivíduos sem DIP.</p> <p>Os doentes incluídos em outras DIP foram 12 com FPI, 4 com PINE, 3 com</p>	<p>Os níveis de KL-6 no LBA estavam significativamente mais elevados em doentes com sarcoidose (291 U/ml) e cHP (217 U/ml) em comparação ao grupo de controlo (128 U/ml). A análise da curva ROC, mostrou que as concentrações de KL-6 no LBA têm capacidade para diferenciar sarcoidose de outros diagnósticos, com uma área sob a curva de 74%. O valor de <i>cut-off</i> ideal de KL-6 foi de 221 U/ml, apresentando especificidade de 73% e sensibilidade de 69%, indicando que valores acima desse limite são sugestivos de sarcoidose.</p>

<i>diagnosis of interstitial lung diseases</i>		particularmente a sarcoidose.	DIP associada a DTC, 4 com EFPC e 1 com DIP associada a bronquiolite.	Os níveis de KL-6 no LBA correlacionaram-se com as concentrações totais de proteína no LBA. Em doentes com sarcoidose, houve uma correlação direta com a razão das células T CD4+/CD8+ e uma correlação inversa com as percentagens de células <i>natural killer</i> (NK) e <i>natural killer t-like</i> (NKT-like). No entanto, os níveis do biomarcador no LBA não apresentaram relação com os estadios radiológicos de <i>Scadding</i> , possivelmente devido ao número limitado de doentes com sarcoidose fibrótica no estudo (n=4). Não foi estudada a MMP-7.
Wang T., et al. (2) 2024 <i>Evaluating the diagnostic and therapeutic significance of KL-6 in patients with interstitial lung diseases</i>	Estudo observacional retrospectivo	Avaliar o valor diagnóstico da KL-6, da SP-A, da SP-D e da MMP-7 na distinção de doentes com DIP e de indivíduos com outras doenças (grupo de controlo).	Compara doentes com DIP, especificamente 100 indivíduos com FPI, face a doentes sem DIP, nomeadamente, 49 com cancro do pulmão, 31 pneumonia bacteriana e 32 tuberculose. O estudo divide os doentes com DIP associadas a DTC e não associadas.	Os níveis séricos de KL-6 foram significativamente mais elevados em doentes com DIP relativamente aos grupos de controlo, quando comparados a estes individualmente ou agrupados em não-DIP. A análise da curva ROC, mostrou que a KL-6 tem alta precisão diagnóstica para distinguir DIP de indivíduos sem DIP, com uma AUC de 0,902 e um <i>cut-off</i> de 582,5 U/ml, cuja sensibilidade e especificidade foram, respetivamente, 76,36% e 91,07%. Os níveis de KL-6 correlacionaram-se com pontuações de fibrose em TCAR e com índices de função pulmonar, indicando maior gravidade da doença em doentes com níveis mais elevados. Por outro lado, os níveis de MMP-7 também estavam elevados em doentes com DIP face aos grupos de controlo com infeções (pneumonia bacteriana e tuberculose), embora de forma menos acentuada que a KL-6. A precisão diagnóstica da MMP-7 foi baixa, com uma AUC inferior a 0,7, sensibilidade de 74,31% e especificidade de 43,75%. Tanto a KL-6 como a MMP-7 não mostraram diferenças significativas entre subgrupos de DIP, DIP-DTC e não associada a DTC, tendo valor prognóstico limitado.
Chung C., et al. (34) 2022 <i>Baseline serum Krebs von den Lungen-6 as a biomarker for the disease progression in</i>	Estudo retrospectivo	Avaliar os biomarcadores séricos basais, KL-6 e a contagem de monócitos, para prever a progressão da doença na FPI.	Analisa 74 doentes com FPI ao longo do tempo, sendo que 64 estavam a receber tratamento com pirfenidona, 1 com nintedanib e 1 com ambos	O nível basal de KL-6 foi significativamente mais elevado no grupo que apresentou progressão da doença (1228,0 U/ml) em comparação ao grupo com doença estável (605,5 U/ml). O estudo dividiu os doentes em níveis basais elevados de KL-6 (≥ 1000 U/ml) e em níveis baixos (<1000 U/ml), sendo que o primeiro grupo foi associado de forma independente à progressão da FPI. Os níveis basais de KL-6 mostraram correlação inversa com a função pulmonar, incluindo a CVF, a DLCO e a CPT. Tal indica que níveis mais altos de KL-6 estão associados a pior função pulmonar.

<i>idiopathic pulmonary fibrosis</i>				<p>O grupo com KL-6 elevado apresentou maior contagem de monócitos, menor DLCO e menor saturação de oxigénio na PM6M face ao grupo com KL-6 abaixo de 1000 U/ml.</p> <p>Por outro lado, mudanças intervalares nos níveis de KL-6 não demonstraram associação significativa com a proporção de progressão da doença, nem diferenças relevantes nas funções pulmonares medidas ao longo do tempo, o que sugere que o nível basal de KL-6 tem maior valor preditivo para a progressão da doença do que as suas alterações ao longo do tempo.</p> <p>Não foi estudada a MMP-7.</p>
<p>Guo L., et al. (35)</p> <p>2019</p> <p><i>Clinical Research on Prognostic Evaluation of Subjects With IPF by Peripheral Blood Biomarkers, Quantitative Imaging Characteristics and Pulmonary Function Parameters</i></p>	<p>Estudo de coorte prospectivo de centro único</p>	<p>Investigar o valor preditivo de biomarcadores sanguíneos combinados, função pulmonar e monitorização quantitativa por sistema de diagnóstico assistido por computador em doentes com FPI.</p>	<p>Analisa 126 doentes com FPI</p>	<p>Os níveis séricos de KL-6 demonstraram estar associados à progressão da DIP. Particularmente, valores basais elevados de KL-6 correlacionaram-se com alterações anuais na CVF, DLCO e CPT, indicando uma progressão mais rápida da disfunção pulmonar e maior volume de reticulação e lesões monitorizadas por sistemas de diagnóstico assistido por computador.</p> <p>Os níveis basais de KL-6 sérica foram significativamente mais elevados no grupo de não sobreviventes ($1360,9 \pm 497,4$ U/ml) face ao grupo de sobreviventes ($535,3 \pm 214,2$ U/ml).</p> <p>Como biomarcador preditivo, a KL-6 permitiu estimar o prognóstico da FPI: doentes com níveis inferiores a 800 U/ml apresentam maior sobrevida média (56,9 meses) em comparação aos níveis superiores (23,1 meses). Além disso, os níveis de KL-6 correlacionam-se com a progressão observada em TCAR, incluindo aumento do volume de "favo de mel". Juntamente com variáveis como o ligante de quimiocina 13, a função pulmonar e características de imagem, a KL-6 permanece associado à mortalidade, mesmo após ajustes para idade e sexo, reforçando a sua relevância clínica.</p> <p>Não foi estudada a MMP-7.</p>
<p>d'Alessandro M., et al. (36)</p> <p>2024</p> <p><i>Diagnostic Performance of CLEIA Versus FEIA</i></p>	<p>Estudo prospectivo de centro múltiplo</p>	<p>Comparar os dois métodos analíticos, FEIA e CLEIA, para deteção de KL-6 no soro e LBA, com o objetivo de validar ainda mais o seu valor diagnóstico</p>	<p>Compara 36 doentes com FPI, 74 com sarcoidose, 15 com DIP associadas a DTC, nomeadamente, 6 com AR, 6 com ES e 3 com SS, e 33 com outras DIP (6 com PH fibrótica,</p>	<p>O estudo demonstrou uma concordância diagnóstica significativa entre os métodos CLEIA e FEIA para a deteção de KL-6, tanto em amostras de LBA como em soro. As concentrações de KL-6 no LBA foram geralmente mais baixas do que no soro, com diferenças estatisticamente significativas em ambos os métodos. Doentes com FPI apresentaram níveis séricos de KL-6 mais elevados em comparação</p>

<p><i>for KL-6 Peripheral and Alveolar Concentrations in Fibrotic Interstitial Lung Diseases: A Multicentre Study</i></p>		<p>em diferentes DIP, incluindo na FPI, nas DIP associadas a DTC e na sarcoidose.</p>	<p>com 3 com PINEI, 3 com POC, 11 com pneumonia intersticial idiopática inclassificável, 2 com linfangioleiomiomatose, 4 com pneumonia eosinofílica crónica e 4 com histiocitose pulmonar de células de Langerhans).</p>	<p>com outras DIP, enquanto os níveis no LBA foram menores em comparação com a sarcoidose e as outras DIP. Valores de <i>cut-off</i> foram estabelecidos para distinguir FPI de outras DIP, como 248,3 U/ml no LBA (sensibilidade de 61,5% e especificidade de 73%) e 1070 U/ml no soro (sensibilidade de 67,65% e especificidade de 89,29%). Além disso, concentrações séricas de KL-6 correlacionaram-se inversamente com a DLCO% e a CVF% e diretamente com a idade. No LBA, os níveis de KL-6 correlacionaram-se diretamente com os linfócitos alveolares e inversamente com os neutrófilos alveolares. O método CLEIA destaca-se pela rapidez e automação, sendo preferível para uso clínico. Não foi estudada a MMP-7.</p>
---	--	---	--	--

4. Discussão

Após a análise dos dados obtidos, dos diversos artigos, foi possível verificar-se uma relação entre os níveis de KL-6 e MMP-7 e a gravidade, progressão e pior prognóstico das DIP com padrão fibrosante. Entre as diversas doenças analisadas, a FPI destacou-se como a mais relevante, visto ter sido explorada num maior número de artigos e com maior profundidade, proporcionando conclusões mais significativas. Contudo, a discrepância nos critérios de exclusão utilizados nos diversos estudos dificultou a análise comparativa entre doentes e consequentes valores de KL-6 e MMP-7, condicionado a obtenção de conclusões.

4.1. Biomarcador KL-6

4.1.1. Diagnóstico

No que concerne aos níveis séricos da KL-6, estes registaram-se, na generalidade dos estudos, significativamente mais elevados aquando da presença de DIP, comparativamente a indivíduos saudáveis ou com condições clínicas que não envolvessem o desenvolvimento de fibrose pulmonar, como a pneumonia bacteriana. Em indivíduos com FPI, os valores de KL-6 foram até, muitas vezes, superiores a doentes com outras DIP, à exceção de dois estudos que reportaram níveis mais elevados na PINEF (27), na aPH e cPH (14).

Particularmente na FPI, os valores séricos médios da KL-6 frequentemente ultrapassaram as 800 U/ml (15,17,19,27,31) e, em alguns casos, atingiram limites superiores a 1000 U/ml (15,17,19). Estes valores mostraram-se consideravelmente superiores aos controlos saudáveis, cujos níveis foram de 289,3 (27) e 248,6 U/ml (7), e aos grupos sem DIP, que apresentaram uma média de 300, 59 U/ml (8).

É importante referir que um estudo registou níveis de KL-6 mais baixos em doentes com FPI, com uma média de 495,07 U/ml, mas, ainda assim, significativamente mais elevados em comparação ao grupo de controlo (8).

Além disso, os níveis de KL-6 de doentes com FPI também se mostraram, em muitos dos estudos, significativamente diferentes de outras DIP, tanto de grupos individuais de doenças específicas, como foi o caso da sarcoidose e da cPH (14,15), ou agrupados em outras DIP (19,36).

Relativamente a outras DIP, como aquelas associadas a DTC, um estudo revelou que os níveis séricos basais de KL-6 eram significativamente mais elevados em doentes com DIP-

ES do que em indivíduos saudáveis (11). Outro estudo, por sua vez, demonstrou que os níveis deste biomarcador também estavam consideravelmente mais altos no grupo com DIP-pSS, quando comparados aos doentes com pSS sem DIP ou com pSS e DIP de classificação indeterminada (16). Também, existiram 2 artigos que estudaram a EFPC, um deles registou valores de KL-6 significativamente diferentes entre os grupos de controlo, com enfisema isolado e com EFPC (17). O outro estudou doentes com DPOC face a indivíduos com esta patologia e com EFPC simultaneamente, tendo registado valores do biomarcador consideravelmente mais altos no segundo grupo. Este estudo ainda demonstrou que a KL-6 é um fator preditivo independente para a presença de DIP, concluindo que um aumento de 100 U/ml eleva a probabilidade de EFPC em 1,11 vezes (30).

Muitos dos estudos calcularam, ainda, um *cut-off* para diagnosticar a FPI, através da análise da curva ROC, contudo estes valores foram muito variáveis. Nos artigos, em que o *cut-off* foi estabelecido para distinguir doentes com FPI de indivíduos saudáveis, este foi mais baixo, variando entre 398 e 476 U/ml (23,27). No entanto, naqueles em que já foram usados grupos com outras DIP e até grupos com outras doenças pulmonares, infecciosas ou oncológicas, o limite para diagnosticar a FPI aumentou, variando entre 540,5 e 1678 U/ml (2,14,15,19,36). A maioria dos estudos evidenciou uma alta sensibilidade e especificidade da KL-6 para diagnosticar indivíduos com FPI, variando a primeira entre 75% (15) e 96,9% (23) e a segunda entre 69,7% (15) e 98,5% (23).

Alguns estudos também estabeleceram valores de referência para diferenciar outras DIP. Um deles determinou o limite de 803,5 U/ml para distinguir a sarcoidose das demais DIP (15), enquanto outro definiu 1115 U/ml para diferenciar cPH e FPI (14). Ambos os valores apresentaram sensibilidades superiores a 70%. No entanto, as especificidades variaram: o primeiro atingiu 86,4%, enquanto o segundo foi de 68%, um valor abaixo do esperado.

Assim, os dados supramencionados, sugerem que este biomarcador poderá apresentar um papel essencial, quer na deteção precoce das DIP, como no seu diagnóstico diferencial, visto os valores basais médios serem consideravelmente distintos de indivíduos saudáveis, de outras condições clínicas, e entre doenças intersticiais. Adicionalmente, um estudo mostrou que a KL-6 permaneceu estável em doentes com FPI, sem sofrer influência do histórico de tabagismo, exposição ambiental ou infeção pulmonar (19), o que reforça a sua potencial utilidade clínica.

Contudo, apesar de se ter observado individualmente nos artigos que os níveis médios de KL-6 são significativamente diferentes entre DIP, ao comparar os valores do biomarcador entre estudos, estes são muito variáveis nas diversas patologias e, por vezes, bastante

próximos. Por exemplo, os valores médios séricos da KL-6 no artigo que estudou a PINEF (1042 U/ml) (27) aproximam-se dos observados noutros artigos em doentes com cPH (1146 U/ml) (15) e com FPI (1128,8 U/ml) (17). Além disso, os valores de *cut-off* para diagnosticar doentes com FPI foram também muito variáveis entre estudos, assim como as suas sensibilidades e especificidades, apresentando um intervalo muito grande entre o valor mais baixo e o mais alto. É evidente que as variáveis e os critérios de cada estudo foram diferentes, contudo estas discrepâncias comprovam que é necessário realizar mais estudos, aplicando metodologias padronizadas, e considerar fatores como a heterogeneidade das populações estudadas, os métodos de medição utilizados e possíveis influências de comorbidades, a fim de se estabelecer valores de referência mais consistentes e reproduzíveis.

Ainda, foi analisado em três artigos os valores de KL-6 no LBA, evidenciando concentrações significativamente inferiores às observadas no sangue periférico, com valores médios em entre 217 e 291 U/ml nas DIP (19,33,36). Porém, esses níveis ainda se mostraram distintos tanto em relação aos grupos de controlo quanto entre diferentes DIP, como foi o caso da sarcoidose e da cPH (33), reforçando a capacidade diagnóstica da KL-6. Também, um destes estudos identificou uma correlação positiva entre as concentrações no LBA e no sangue periférico (19), sugerindo que a medição sérica pode refletir, de forma não invasiva, os níveis pulmonares deste biomarcador.

4.1.2. Monitorização e prognóstico

A KL-6 também mostrou ter utilidade na monitorização e prognóstico das DIP. Na generalidade dos estudos, os níveis basais deste biomarcador correlacionaram-se inversamente com a função pulmonar, incluindo a CVF, a DLCO e a CPT, e proporcionalmente com a extensão da doença na TCAR e com a pontuação de fibrose. Ainda, outros artigos observaram que o aumento dos níveis da KL-6 estava relacionado com piores resultados do FEV1% previsto (19) e diretamente com a idade (36).

Estudos analisaram os níveis basais de KL-6 em doentes com progressão de FPI, observando valores entre 826,3 (31) e 1228,0 U/ml (34), enquanto indivíduos com doença estável apresentaram valores entre 605,5 (34) e 629,0 U/ml (31). Muitos artigos dividiram os doentes em níveis de KL-6 aumentada ou diminuída, utilizando como valor limite 800 ou 1000 U/ml, dependendo do estudo (19,31,32,34,35). Os doentes com o biomarcador aumentado apresentaram maior IMC (31), pior função pulmonar (19,31,34,35), menor saturação mínima de oxigénio na PM6M (34) e maior gravidade radiológica (19,31,35), refletindo um pior prognóstico.

Além disso, os níveis basais de KL-6 foram significativamente mais elevados nos grupos de não sobreviventes (1097 e 1360,9 U/ml) em comparação ao grupo de sobreviventes (694 e 535,3 U/ml) (18,35), demonstrando o seu potencial como preditor de mortalidade. De forma semelhante, valores superiores ao delimitado pelo estudo estiveram associados a uma menor sobrevida média (32,35). Um dos artigos calculou até em quanto tempo se refletia este aumento de sobrevida: doentes com o biomarcador aumentado apresentaram uma sobrevida média de 23,1 meses, enquanto aqueles com valores inferiores exibiram uma sobrevida significativamente maior - 56,9 meses (35).

A evolução dos níveis de KL-6 ao longo do tempo também mostrou impacto prognóstico. Um estudo identificou três padrões de variação: aumento, estabilidade e redução (10). O grupo com aumento progressivo de KL-6 demonstrou maior declínio da CVF e menor sobrevida, sugerindo que a progressão da doença pode ser acompanhada por elevações deste biomarcador. Especificamente, mudanças anuais superiores a 51,8 U/ml foram associadas a pior prognóstico, com uma especificidade de 82,1%. Tal faz-nos crer que a análise seriada dos níveis do biomarcador pode fornecer informações sobre a resposta ao tratamento.

Entretanto, nem todos os estudos corroboraram esta relação. Em alguns, não foi encontrada correlação significativa entre a variação dos níveis de KL-6 e a CVF, sugerindo que a evolução deste biomarcador pode ser independente da função pulmonar (18,28). Adicionalmente, mudanças intervalares na KL-6 não demonstraram associação significativa com a progressão da doença, reforçando a ideia de que o valor basal pode ter maior relevância prognóstica do que as suas alterações ao longo do tempo. Curiosamente, foi até observado que os níveis séricos de KL-6 podem naturalmente diminuir em indivíduos com FPI não tratada, mesmo nos casos de progressão clínica da doença. Doentes que apresentaram declínio nos níveis de KL-6 exibiram parâmetros clínicos mais desfavoráveis, como dispneia, CVF basal mais baixa, menor percentagem de CVF prevista, menor DLCO, pontuação GAP mais alta e menor saturação de oxigênio na PM6M. Embora o declínio de KL-6 esteja associado a um pior prognóstico, não houve diferença significativa no tempo de sobrevida entre doentes com ou sem essa redução nos níveis do biomarcador (18).

Alguns estudos também estabeleceram valores de *cut-off* para prever a progressão da doença, como 811 U/ml (31) e 1040 U/ml (23) para a FPI, indicando progressão e sobrevida em cinco anos, respetivamente. Na PIU-AR, um *cut-off* de 1377 U/ml foi associado a maior progressão, com 60% de sensibilidade e 93,5% de especificidade (29).

A relação entre a KL-6 e a progressão da DIP também foi evidenciada na TCAR, onde se observou uma relação de proporcionalidade direta com a gravidade do dano fibrótico

(2,27,31,32,35). Além disso, em doentes com FPI, os níveis de KL-6 estavam associados à extensão do “favo de mel” reticulação, opacidade em vidro despolido, fibrose e bronquiectasias de tração (27,31,35), sugerindo que este biomarcador pode auxiliar na identificação de doentes com maior risco de agravamento.

Outro resultado relevante foi a relação entre KL-6 e exacerbações agudas da FPI. Durante o período de um estudo, 13 dos 27 óbitos foram atribuídos a exacerbações agudas, sendo que a maioria (8 doentes) pertencia ao grupo com níveis iniciais de KL-6 ≥ 1000 U/ml (10), indicando que valores elevados podem estar associados a maior risco de eventos adversos graves.

Em síntese, os níveis séricos de KL-6 emergem como um biomarcador promissor na avaliação prognóstica das DIP, especialmente na FPI, mas também nas DIP associadas às DTC, nomeadamente na DIP-ES, na PIU-AR e na DIP-pSS. Níveis elevados estão fortemente associados a pior função pulmonar, maior extensão da fibrose na TCAR, menor sobrevida e maior risco de exacerbação aguda. Os valores de referência para este biomarcador foram bastante mais concordantes entre estudos relativamente ao seu papel na monitorização e prognóstico, comparativamente ao diagnóstico precoce e diferencial. No entanto, ainda existiu alguma variabilidade de resultados, o que destaca a necessidade de mais investigações para padronizar valores de referência e validar sua aplicabilidade na clínica.

4.2. Biomarcador MMP-7

4.2.1. Diagnóstico

A MMP-7 também demonstrou ser um biomarcador promissor no diagnóstico diferencial das DIP. Os seus níveis estavam significativamente elevados em doentes com FPI quando comparados com grupos saudáveis e outras DIP, como a PIU não associada à FPI, a PINE e a sarcoidose, reforçando a sua associação independente com esta patologia. Além disso, a MMP-7 apresentou uma AUC de 0,73 para o diagnóstico diferencial da FPI, com um *cut-off* ideal de 3,91 ng/ml (sensibilidade de 72,3% e especificidade de 66,3%) (22).

Contudo, nem todos os artigos se mostraram em conformidade: num dos estudos a utilidade da MMP-7 no diagnóstico diferencial entre diferentes DIP foi limitada, especialmente face à sarcoidose, onde os seus níveis foram inversamente associados à doença, sugerindo que valores mais baixos podem indicar maior probabilidade de sarcoidose (22). Além disso, embora a MMP-7 estivesse elevada em doentes com DIP comparativamente a indivíduos com infeções respiratórias (pneumonia bacteriana e tuberculose), o seu desempenho

diagnóstico foi inferior ao da KL-6, apresentando uma AUC inferior a 0,7, com sensibilidade de 74,31% e especificidade de apenas 43,75% (2).

Estes resultados sugerem que, embora a MMP-7 possa ser útil como um marcador complementar, a sua precisão no diagnóstico diferencial das DIP ainda é limitada, exigindo mais estudos para validar a sua vantagem na clínica e otimizar a definição de valores de referência.

4.2.2. Monitorização e prognóstico

A MMP-7 demonstrou ser relevante na monitorização da progressão das DIP, apresentando níveis séricos elevados ao longo de um estudo de doentes com FPI e um aumento progressivo com o tempo. Este padrão sugere o seu potencial como marcador da evolução da doença. Ainda, valores basais iguais ou superiores a 3,8 ng/ml estiveram associados a um risco 2,3 vezes maior de progressão da FPI, enquanto níveis elevados foram preditivos de agravamento clínico e declínio da CVF logo após quatro meses de seguimento (20).

Do ponto de vista prognóstico, a MMP-7 mostrou-se associada a piores desfechos na FPI. Um *cut-off* de 12,1 ng/mL foi identificado como preditor de mortalidade por todas as causas e de sobrevivência livre de transplante, com elevadas sensibilidades (95,2% e 92,9%, respetivamente), mas especificidades moderadas (63,2% e 57,8%, respetivamente) (24). Além disso, noutro estudo, um *cut-off* de 9,67 ng/ml foi considerado o valor ótimo para prever a sobrevivência em cinco anos (23). Também, níveis mais elevados deste biomarcador correlacionaram-se negativamente com a DLCO e positivamente com a extensão de fibrose na TCAR e com o *score* GAP, indicando pior função pulmonar e maior gravidade da doença (24).

Na DIP-ES, níveis elevados de MMP-7 também estiveram associados a uma pior função pulmonar, refletida por reduções na CVF e na DLCO, mesmo após ajuste para fatores como idade, hipertensão pulmonar, tabagismo e sexo (13). Além disso, valores elevados aumentaram em 2,05 vezes o risco de morte ou necessidade de transplante. A categorização da MMP-7 em três níveis (<2000 pg/ml, 2000–4000 pg/ml e >4000 pg/ml) demonstrou uma relação direta com a gravidade da doença, sendo que concentrações mais elevadas estiveram associadas a menor sobrevivência livre de transplante (13).

Porém, alguns estudos não observaram na MMP-7 valor preditivo para a progressão da doença e mortalidade. Num artigo, o valor prognóstico da MMP-7 foi limitado ao comparar subgrupos de DIP, incluindo DIP associada ou não a doença do tecido conjuntivo (DTC) (2), sugerindo que seu papel pode ser mais relevante na monitorização da doença do que na

diferenciação entre fenótipos. Assim, torna-se necessário realizar mais ensaios para perceber o potencial papel da MMP-7 como preditor independente de prognóstico nas DIP.

4.3. Painel de biomarcadores

A utilização combinada de biomarcadores tem-se mostrado uma estratégia promissora para melhorar a precisão diagnóstica e prognóstica nas DIP, superando as limitações da análise isolada de cada marcador. Em particular, num dos estudos, a associação entre a KL-6 e a MMP-7 demonstrou um desempenho superior na predição da sobrevivência em doentes com FPI, quando comparada à utilização isolada de cada biomarcador (23). Além disso, a integração desses marcadores num modelo clínico que incluiu a idade, o sexo e a CV% reforçou a capacidade de identificar doentes com maior risco de mortalidade (23), destacando o valor das abordagens combinadas na estratificação prognóstica.

Noutro artigo em que se investigou a sarcoidose, um modelo de regressão logística que integrou a KL-6, a PCR e a contagem de leucócitos demonstrou uma boa capacidade para diferenciar doentes com sarcoidose daqueles com outras DIP (15). De forma semelhante, a combinação da KL-6 com a idade e o TNF- α apresentou elevada precisão (AUC de 0,883) na distinção entre doentes com pSS-DIP e pSS sem envolvimento pulmonar (16). Ainda, outro estudo demonstrou que a combinação da KL-6 e da proteína amiloide sérica A apresentou uma AUC de 0,81 para distinguir a FPI da cPH e da sarcoidose, e um AUC de 0,79 para distinguir a FPI da cPH (15). Estes dados reforçam a utilidade da conjugação de biomarcadores na diferenciação entre DIP com características sobrepostas.

Além da KL-6 e MMP-7, outros biomarcadores têm sido explorados para caracterizar diferentes formas de DIP. A CCL-18, por exemplo, tem sido associada à progressão da fibrose e pior função pulmonar, embora a sua aplicabilidade nas DIP associada à esclerose sistémica ainda seja questionável (11). Já a SP-D tem demonstrado utilidade na diferenciação entre FPI e outras pneumonias intersticiais idiopáticas, especialmente quando combinada com MMP-7 e a osteopontina (2,15,24). Da mesma forma, níveis elevados de SP-D e KL-6 foram encontrados na cPH, diferenciando-a da FPI (14). A periostina, por outro lado, foi associada à progressão da fibrose em algumas DIP, mas sem correlação significativa com a progressão da FPI (27).

A heterogeneidade das DIP e a sobreposição de sintomas e alterações radiológicas reforçam a necessidade do uso de painéis de biomarcadores, integrados a dados clínicos, radiológicos e histopatológicos, para otimizar o diagnóstico diferencial e a predição do prognóstico.

Painéis que combinam a KL-6, a MMP-7 e a SP-D, por exemplo, podem fornecer uma visão mais abrangente da atividade da doença e do risco de progressão, auxiliando na tomada de decisões terapêuticas. Dessa forma, uma abordagem multidisciplinar baseada na conjugação de biomarcadores pode representar um avanço na gestão das DIP, permitindo uma estratificação mais precisa dos doentes e intervenções mais direcionadas.

4.4. Outras correlações

Foram ainda encontradas, acidentalmente, outras correlações ao analisar os resultados dos estudos. Como já referido anteriormente, verificou-se que os doentes com FPI e cPH eram frequentemente ex-fumadores. Por outro lado, os doentes com sarcoidose, habitualmente, não apresentaram historial de tabagismo (15). É importante notar que, embora o tabagismo seja um fator de risco comum em muitas doenças pulmonares, nem todos os pacientes com FPI ou outras DIP são fumadores.

Ao analisar os resultados dos diferentes artigos, encontraram-se ainda algumas informações que são curiosas de referir e relacionar, particularmente no que diz respeito ao LBA.

No último artigo apresentado na tabela de resultados, observou-se uma correlação direta entre os níveis de KL-6 e os linfócitos alveolares, bem como uma correlação inversa com os neutrófilos alveolares (36). Tal sugere uma possível associação entre este biomarcador e o padrão inflamatório predominante em diferentes subtipos de DIP. O aumento dos linfócitos no LBA está frequentemente associado a doenças granulomatosas como a sarcoidose e a pneumonite de hipersensibilidade. Além disso, a correlação dos níveis de KL-6 com as concentrações totais de proteína no LBA (33) reforça o seu papel na atividade inflamatória pulmonar, possivelmente refletindo o grau de permeabilidade alvéolo-capilar e o dano epitelial, já que a KL-6 é uma glicoproteína expressa nas células epiteliais alveolares tipo II e que sua libertação no LBA ocorre em resposta a lesão celular e remodelação pulmonar.

Nos doentes com sarcoidose, a relação positiva entre a KL-6 e a razão das células T CD4+/CD8+ (33) é consistente com a resposta imune mediada por linfócitos T CD4+, caracteristicamente observada nesta doença. A correlação inversa com as percentagens de células NK e NKT-like (33) sugere que a KL-6 pode estar associada com a regulação da resposta inflamatória celular nestes doentes. No entanto, a ausência de uma correlação significativa entre a KL-6 e os estadios radiológicos de *Scadding* (33) pode dever-se ao reduzido número de doentes com sarcoidose fibrótica incluídos no estudo, o que limita a avaliação do papel deste biomarcador na progressão da doença.

Desta forma, os resultados reforçam a relação que a KL-6 apresenta com o microambiente inflamatório pulmonar, contribuindo para a estratificação diagnóstica e prognóstica das DIP.

Tabela 2 – Estádios radiológicos de *Scadding*.

Estádio	Alterações
0	Radiografia sem alterações
I	Adenopatias hilares isoladas
II	Adenopatias hilares e infiltrados pulmonares
III	Infiltrados pulmonares sem adenopatias associadas
IV	Lesões fibróticas avançadas

4.5. Limitações

Apesar da relevância do tema e do avanço no conhecimento sobre os biomarcadores KL-6 e MMP-7 nas DIP-FP, este estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados.

Primeiramente, a dimensão reduzida das amostras em alguns estudos pode comprometer a robustez estatística das análises, limitando a generalização dos resultados. Apenas 3 artigos avaliaram a MMP-7 de forma isolada, 1 analisou-a com outra metaloproteinase da matriz e somente 3 investigaram ambos os biomarcadores em simultâneo, o que reduz a representatividade dos dados e dificulta a obtenção de conclusões definitivas sobre o papel prognóstico e diagnóstico da MMP-7 de forma isolada e associada à KL-6.

Outro desafio a ter em conta foi a heterogeneidade metodológica entre os estudos analisados. Os critérios de exclusão dos participantes variaram entre artigos, tornando complexa a comparação entre diferentes coortes e os valores de KL-6 e MMP-7. Além disso, a caracterização da progressão da doença não foi uniforme, sendo baseada em critérios distintos entre os estudos, ou mesmo em avaliações subjetivas, como a pontuação da fibrose na TCAR.

A distribuição geográfica dos estudos também representa um viés importante, uma vez que 16 dos 25 ensaios clínicos foram realizados em países asiáticos. Isso pode refletir um maior interesse e investimento desses países nesta área da Pneumologia, mas também levanta questões sobre a transferibilidade dos resultados para outras populações, dado que fatores genéticos e ambientais podem influenciar a expressão e os níveis séricos dos biomarcadores.

A abordagem multidisciplinar no diagnóstico e gestão das DIP-FP é fundamental, integrando dados clínicos, radiológicos, histopatológicos e biomoleculares. No entanto, a variabilidade dos resultados entre os estudos, devido a diferenças populacionais, métodos de análise e heterogeneidade das DIP, exige cautela na interpretação dos dados. Nenhum biomarcador isolado apresenta sensibilidade e especificidade, perfeitas apesar de altas, reforçando a necessidade de validação em estudos de coorte independentes.

Adicionalmente, a falta de padronização nos métodos de análise dos biomarcadores compromete a comparação dos resultados. Esta discrepância torna-se evidente no último artigo apresentado na tabela de resultados que compara os métodos CLEIA e FEIA (36), demonstrando que variações nos procedimentos laboratoriais podem interferir significativamente nos valores obtidos.

Diante destas limitações, torna-se evidente a necessidade de estudos futuros com amostras mais amplas, critérios metodológicos harmonizados e uma abordagem multicêntrica, permitindo uma avaliação mais precisa do potencial diagnóstico e prognóstico dos biomarcadores KL-6 e MMP-7 nas DIP-FP.

5. Conclusão

A presente revisão sistemática permitiu explorar o potencial diagnóstico e prognóstico dos biomarcadores KL-6 e MMP-7 nas DIP-FP. A análise dos estudos revelou que a KL-6 apresenta um elevado potencial na diferenciação entre indivíduos saudáveis e doentes com diferentes DIP ou outras condições clínicas, por exemplo infecciosas, bem como na monitorização da progressão da doença e na predição de desfechos clínicos adversos. Níveis elevados deste biomarcador mostraram-se solidamente associados a maior gravidade da doença, pior função pulmonar e menor sobrevida.

A MMP-7 também demonstrou relevância, particularmente no diagnóstico diferencial das DIP, mas os resultados acerca do seu papel prognóstico foram menos consistentes. O número reduzido de estudos que investigaram este biomarcador isoladamente ou em combinação com a KL-6 limita a robustez das conclusões, tornando necessária uma validação adicional através de estudos multicêntricos com amostras mais amplas.

A heterogeneidade metodológica entre os estudos analisados, incluindo variações nos critérios de inclusão e exclusão, métodos laboratoriais e definições de progressão da doença, dificulta a comparação direta dos resultados e reforça a necessidade de uma maior padronização na investigação dos biomarcadores. Além disso, a predominância de estudos conduzidos em populações asiáticas levanta questões quanto à generalização dos resultados para outras populações, dado que há possibilidade de fatores genéticos e ambientais influenciarem os níveis de KL-6 e MMP-7.

Diante destes desafios, futuras investigações devem focar-se na validação da aplicabilidade clínica destes biomarcadores em diferentes populações e contextos, na otimização de valores de referência para o diagnóstico e prognóstico, e na avaliação do benefício da sua utilização em modelos preditivos combinados. O desenvolvimento de abordagens integradas, que conjuguem biomarcadores séricos com dados clínicos, radiológicos e funcionais, poderá representar um avanço significativo na gestão personalizada das DIP-FP, permitindo uma identificação precoce de doentes em risco e a implementação de estratégias terapêuticas mais eficazes.

6. Referências bibliográficas

1. Jameson JL, Hauser SL, Loscalzo J, Longo DL, Kasper DL, Fauci AS. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20th ed. 2016. 1999–2005 p.
2. Wang T, Yao Y, Wang Y, Wei W, Yin B, Huang M, et al. Evaluating the diagnostic and therapeutic significance of KL-6 in patients with interstitial lung diseases. *Heliyon* [Internet]. 2024;10(7):e27561. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e27561>
3. Aloisio E, Braga F, Puricelli C, Panteghini M. Prognostic role of Krebs von den Lungen-6 (KL-6) measurement in idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2021;59(8):1400–8.
4. Zhong D, Wu C, Bai J, Hu C, Xu D, Wang Q, et al. Comparative diagnostic efficacy of serum Krebs von den Lungen-6 and surfactant D for connective tissue disease-associated interstitial lung diseases: A meta-analysis. *Med (United States)*. 2020;99(16):E19695.
5. Cottin V, Teague R, Nicholson L, Langham S, Baldwin M. The Burden of Progressive-Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *Front Med*. 2022;9(February):1–12.
6. Elhai M, Avouac J, Allanore Y. Circulating lung biomarkers in idiopathic lung fibrosis and interstitial lung diseases associated with connective tissue diseases: Where do we stand? *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(3):480–91.
7. Zamfir AS, Zabara ML, Arcana RI, Cernomaz TA, Zabara-Antal A, Marcu MTD, et al. Exploring the Role of Biomarkers Associated with Alveolar Damage and Dysfunction in Idiopathic Pulmonary Fibrosis—A Systematic Review. *J Pers Med*. 2023;13(11):1–15.
8. Zhong B, Luo S. Identifying the link between serum VEGF and KL-6 concentrations: a correlation analysis for idiopathic pulmonary fibrosis interstitial lung disease progression. *Front Med*. 2023;10(December):1–8.
9. Zhang T, Shen P, Duan C, Gao L. KL-6 as an Immunological Biomarker Predicts the Severity, Progression, Acute Exacerbation, and Poor Outcomes of Interstitial Lung Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol*. 2021;12(December):1–11.
10. Wakamatsu K, Nagata N, Kumazoe H, Oda K, Ishimoto H, Yoshimi M, et al. Prognostic value of serial serum KL-6 measurements in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig* [Internet]. 2017;55(1):16–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resinv.2016.09.003>
11. Salazar GA, Kuwana M, Wu M, Estrada-Y-Martin RM, Ying J, Charles J, et al. KL-6 but not CCL-18 is a predictor of early progression in systemic sclerosis-related

- interstitial lung disease. *J Rheumatol*. 2018;45(8):1153–8.
12. Fields A, Potel KN, Cabuhal R, Aziri B, Stewart ID, Schock BC. Mediators of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SSc-ILD): Systematic review and meta-analyses. *Thorax*. 2023;78(8):799–807.
 13. Matson SM, Lee SJ, Peterson RA, Achtar-Zadeh NA, Boin F, Wolters PJ, et al. The prognostic role of matrix metalloproteinase-7 (MMP-7) in scleroderma associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2021;58(6):5–10.
 14. Okamoto T, Fujii M, Furusawa H, Tsuchiya K, Miyazaki Y, Inase N. The usefulness of KL-6 and SP-D for the diagnosis and management of chronic hypersensitivity pneumonitis. *Respir Med [Internet]*. 2015;109(12):1576–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2015.10.005>
 15. Bergantini L, d’Alessandro M, Vietri L, Rana GD, Cameli P, Acerra S, et al. Utility of serological biomarker’ panels for diagnostic accuracy of interstitial lung diseases. *Immunol Res*. 2020;68(6):414–21.
 16. Weng L, Chen Y, Liang T, Lin Y, Liu D, Yu C, et al. Biomarkers of interstitial lung disease associated with primary Sjögren’s syndrome. *Eur J Med Res [Internet]*. 2022;27(1):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40001-022-00828-3>
 17. Kokuho N, Ishii T, Kamio K, Hayashi H, Kurahara M, Hattori K, et al. Diagnostic values for club cell secretory protein (CC16) in serum of patients of combined pulmonary fibrosis and emphysema. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2015;12(4):347–54.
 18. Ishii H, Kushima H, Kinoshita Y, Fujita M, Watanabe K. The serum KL-6 levels in untreated idiopathic pulmonary fibrosis can naturally decline in association with disease progression. *Clin Respir J*. 2018;12(9):2411–8.
 19. Jiang D, Xiao H, Dong R, Geng J, Xie B, Ren Y, et al. Krebs von den Lungen-6 levels in untreated idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Respir J*. 2022;16(3):234–43.
 20. Bauer Y, White ES, de Bernard S, Cornelisse P, Leconte I, Morganti A, et al. MMP-7 is a predictive biomarker of disease progression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res [Internet]*. 2017;3(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/23120541.00074-2016>
 21. Khan FA, Stewart I, Saini G, Robinson KA, Jenkins RG. A systematic review of blood biomarkers with individual participant data meta-analysis of matrix metalloproteinase-7 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J [Internet]*. 2022;59(4):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01612-2021>
 22. Morais A, Beltrão M, Sokhatska O, Costa D, Melo N, Mota P, et al. Serum metalloproteinases 1 and 7 in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial pneumonias. *Respir Med*. 2015;109(8):1063–8.

23. Hamai K, Iwamoto H, Ishikawa N, Horimasu Y, Masuda T, Miyamoto S, et al. Comparative Study of Circulating MMP-7, CCL18, KL-6, SP-A, and SP-D as Disease Markers of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Dis Markers*. 2016;2016.
24. Tzouveleakis A, Herazo-Maya JD, Slade M, Chu JH, Deiuliis G, Ryu C, et al. Validation of the prognostic value of MMP-7 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2017;22(3):486–93.
25. Volkmann ER, Wilhalme H, Assassi S, Kim GHJ, Goldin J, Kuwana M, et al. Combining Clinical and Biological Data to Predict Progressive Pulmonary Fibrosis in Patients With Systemic Sclerosis Despite Immunomodulatory Therapy. *ACR Open Rheumatol*. 2023;5(10):547–55.
26. Dunwoody CJ, Krenzischek DA, Pasero C, Rathmell JP, Polomano RC. Assessment, Physiological Monitoring, and Consequences of Inadequately Treated Acute Pain. *Pain Manag Nurs*. 2008;9(1 SUPPL):11–21.
27. Ohta S, Okamoto M, Fujimoto K, Sakamoto N, Takahashi K, Yamamoto H, et al. The usefulness of monomeric periostin as a biomarker for idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One*. 2017;12(3):1–17.
28. Maher TM, Gisli Jenkins R, Cottin V, Nishioka Y, Noth I, Selmán M, et al. Circulating biomarkers and progression of idiopathic pulmonary fibrosis: data from the INMARK trial. *ERJ Open Res [Internet]*. 2024;10(4):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/23120541.00335-2023>
29. Lee YS, Kim HC, Lee BY, Lee CK, Kim MY, Jang SJ, et al. The value of biomarkers as predictors of outcome in patients with rheumatoid arthritis-Associated usual interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffus Lung Dis*. 2016;33(3):216–23.
30. Zhou A, Zhang X, Lu R, Peng W, Wang Y, Tang H, et al. Serum Krebs von den Lungen-6 as a potential biomarker for distinguishing combined pulmonary fibrosis and emphysema from chronic obstructive pulmonary disease: A retrospective study. *Heliyon [Internet]*. 2024;10(15):e35099. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e35099>
31. Ko UW, Cho EJ, Oh HB, Koo HJ, Do KH, Song JW. Serum Krebs von den Lungen-6 level predicts disease progression in interstitial lung disease. *PLoS One [Internet]*. 2020;15(12 December):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0244114>
32. Kamiya Y, Fujisawa T, Kono M, Nakamura H, Yokomura K, Koshimizu N, et al. Prognostic factors for primary Sjögren's syndrome-associated interstitial lung diseases. *Respir Med [Internet]*. 2019;159(November):105811. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.105811>
33. d'Alessandro M, Carleo A, Cameli P, Bergantini L, Perrone A, Vietri L, et al. BAL

- biomarkers' panel for differential diagnosis of interstitial lung diseases. *Clin Exp Med.* 2020;20(2):207–16.
34. Chung C, Kim J, Cho HS, Kim HC. Baseline serum Krebs von den Lungen-6 as a biomarker for the disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Sci Rep.* 2022;12(1):1–9.
35. Guo L, Yang Y, Liu F, Jiang C, Yang Y, Pu H, et al. Clinical Research on Prognostic Evaluation of Subjects With IPF by Peripheral Blood Biomarkers, Quantitative Imaging Characteristics and Pulmonary Function Parameters. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2020;56(6):365–72. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2019.08.020>
36. d'Alessandro M, Gangi S, Paggi I, Soccio P, Bergantini L, Pianigiani T, et al. Diagnostic Performance of CLEIA Versus FEIA for KL-6 Peripheral and Alveolar Concentrations in Fibrotic Interstitial Lung Diseases: A Multicentre Study. *J Clin Lab Anal.* 2024;