

# **Fibrose Pulmonar após ARDS – Revisão da Literatura**

**Marcelo Filipe Figueiredo Rocha**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor Miguel Castelo-Branco Craveiro de Sousa

**maio de 2022**



## **Dedicatória**

Aos meus pais, restante família, aos meus amigos e colegas.



## **Agradecimentos**

Primeiramente agradeço aos meus pais: José Manuel da Costa Rocha e Virginia Maria da Silva Figueiredo Rocha por estarem sempre ao meu lado e me acompanharem nesta jornada, e por todos os esforços realizados para atingir esta etapa;

Em seguida à restante família especialmente, ao meu irmão Tiago José de Figueiredo Rocha e à minha avó, Maria Lucinda da Silva Monteiro, que para além de ser uma avó, foi e é uma mãe;

Ao Dr. Miguel Castelo-Branco Craveiro de Sousa, por todo o suporte e ajuda dada neste trabalho que acredito que não seria concretizado sem o mesmo;

Aos meus companheiros e amigos de curso pelo apoio mútuo ao longo destes últimos anos;

Por fim sem falta, à entidade que nos guia, seja Ela denominada de Deus, Universo, Ciência ou qualquer nome que lhe queiramos chamar, pot me ter conduzido até este momento.



## Resumo

A fibrose pulmonar consiste na degradação compacta da matriz extracelular no interstício dos pulmões associada à destruição do parênquima pulmonar, resultando na perda de função pulmonar, podendo ser esta uma das consequências da Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda (SDRA) em doentes internados numa Unidade de Cuidados Intensivos (UCI). Tendo por base o exposto, objetiva-se validar evidência científica sobre a fibrose pulmonar em doentes pós SDRA. Foi realizada uma revisão literária segundo a metodologia proposta pela *Joanna Briggs Institute*. Procedeu-se à pesquisa de estudos datados entre 2014 e 2022, nos idiomas português e inglês, recorrendo às seguintes bases de dados: Medline/Pubmed, Web of Science e LILACS. Dois revisores independentes realizam a avaliação crítica, extração e síntese dos dados. Foram incluídos cinco estudos. Os resultados dos mesmos evidenciaram casos de fibrose pulmonar em doentes pós SDRA, com maior duração do uso de ventilador e com tempo na UCI significativamente mais elevado. A mortalidade hospitalar é também mais elevada no grupo de doentes com fibrose pulmonar.

## Palavras-chave

Fibrose Pulmonar; Síndrome de Dificuldade Respiratória; Unidade Cuidados Intensivos.



## **Abstract**

Pulmonary fibrosis consists of the compact degradation of the extracellular matrix in the interstitium of the lungs associated with the destruction of the lung parenchyma, resulting in loss of lung function, which may be one of the consequences of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) in patients admitted to a Care Unit. Intensives (ICU). Based on the above, the objective is to validate scientific evidence on pulmonary fibrosis in post-ARDS patients in ICU. A systematic review was carried out according to the methodology proposed by the Joanna Briggs Institute. A search was carried out on studies dated between 2014 and 2022, in Portuguese and English, using the following databases: Medline/Pubmed, Web of Science and LILACS. Two independent reviewers perform the critical evaluation, extraction and synthesis of the data. Five studies were included. Their results showed cases of pulmonary fibrosis in post-ARDS patients, with longer duration of ventilator use and significantly longer ICU time. Hospital mortality is also higher in the group of patients with pulmonary fibrosis.

## **Keywords**

Pulmonary fibrosis; Respiratory Difficulty Syndrome; Intensive Care Unit.



# Índice

1. Introdução.....	1
2. Metodologia .....	5
3. Resultados.....	9
4. Discussão .....	13
5. Conclusões .....	15
6. Bibliografia.....	17



## **Lista de Figuras**

Figura 1. Diagrama de fluxo PRISMA.....	9
---	---



## **Lista de Quadros**

Quadro 1 Critérios de inclusão dos estudos .....	7
Quadro 2 Síntese das evidências dos estudos .....	10



## **Lista de Acrónimos**

ECM	Matriz Extracelular
SIRS	Síndrome Resposta Inflamatória Sistémica
JMIP	Jornadas de Medicina Intensiva da Primavera
IRA	Insuficiência Respiratória Aguda
SRDA	Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos



## 1. Introdução

A Síndrome de Dificuldade Respiratória (SDR) representa uma patologia frequente em Cuidados Intensivos, sendo a *acute respiratory distress syndrome* – ARDS, Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda (SDRA), uma condição que põe em risco a vida do doente, cuja possibilidade de sobrevivência é determinada de acordo com a gravidade da lesão pulmonar (1). Para Costa (2019) “quanto mais elevado for o grau da lesão, maior será a sintomatologia presente maior a taxa de mortalidade. A sua designação de “síndrome” deve-se à amplitude de fenótipos e à heterogeneidade que lhe é característica, apresentando variados processos patológicos em diferentes doentes, e dependendo de fatores, não só clínicos, como também genéticos e ambientais” (1). Por norma, o seu início é pautado pela ocorrência de situações indutoras, configurando-se como “o culminar de sérias condições clínicas pré-existentes, pelo que o seu diagnóstico irá basear-se em uma panóplia de manifestações clínicas” (1), devidas a presença de edema alveolar de causa não cardíaca. Deste modo, a probabilidade de um doente poder desenvolver SDRA está dependente, na maioria das situações, da presença de condições prévias, o que a torna transversal a todas as faixas etárias. Por fim e resumindo, esta síndrome é nada mais e nada menos que uma apresentação clínica que resulta de uma lesão pulmonar direta ou indireta, com significativas taxas de mortalidade e morbidade

A etiologia da SDRA é dividida em duas grandes causas: as directas, que consiste em uma agressão directa à estrutura pulmonar desencadeando assim a patologia nas quais se inclui a pneumonia, aspiração do conteúdo gástrico, afogamento, inalação de gases tóxicos, hábitos tabágicos etc; e as causas indirectas, caracterizadas pela ocorrência de uma inflamação sistémica que provocará a lesão pulmonar, tais como a sepsis, choque não cardiogénico, trauma, intoxicações medicamentosas entre outras (3,4,5).

Um estudo observacional retrospectivo, no qual procuraram caracterizar os casos de uma Unidade de Cuidados Intensivos, num espaço temporal de dois anos. Foram pesquisados os dados sociodemográficos dos doentes, etiologia, comorbilidades, complicações, duração do internamento e óbitos. O mesmo estudo indica que em 40 doentes, com uma mediana de 72,5 anos de idade e um ratio feminino: masculino  $\approx 1:1,86$ , 55% dos que apresentavam SDRA tiveram etiologia pulmonar. A causa mais frequente foi a Pneumonia (20%), com uma mediana da duração do internamento equivalente a 10,7 dias, tendo progredido para óbito 60% dos doentes. O estudo concluiu que a SDRA está associada a internamentos prolongados e significativa mortalidade (6).

Em Portugal, no ano de 2001, foi apresentado um estudo nas Jornadas de Medicina Intensiva da Primavera (JMIP), com a contribuição de duas UCI's de Lisboa, duas do Porto, uma de Matosinhos e uma de Gaia, onde foram registados dados quase sincrónicos, nos quais se constatou que a sépsis grave era a principal causa de SDRA, em detrimento da pneumonia bacteriana (7).

A existência de um agente causal associado a factores de risco não modificáveis (idade, comorbilidades) e modificáveis (ventilação mecânica, balanço hídrico) contribuem para alterações a nível da circulação alvéolo-capilar. A formação de edema a nível alveolar, na qual contribuem agentes inflamatórios (neutrófilos, macrófagos células epiteliais) levam a que haja uma fibroproliferação com conseqüente deposição de matriz extracelular (fibrose) que poderá ser uma condição para toda a vida ou apenas passageira.

Entende-se por fibrose pulmonar a deposição compacta de matriz extracelular (ECM) no interstício dos pulmões ao qual se associa à destruição do parênquima pulmonar que culmina com o perda da sua função. As manifestações clínicas que a caracterizam são tosse seca, dispneia e fadiga, salientando-se que, em algumas situações, pode ocorrer a perda de peso e assim, a condição física do doente deteriorar-se. A “longo prazo, a capacidade de difusão alveolo-capilar pelo monóxido de carbono será reduzida e um padrão restritivo na espirometria são as anormalidades funcionais mais comuns que podem ser encontradas (8,9).

Fisiopatologicamente falando e de forma mais concreta este fenómeno divide-se em três principais fases, a primeira fase aguda – “exsudativa” (□ 6 dias) é caracterizada por edema alveolar ou intersticial, ocorrendo a acumulação de células inflamatórias agudas e eritrócitos no interior dos alvéolos, com lesão do epitélio e endotélio, dando origem à formação de membranas hialinas nos alvéolos; na segunda fase, “subaguda” – proliferativa (7-14 dias), ocorre a reabsorção do edema, proliferação dos pneumócitos tipo II e infiltração fibroblástica com deposição de fibras de colagénio; na terceira fase, “estado crónico” – fibrose (> 14 dias), ocorre a nível alveolar a substituição dos neutrófilos por células mononucleares e macrófagos, sendo este um processo de “reparação do epitélio alveolar com fibrose acentuada”. No final deste processo e caso os pacientes apresentem comorbilidades que inviabilizem a eficaz resolução o óbito dos mesmos poderá ocorrer (5,10).

Estudos experimentais e clínicos indicaram os neutrófilos como sendo as células mais relevantes na patogénese da SDRA, todavia, estas não são as únicas, dado que esta condição clínica pode estar presente em doentes com profunda neutropenia. Os macrófagos alveolares constituem igualmente como factores importantes, pois libertam

citocinas que dão início ou ampliarão as respostas inflamatórias, o que é análogo às plaquetas. As evidências apontam para as células endoteliais e epiteliais não são apenas tidas como alvo da lesão, uma vez que participam também provavelmente de uma forma ativa neste processo (11).

A SDRA consiste, assim, numa forma aguda, difusa e inflamatória de lesão pulmonar associada a uma multiplicidade de etiologias, surgindo também em muitos doentes infetados pelo coronavírus 2 (SARS-CoV-2), que além duma elevada gravidade e mortalidade apresentaram várias complicações, entre as quais as pulmonares, em que se destaca a doença intersticial pós-COVID-19, com fibrose pulmonar em alguns casos (8). As evidências científicas revelam que a fibrose pulmonar progressiva pode ser uma causa de mortalidade numa proporção considerável de doentes com SDRA. (12)

Num estudo desenvolvido em Nova Iorque no ano de 2020 foi documentado que a fibrose pulmonar tornou-se a uma das principais sequelas em doentes com SDRA pós-COVID-19, com 45% dos doentes a revelarem sinais de fibrose pulmonar um mês após a infeção, tendo desenvolvido fibrose pulmonar três/seis meses após a infeção. As limitações persistentes a nível da função respiratória, particularmente no que se refere às trocas gasosas, possivelmente serão mais pronunciadas no subgrupo de pessoas sobreviventes com internamento (13).

Estudos epidemiológicos associados à SDRA assumem-se como fundamentais para se poder diferenciar os mecanismos que causam as possíveis associações não-causais. Proceder à caracterização epidemiológica de uma síndrome, nem sempre é considerada uma tarefa fácil, havendo dois fatores fundamentais que limitam estudos epidemiológicos nesta área: “(i) a supracitada falta de sensibilidade e especificidade dos atuais métodos de diagnóstico e (ii) o facto deste tipo de doentes se encontrarem nos Cuidados Intensivos, que constitui uma barreira para o acesso à informação por parte dos investigadores” (14). O conhecimento minucioso sobre fibrose pulmonar em doentes pós-SDRA é muito importante pois, uma melhor perceção dos mecanismos patofisiológicos constituem um excelente contributo para a prática profissional.



## 2. Metodologia

A revisão da literatura é uma característica essencial da pesquisa acadêmica. Fundamentalmente, o avanço do conhecimento deve ser construído tendo por base estudos de evidência científica anteriores. Rever-se a literatura relevante pressupõe ter-se em consideração a amplitude e a profundidade do corpo de estudos existente e identificarem-se as lacunas a explorar. À semelhança de outras investigações científicas, as revisões sistemáticas da literatura também devem ser válidas, confiáveis e repetíveis (15). Assim, tendo por base o referido anteriormente e objetivando a sistematização do conhecimento atual sobre a prevalência da fibrose pulmonar em doentes pós SDR, realizou-se uma revisão da literatura já existente.

As revisões sistemáticas promovem uma síntese abrangente e imparcial de estudos relevantes num único documento, através de métodos rigorosos e transparentes. Visam sintetizar e resumir o conhecimento existente tendo como objetivo descobrir as evidências relevantes para uma questão (16). De acordo com os mesmos autores, as revisões sistemáticas, também conhecidas como sínteses de pesquisa visam recuperar evidências e sintetizar os resultados dessa pesquisa em evidências aplicáveis à prática. Seguem um processo de pesquisa estruturado que requer métodos rigorosos para garantir que os resultados sejam confiáveis e significativos.

Esta revisão seguiu o método proposto pela *Joanna Briggs Institute* (17) e foi redigida de acordo com o *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses* (PRISMA) (18). Deste modo, a presente revisão seguiu um protocolo ou plano claramente definido onde os critérios sejam objetivamente estabelecidos antes da revisão. Tratar-se-á de uma pesquisa abrangente e transparente, realizada em várias bases de dados, que pode ser replicada e reproduzida por outros pesquisadores. Implica o planeamento de uma estratégia de pesquisa bem pensada, com foco específico ou que responda a uma pergunta definida. Permite, assim, identificar o tipo de informação pesquisada, criticada e relatada dentro de prazos delimitados e quando são realizadas no âmbito da saúde estão ligadas à prática baseada em evidências (16).

Uma revisão da literatura consiste num “artigo de investigação com métodos sistemáticos pré-definidos para identificar sistematicamente todos os documentos relevantes publicados e não publicados para uma questão de investigação, avalia a qualidade desses artigos, extrai os dados e sintetiza os resultados” (19). Constitui uma metodologia e apresentação metódica e replicável, envolvendo, por tal, uma pesquisa abrangente para localizar todos os trabalhos relevantes publicados sobre um assunto.

As melhores revisões sintetizam estudos para tirar conclusões teóricas amplas sobre o que significa uma literatura, ligando a teoria às evidências e as evidências à teoria (15).

A revisão da literatura que se vai desenvolver tem como intuito validar evidência científica sobre a fibrose pulmonar em doentes pós SDRA em UCI.

Uma revisão literária pode ter um conjunto de objetivos a serem alcançados, mas a formulação do problema, a partir do qual evolui a questão da pesquisa, é o objetivo principal (15), sendo esta formulada com base no método PI[C]O, que segue uma estrutura particular para formular a pergunta e facilitar a pesquisa. Partindo desta premissa, definiu-se a seguinte questão de investigação:

- Qual a prevalência de fibrose pulmonar em doentes pós SDRA em UCI?

A realização de uma revisão de literatura requer uma pesquisa meticulosa, objetiva e reproduzível num agregado de recursos, como forma de identificar, o mais possível, estudos na área de acordo com os critérios de inclusão e de exclusão. Existem diversas fontes que podem ser consultadas para uma revisão literária. Para a identificação de estudos relevantes em conformidade com os critérios definidos, procedeu-se a pesquisas que incluam os estudos que datam entre 2014 a 2022, nos idiomas português, espanhol e inglês, recorrendo às seguintes plataformas eletrónicas de bases de dados:

- o Medeline/Pubmed
- o Web of Science
- o LILACS

Foram utilizados os seguintes termos MeSH, consultados no MeSH: “patients” - MeSH Heading; “Pulmonary fibrosis” - MeSH Heading; “acute respiratory distress syndrome” - MeSH Heading; “intensive care unit” MeSH Heading. Todos estes descritores foram conjugados com o operador booleano AND.

Utilizaram-se os referidos descritores, em língua portuguesa e inglesa, nos referidos motores de busca científicos, com o objetivo de realizar uma pesquisa mais aprofundada e para se obterem os artigos completos.

Posteriormente à realização da pesquisa, todas as citações identificadas foram transferidas para o Endnote V7.7.1 (*Clarivate Analytics*, PA, EUA) e os duplicados removidos. Para avaliar a sua elegibilidade, os títulos e resumos foram analisados por dois revisores independentes (SC e CA). Não foi necessária a inclusão de um terceiro

revisor, pois houve consenso.

Após a remoção dos duplicados, a biblioteca dos artigos foi distribuída pelos revisores para seleção independente, e após esse procedimento, as bibliotecas foram reconciliadas para análise da concordância da seleção.

De seguida, foram definidos e aplicados rigorosos critérios de inclusão (cf. Quadro 1).

**Quadro 1.** Critérios de inclusão dos estudos

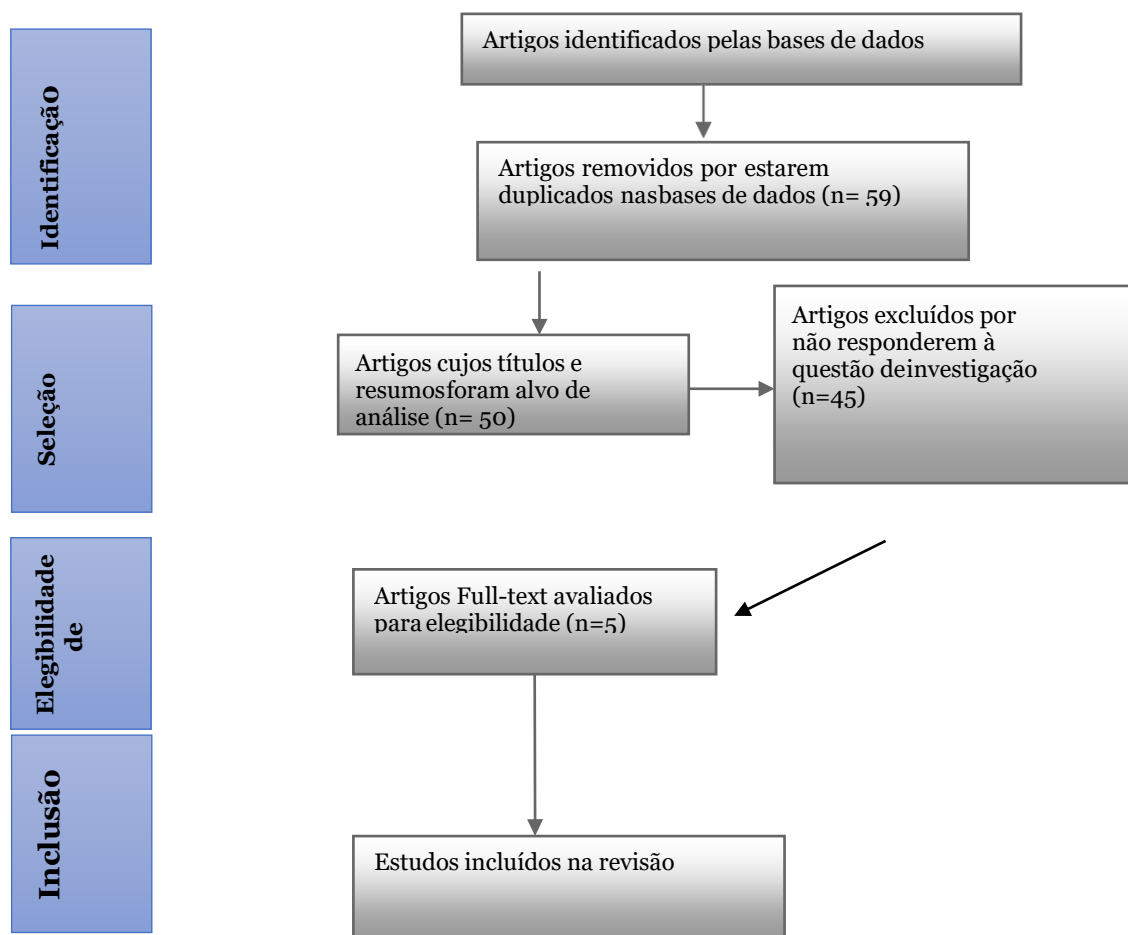
<b>Terminologia de pesquisa</b>	<b>Termos de pesquisa</b>
P – Problema	Pessoa em UCI
I – Intervenção	Identificação de SDRA
C – Intervenção de comparação	-
O – Resultado	Fibrose pulmonar



### 3. Resultados

As etapas de seleção dos estudos que fazem parte do *corpus* de análise encontram-se no diagrama que representará o PRISMA, o qual terá representado as quatro etapas de seleção dos artigos: identificação, seleção, elegibilidade e inclusão.

O diagrama de fluxo PRISMA (cf. figura 1) resume, visualmente, o processo de seleção. Inicialmente regista o número de artigos encontrados e, em seguida, torna o processo de seleção transparente, descrevendo as decisões seguidas nas várias etapas desta revisão. O número de artigos é registado nas diferentes etapas: identificação, seleção, elegibilidade e inclusão (18).



**Figura 1.** Diagrama de fluxo PRISMA

Esta etapa tem por finalidade epitomar os dados resultantes dos estudos incluídos na revisão, promovendo um cômputo da intervenção estudada. São de seguida apresentados os resultados dos estudos e, posteriormente, os resultados da análise de dados. Optou-se por uma síntese narrativa dos estudos selecionados. Concebeu-se uma síntese descritiva com os principais aspetos de cada um dos estudos.

De seguida apresentam-se os principais resultados da análise dos estudos selecionados, os quais foram agrupados e organizados num quadro, a fim de se responder à questão de investigação previamente enunciada, facilitando, assim, a sua compreensão e a comparação entre eles, nomeadamente: autor/ano de publicação; nome do artigo; desenho do estudo; participantes/intervenções e resultados (cf. Quadro 2). Faz-se uma síntese descritiva dos aspetos mais relevantes que cada um dos estudos incluídos reveste, para se dar resposta à questão de investigação enunciada.

**Quadro 2.** Síntese das evidências dos estudos

<b>Autores/ano de publicação</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>Participantes/intervenções</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Resultados</b>
Estudo 1 – Gao et al. (2021)	Estudo prospectivo	232 doentes internados em UCI do Hospital da Universidade de Zhengzhou e do Sixth People's Hospital de Zhengzhou, de janeiro de 2018 a janeiro de 2020. Os doentes apresentavam fibrose pulmonar após infeção por H1N1	Avaliar os resultados de 69 pessoas que sobreviveram à pneumonia H1N1 com pneumonia respiratória grave e complicações e descobertas anormais da CT e desenvolveram fibrose pulmonar pós SDRA	Dos 69 doentes sobreviventes com fibrose pulmonar pós SDRA, 24 eram mulheres e 45 homens, com uma idade média de 53,7±16,8 anos; 18 (26%) não tinham doença subjacente e 14 (20%) apresentavam mais do que uma doença subjacente.
Estudo 2 – Zafrani et al. (2014)	Estudo retrospectivo de 11 anos de doentes com SDRA admitidos numa UCI de um hospital de Paris	83 doentes com SDRA, resultante de doença pulmonar intersticial crónica conhecida ou desconhecida	Descrever as características do estudo clínico e imagiológico, ventilador e resultados, para identificar os preditores de mortalidade e reação aos corticosteroides; verificar a presença de fibrose pulmonar nos doentes com SDRA	A hipertensão pulmonar, a fibrose pulmonar e a lesão renal aguda foram independentemente associadas à mortalidade (odds ratio (OR) 4,55; 95% intervalo de confiança (95%CI) (1,20-17,33); OR, 7,68; (1,78-33,22) e OR, 10,60; (2,25-49,97) respetivamente); 54% dos doentes apresentaram SDRA.
Estudo 3 – Vahdatpour et al. (2020)	Estudo retrospectivo	54 com SDRA internados em 4 UCI de diferentes hospitais da Flórida, EUA	Verificar os resultados da Ventilação por Pressão Positiva Não-Invasiva [NIPPV] antes da IMV para ver se há algum efeito[s] na mortalidade ou morbidade.	Dos 54 doentes tratados com VMI, 20 (37,0%) sobreviveram até à alta hospitalar e 10 (18,5%) estavam vivos com um ano. Não houve diferença significativa de mortalidade entre os doentes submetidos a VNI antes da VMI e os que receberam apenas VMI. Vários determinantes-

				chave dos resultados foram identificados com maior mortalidade, incluindo suporte ventilatório mais elevado, fibrose pulmonar idiopática, esteroides de dose elevada, uso de vasopressores, taquicardias supraventriculares e índice de massa corporal mais elevado.
Estudo 4 – Farghaly et al. (2022)	Estudo de controlo de casos	64 pessoas com fibrose pulmonar pós COVID-19, hospitalizados numa UCI	Estudar o desenvolvimento da fibrose pulmonar pós COVID-19.	A percentagem de doentes na faixa etária $\geq 65$ anos (44%) com desmame ventilatório foi mais elevada. Doentes do sexo masculino (62%) tiveram uma mortalidade mais elevada do que os do sexo feminino (37%); 81% dos doentes A COVID-19 apresentava fibrose pulmonar; 63% necessitaram de ventilação mecânica. Os resultados da tomografia computadorizada e da escala de dispneia foram significativamente mais elevados nos casos graves admitidos na UCI que necessitaram de ventilação mecânica. Uma pontuação mais elevada na tomografia computadorizada também se correlacionou significativamente com uma maior duração de hospitalização e um maior grau de dispneia. Metade dos pacientes da COVID-19 com fibrose pulmonar (50%) que sobreviveu necessitou de oxigenoterapia. A regressão de Cox revelou que o tabagismo e a asma estavam significativamente associados à admissão na UCI e ao risco de mortalidade.
Estudo 5 – Marchioni et al. (2020)	Estudo retrospectivo	Um total de 68 doentes com SDRA, internado numa UCI do Hospital da Universidade de Génova, Itália	Verificar se a ventilação mecânica aumenta o risco de lesões pulmonares induzidas pelo ventilador, podendo levar à fibrose pulmonar e à ventilação mecânica prolongada	Num total de 68 doentes com SDRA internados numa UCI, apresentaram fibrose pulmonar. A duração do uso de ventiladores e o tempo na UCI foi significativamente mais elevado no grupo com fibrose pulmonar. A mortalidade hospitalar foi mais elevada no grupo de fibrose pulmonar do que no grupo sem esta condição clínica (67% vs. 57%).



## 4. Discussão

A SDRA continua a ser um grande problema de saúde, afetando anualmente >190 000 pessoas, com uma mortalidade de 27-45%, dependendo da gravidade da doença e das comorbilidades (19). Apesar dos avanços nos cuidados clínicos, particularmente nas estratégias de proteção pulmonar de ventilação mecânica, a maioria dos sobreviventes experimenta uma deterioração da qualidade de vida relacionada com a saúde durante anos após a doença aguda. Enquanto a maioria dos doentes sobrevive à doença aguda, um subconjunto de sobreviventes da SDRA desenvolve uma resposta fibroproliferativa caracterizada pela acumulação de fibroblastos e deposição de colagénio e outros componentes de matriz extracelular no pulmão (20).

Historicamente, o desenvolvimento de doenças pulmonares fibroproliferativas graves tem sido associado a um mau prognóstico com elevada mortalidade e/ou dependência prolongada do ventilador. Estudos mais recentes também apoiam uma relação entre a magnitude da resposta fibroproliferativa e a qualidade de vida a longo prazo relacionada com a saúde. Os fatores que determinam que os doentes desenvolvem SDRA fibroproliferativa e os mecanismos celulares responsáveis por esta resposta patológica não são bem compreendidos (21).

Os estudos incluídos na presente revisão da literatura revelam uma percentagem significativa de doentes pós SDRA com fibrose pulmonar, com aumento do tempo de internamento e casos de óbito. Mais recentemente, na pandemia de SARS-CoV-2, verificou-se que os doentes acometidos pela COVID-19 desenvolveram fibrose pulmonar, depois da fase aguda da patologia, apresentando fatores de risco, como a idade avançada, sexo masculino, consumo tabágico e doenças crónicas (8,22). Ficou demonstrado que a fibrose pulmonar pós-COVID é uma condição análoga à fibrose, tendo em conta que a caracterização de irreversibilidade do quadro ainda não está bem clarificada.

A fibrose pulmonar refere-se a uma proliferação fibroblástica, que resulta numa intensa deposição de matriz extracelular no interstício do pulmão, obliterando os espaços aéreos, resultando, em alguns casos, em alterações perseverantes e perda progressiva da função pulmonar. Alguns medicamentos, incluindo os corticosteroides e os antifibróticos usados para a fibrose pulmonar idiopática, revelam potencial terapêutico para a prevenção e tratamento desta complicação, cujo prognóstico é variável, com necessidade de transplante de pulmão em alguns casos (8).

As evidências científicas também demonstram que a SDRA é uma síndrome

heterogênea com mecanismos fisiopatológicos complexos, caracterizada por hipoxemia grave e elevada mortalidade. A patogênese da SDRA inclui uma fase exsudativa, uma fase proliferativa e uma fase fibrótica. A hiperplasia celular alveolar tipo II ocorre após o exsudante inicial, resultando na formação de fibroblastos residentes e matriz extracelular. Quando progride para a fase fibrótica, observam-se danos extensivos na membrana e inadequação ou a reepitelização tardia que pode levar ao desenvolvimento de intersticiais e fibrose interalveolar, que requer frequentemente um suporte ventilatório mecânico prolongado (22-25).

Note-se, contudo, que nem todos os doentes com SDRA progridem para a fase fibrótica, segundo Burnham EL et al (2014) em um estudo realizado apenas 43% dos pacientes desenvolveram fibrose (32). Este fenômeno ocorre devido ao fato de que qualquer desequilíbrio que ocorra nos mediadores profibróticos ou antifibróticos pode afetar a progressão para a fase fibroproliferativa. Nos doentes com SDRA, a fibrose pulmonar leva frequentemente a uma ventilação mecânica prolongada e a fracos resultados clínicos (19).

Uma estratégia de ventilação protetora dos pulmões continua a ser a pedra angular do tratamento da SDRA e tem sido positivamente correlacionado com a melhoria da sobrevivência; no entanto, acarreta o risco de lesão pulmonar induzida por ventilador e subsequente fibrose pulmonar (28,24). Os estudos analisados são unânimes ao referirem que ainda não se estabeleceram os parâmetros ótimos de ventilação para doentes com lesões resultantes fibrose pulmonar.

Os doentes com SDRA necessitam de estratégias ventilatórias que revelam ser necessárias para a minimização da mortalidade em curto prazo, como a ventilação protetora e a ventilação em decubito ventral. Todavia, os sobreviventes têm mais tempo de hospitalização, quer na UCI, quer no hospital, e experienciam uma redução na sua qualidade de vida.

## 5. Conclusões

Esta revisão da literatura mostra que os doentes SDRA podem desenvolver fibrose pulmonar, tendo sido submetidos a ventilação mecânica durante mais tempo o que contribuiu um maior tempo de permanência na UCI. A mortalidade hospitalar é mais elevada no grupo de pessoas com fibrose pulmonar do que no grupo sem fibrose. Ficam também evidentes as consequências causadas pela fibrose pulmonar pós-SDRA, resultando drasticamente em morbimortalidade. A fibrose pulmonar, é uma complicação grave da SDRA, com consequências deletérias da qualidade de vida dos doentes.

A SDRA é uma doença pulmonar grave/aguda comumente encontrada em UCI. Pode ser causada por vários fatores desencadeantes, incluindo pneumonia ou trauma. Caracteriza-se por lesão generalizada da membrana alvéolo-capilar, resultando em edema pulmonar não cardiogénico rico em proteínas (acumulação de fluidos nos pulmões) e insuficiência respiratória aguda (IRA). A SDRA resulta em hipoxemia grave, que é refratária ao tratamento com oxigénio e requer ventilação assistida.

Os *outcomes* pós SDRA são semelhantes aos de outros sobreviventes de doença crítica e afetam largamente o nervo, músculo e sistema nervoso central, mas também incluem uma constelação de variados danos físicos. A qualidade de vida comprometida está relacionada com um espectro de deficiências da função física, social, emocional e neurocognitiva e, em muito menor grau, com uma deficiência pulmonar discreta. A fraqueza adquirida na UCI é omnipresente e inclui contribuições tanto da polineuropatia como da miopatia de doença crítica, e a recuperação destas lesões pode estar incompleta aos cinco anos após a alta. A incapacidade cognitiva nos sobreviventes da SDRA varia entre 70 e 100% na alta hospitalar, 46 a 80% a 1 ano, e 20% a 5 anos, e as perturbações do humor, incluindo depressão e transtorno de *stress* pós-traumático são também sustentadas e prevalentes. Intervenções multidisciplinares e longitudinais robustas que melhoram estes resultados são ainda incertas e os dados da literatura são contraditórios. São necessários estudos em sobreviventes da SDRA com fibrose pulmonar para melhor se compreender os resultados a longo prazo e avaliar como esta afeta a recuperação dos doentes.



## 6. Bibliografia

24. Vahdatpour CA, Pichler A, Palevsky HI, Kallan MJ, Patel NB, Kinniry PA. Interstitial Lung Disease Associated Acute Respiratory Failure Requiring Invasive Mechanical Ventilation: A Retrospective Analysis. *The Open Respiratory Medicine Journal*. 2020 Dec 18;14(1):67–77.
14. Mário J, Guarino V. Animais para a Lesão Aguda do Pulmão e Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda.
21. Zou JN, Sun L, Wang BR, Zou Y, Xu S, Ding YJ, et al. The characteristics and evolution of pulmonary fibrosis in COVID-19 patients as assessed by AI-assisted chest HRCT. *PLoS ONE*. 2021 Mar 1;16(3 March).
23. Zafrani L, Lemiale V, Lapidus N, Lorillon G, Schlemmer B, Azoulay E. Acute respiratory failure in critically ill patients with interstitial lung disease. *PLoS ONE*. 2014 Aug 12;9(8).
6. Mackay A, Al-Haddad M. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain [Internet]*. 2009 Sep;9(5):152–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1743181617302962>
7. Donahoe M. Acute respiratory distress syndrome: A clinical review. Vol. 1, *Pulmonary Circulation*. Taylor and Francis Inc.; 2011. p. 192–211.
12. Vasarmidi E, Tsitoura E, Spandidos D, Tzanakis N, Antoniou K. Pulmonary fibrosis in the aftermath of the Covid-19 era (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2020 Jul 9;
6. Taborda L, Barros F, Fonseca V, Irimia M, Carvalho R, Diogo C, et al. Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda: Casuística de Dois Anos numa Unidade de Cuidados Intensivos Acute Respiratory Distress Syndrome: Case Series, Two Years at an Intensive Care Unit [Internet]. Available from: [www.actamedicaportuguesa.com](http://www.actamedicaportuguesa.com)
13. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New

York City Area. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020 May 26;323(20):2052–9.

26. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical practice guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2018 Sep 1;198(5):e44–68.
5. Pards P, Pinto C, Pereira G, Rocha P. No en. 2018.
18. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. Vol. 372, *The BMJ*. BMJ Publishing Group; 2021.
2. Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome. Vol. 122, *Journal of Clinical Investigation*. 2012. p. 2731–40.
19. Marchioni A, Tonelli R, Rossi G, Spagnolo P, Luppi F, Cerri S, et al. Ventilatory support and mechanical properties of the fibrotic lung acting as a “squishy ball.” Vol. 10, *Annals of Intensive Care*. Springer; 2020.
27. Li HH, Wang CW, Chang CH, Huang CC, Hsu HS, Chiu LC. Relationship between Mechanical Ventilation and Histological Fibrosis in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome Undergoing Open Lung Biopsy. *Journal of Personalized Medicine*. 2022 Mar 16;12(3):474.
9. John AE, Joseph C, Jenkins G, Tatler AL. COVID-19 and pulmonary fibrosis: A potential role for lung epithelial cells and fibroblasts. Vol. 302, *Immunological Reviews*. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 228–40.
20. Grasselli G, Vergnano B, Pozzi MR, Sala V, D’Andrea G, Scaravilli V, et al. Interstitial pneumonia with autoimmune features: an additional risk factor for ARDS? *Annals of Intensive Care*. 2017 Dec 1;7(1).
25. Gao J, Chu W, Duan J, Li J, Ma W, Hu C, et al. Six-Month Outcomes of Post-ARDS Pulmonary Fibrosis in Patients With H1N1 Pneumonia. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2021 Jun 8;8.
8. Freitas FCC, Dias ALSFA, Júnior AM dos R, Batista DM, Rodrigues JB, Leite JG, et al. Fibrose pulmonar pós-COVID-19: uma revisão narrativa. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*. 2022 Mar 10;15(3):e9851.

11. Raquel Gomes Figueiredo Orientador Doutor João Manuel Ferreira Gabriel A. UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda-Tese de Mestrado.
22. Farghaly S, Badedi M, Ibrahim R, Sadhan MH, Alamoudi A, Alnami A, et al. Clinical characteristics and outcomes of post-COVID-19 pulmonary fibrosis A case-control study. *Medicine (United States)*. 2022 Jan 21;101(3):E28639.
16. Donato H, Donato M. Stages for undertaking a systematic review. Vol. 32, *Acta Medica Portuguesa*. CELOM; 2019. p. 227–35.
28. Chiu LC, Hu HC, Hung CY, Chang CH, Tsai FC, Yang CT, et al. Dynamic driving pressure associated mortality in acute respiratory distress syndrome with extracorporeal membrane oxygenation. *Annals of Intensive Care*. 2017 Dec 1;7(1).
7. Sépsis e Infecção Grave para Médicos manual do curso. 2011.
1. Marques Da Costa C. Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda e progressão para Choque Séptico: abordagem translacional. 2019.
27. Huppert LA, Matthay MA, Ware LB. Pathogenesis of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2019;40(1):31–9.
28. Burnham EL, Janssen WJ, Riches DWH, Moss M, Downey GP. The fibroproliferative response in acute respiratory distress syndrome: Mechanisms and clinical significance. Vol. 43, *European Respiratory Journal*. 2014. p. 276–85.
10. Bosma KJ, Taneja R, Lewis JF. Pharmacotherapy for Prevention and Treatment of Acute Respiratory Distress Syndrome Current and Experimental Approaches.
29. Siddaway AP, Wood AM, Hedges LV. How to Do a Systematic Review: A Best Practice Guide for Conducting and Reporting Narrative Reviews, Meta-Analyses, and Meta-Syntheses. *Annual Review of Psychology* [Internet]. 2019 Jan 4;70(1):747–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30089228/>
17. JBI Reviewer's Manual - JBI Reviewer's Manual - JBI GLOBAL WIKI

[Internet]. Joannabriggs.org. 2019. Available from:  
<https://reviewersmanual.joannabriggs.org/>

15. Paré G, Trudel M-C, Jaana M, Kitsiou S. Synthesizing information systems knowledge: A typology of literature reviews. *Information & Management*. 2015 Mar;52(2):183–99.
3. Wheeler AP, Bernard GR. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: a clinical review. *The Lancet*. 2007 May;369(9572):1553–64
32. Burnham EL, Janssen WJ, Riches DWH, Moss M, Downey GP. The fibroproliferative response in acute respiratory distress syndrome: mechanisms and clinical significance. *European Respiratory Journal*. 2013 Mar 21;43(1):276–85.