



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Fibrose Pulmonar Idiopática Nova Abordagem Terapêutica

André Filipe Macedo Alexandre

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dra. Maria de Jesus Beirão Valente

Covilhã, setembro de 2017

Dedicatória

Dedico esta dissertação a todos os pacientes com Fibrose Pulmonar Idiopática. Tal como uma vez ouvi o Dr. Eduardo Pereira dizer: “A razão da nossa existência [médicos] são os doentes. Nós médicos só existimos, porque eles existem.”

Resumo

Introdução

A Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) é uma doença pulmonar intersticial, crônica e progressiva, de causa desconhecida. Afeta mais frequentemente indivíduos do sexo masculino, com idade superior a 50 anos e história de tabagismo.¹ Os principais sintomas de apresentação são dispneia e tosse seca.²

Embora uma doença rara, a Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) é a forma mais comum das pneumonias intersticiais idiopáticas, sendo irreversível e quase sempre fatal.¹ Caracteriza-se por uma sobrevida média de 2-3 anos após o diagnóstico, tendo pior prognóstico que muitas neoplasias.¹ Somente o tumor do pulmão e pancreático apresentam uma taxa de sobrevida aos 5 anos mais baixa que a fibrose pulmonar idiopática.³

Até recentemente, os cuidados de suporte e o transplante pulmonar em casos selecionados eram consideradas as únicas estratégias terapêuticas disponíveis para a fibrose pulmonar idiopática.⁴ Todavia, nos últimos anos, foram aprovados dois novos fármacos com propriedades antifibróticas (pirfenidona e nintedanib).⁴ Por conseguinte, ao atrasarem a progressão da fibrose pulmonar, estes dois fármacos vieram expandir e modificar a abordagem terapêutica desta doença devastadora.

Objetivos

- Estabelecer qual a abordagem terapêutica mais adequada para um paciente com fibrose pulmonar idiopática nos dias de hoje;
- Definir o mecanismo de ação dos novos fármacos antifibróticos;
- Indicar como utilizar/quais as dosagens dos novos fármacos;
- Definir os efeitos adversos mais comuns, bem como a prevenção/tratamento desses efeitos adversos;
- Objetivar as indicações dos novos fármacos;
- Definir qual o fármaco antifibrótico mais adequado para cada paciente;
- Responder à questão se será a terapia combinada melhor que a monoterapia;
- Definir os critérios necessários para proceder ao transplante pulmonar;
- Indicar outras estratégias terapêuticas recomendadas aos pacientes com fibrose pulmonar idiopática.

Metodologia

Para a realização desta monografia, efetuou-se uma análise bibliográfica sistemática de um conjunto de artigos científicos e de revisão publicados na plataforma online PubMed. Os termos de pesquisa utilizados foram: “management of idiopathic pulmonary fibrosis”;

“idiopathic pulmonary fibrosis treatment”; “idiopathic pulmonary fibrosis pirfenidone”; “idiopathic pulmonary fibrosis nintedanib”; “lung transplantation idiopathic pulmonary fibrosis”. Quanto às limitações impostas na pesquisa bibliográfica foram “free full text” e “last 10 years”, logo abrangendo artigos gratuitos entre o ano de 2006 e dezembro de 2016. De seguida, foram selecionados para análise todos os artigos cujo respetivo título se enquadrava no âmbito desta dissertação. A pesquisa informática foi ainda suplementada pela pesquisa manual de alguns livros da especialidade e de referências bibliográficas dos estudos primeiramente selecionados.

Conclusões

Não existe terapia curativa para a Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI). Os objetivos da atual abordagem são aliviar os sintomas, melhorar a capacidade de exercício e atrasar o declínio da função pulmonar.⁵

Com os dois novos fármacos antifibróticos agora disponíveis para o tratamento, é importantíssima a realização de um diagnóstico preciso.⁶ Nos casos em que não existe um diagnóstico claro mesmo após a discussão da equipa multidisciplinar com experiência em patologias do interstício, o melhor é classificar e abordar a doença consoante o seu comportamento ao longo do tempo.⁶

Tanto a pirfenidona como o nintedanib conseguem atrasar significativamente a progressão da doença. Contudo, é de referir que nenhum dos dois é um tratamento milagroso, não permitindo a cura, pelo que, na atualização de 2015 das Guidelines Oficiais da ATS/ERS/JRS/ALAT para o Tratamento da Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI), ambos receberam apenas uma “recomendação condicional” para a sua utilização.⁷

Resumindo, não é expectável que com estes novos fármacos o tecido pulmonar retorne ao normal. Todavia, os agentes antifibróticos são capazes de modificar a história natural da doença, pelo que os pacientes com Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) devem receber um fármaco antifibrótico o mais cedo possível, com o objetivo de preservar a função pulmonar e prolongar a sobrevivência.^{8, 9} Por sua vez, a desvantagem dos efeitos adversos inerentes a esta terapia deve ser tida em conta.

O transplante pulmonar permanece uma opção terapêutica para os pacientes que falharam em responder à terapêutica medicamentosa e que, por isso, progridem para doença pulmonar avançada.¹⁰

A abordagem terapêutica da Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) não se pode limitar à administração de fármacos antifibróticos ou ao transplante pulmonar, devendo também considerar uma vasta série de medidas e ações que suportam e melhoram a qualidade de vida destes pacientes.⁴

Palavras-chave

Fibrose pulmonar idiopática; tratamento/terapêutica; pirfenidona; nintedanib; transplante pulmonar.

Abstract

Background

Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) is a chronic and progressive interstitial lung disease of unknown cause. It mainly affects males, older than 50 years and with smoking history.¹ The main presenting symptoms are dyspnea and dry cough.²

Despite being a rare disease, Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) is the most common form of idiopathic interstitial pneumonias, being irreversible and almost always fatal.¹ It is characterized by a median survival of 2-3 years after diagnosis, having a worse prognosis than many cancers.¹ Only lung and pancreatic cancer have a worse 5-year survival rate than idiopathic pulmonary fibrosis.³

Until recently, supportive care and lung transplantation in selected cases have been considered the only available therapeutic strategies for idiopathic pulmonary fibrosis.⁴ However, in the last years, two new drugs with antifibrotic properties (pirfenidone and nintedanib) have been approved.⁴ Therefore, by slowing the progression of pulmonary fibrosis, these two drugs came to expand and modify the therapeutic approach to this devastating disease.

Goals

- Establish the most appropriate therapeutic approach for a patient with idiopathic pulmonary fibrosis nowadays;
- Define the mode of action of the new antifibrotic drugs;
- Indicate how to use/what dosage of the new drugs;
- Define the most common adverse effects, as well as the prevention/management of these adverse effects;
- Objectify the indications of the new drugs;
- Define the most suitable antifibrotic drug for each patient;
- Answer the question whether combination therapy will be better than monotherapy;
- Define the required criteria for lung transplantation;
- Indicate other recommended therapeutic strategies for patients with idiopathic pulmonary fibrosis.

Methods

For the accomplishment of this monograph, a systematic analysis of a set of original and review articles published in the online platform PubMed was carried out. The search terms were: “management of idiopathic pulmonary fibrosis”; “idiopathic pulmonary fibrosis treatment”; “idiopathic pulmonary fibrosis pirfenidone”; “idiopathic pulmonary fibrosis

nintedanib”; “lung transplantation idiopathic pulmonary fibrosis”. The limitations imposed in the bibliographic research were “free full text” and “last 10 years”, which included free articles from the year 2006 to December 2016. Then, all papers whose titles were related somehow with the goals of this study were selected for analysis. Computer research was further supplemented by manual research of specialty books and some references of the first selected papers.

Conclusions

There is no curative therapy for Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). The goals of the current approach are to alleviate symptoms, improve exercise capacity and delay the decline of lung function.⁵

With the two new antifibrotic drugs now available for treatment, it is very important to perform an accurate diagnosis.⁶ When there is no clear diagnosis even after the discussion of the multidisciplinary team experienced in interstitial pneumonias, it is better to classify and to approach the disease according to its behavior over time.⁶

Both pirfenidone and nintedanib can significantly delay the progression of the disease. However, it is noteworthy that neither pirfenidone nor nintedanib is a miracle treatment, and they do not allow healing, so that, in the 2015 update of the Official ATS/ERS/JRS/ALAT Guidelines for the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF), both only received a “conditional recommendation” for its use.⁷

In summary, these new drugs are not expected to return lung tissue to normal. However, antifibrotic agents can modify the natural course of the disease, so patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) should receive an antifibrotic drug as soon as possible, aiming to preserve lung function and to prolong survival.^{8, 9} On the other hand, the disadvantage of the adverse effects inherent to this therapy must be considered.

Lung transplantation remains a therapeutic option for patients who have failed to respond to drug therapy and therefore progress to advanced lung disease.¹⁰

The therapeutic approach for Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) cannot be restrained to the administration of antifibrotic drugs or lung transplantation, thus it should also consider a wide range of measures and actions that support and improve the quality of life of these patients.⁴

Keywords

Idiopathic pulmonary fibrosis; management/treatment; pirfenidone; nintedanib; lung transplantation.

Índice

Dedicatória.....	iii
Resumo	v
Palavras-chave	vii
Abstract.....	ix
Keywords	xi
Índice	xiii
Lista de Figuras.....	xv
Lista de Tabelas.....	xvii
Lista de Acrônimos.....	xix
1. Introdução	1
1.1. Contextualização da Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI)	1
1.1.1. Definição	1
1.1.2. Epidemiologia	1
1.1.3. Fatores de Risco	1
1.1.4. Etiopatogenia	1
1.1.5. Apresentação Clínica.....	2
1.1.6. História Natural	2
1.2. Diagnóstico da Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI)	3
1.3. Abordagem Terapêutica da Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI).....	5
2. Objetivos da Dissertação.....	7
3. Metodologia	9
4. Novos Fármacos Antifibróticos.....	11
4.1. Pirfenidona	11
4.1.1. Mecanismo de Ação	11
4.1.2. Posologia	11
4.1.3. Indicações e Eficácia Clínica	11
4.1.4. Eficácia Clínica, Segurança e Tolerabilidade a Longo-Prazo.....	14
4.1.5. Contraindicações	15
4.1.6. Propriedades Farmacocinéticas e Interações Medicamentosas.....	15
4.1.7. Efeitos Adversos	16
4.1.8. Gestão dos Efeitos Adversos	17
4.2. Nintedanib	19
4.2.1. Mecanismo de Ação	19
4.2.2. Posologia	19
4.2.3. Indicações e Eficácia Clínica	19
4.2.4. Eficácia Clínica, Segurança e Tolerabilidade a Longo-Prazo.....	20
4.2.5. Contraindicações	21
4.2.6. Propriedades Farmacocinéticas e Interações Medicamentosas.....	21

Fibrose Pulmonar Idiopática - Nova Abordagem Terapêutica

4.2.7.	Efeitos Adversos	22
4.2.8.	Gestão dos Efeitos Adversos	23
5.	Transplante Pulmonar	27
5.1.	Indicações	28
5.2.	Referenciação e Critérios de Inclusão em Lista de Espera	29
5.3.	Contraindicações Absolutas ⁴⁷	31
5.4.	Contraindicações Relativas ⁴⁷	32
5.5.	Lung Allocation Score (LAS)	33
5.6.	Transplante Pulmonar Unilateral versus Bilateral	34
5.7.	Critérios de semelhança de idade, tamanho do pulmão e serologia	35
5.8.	Exames Necessários	36
5.9.	Complicações do Transplante Pulmonar	37
5.10.	Impacto da Reabilitação Pulmonar nos pacientes em lista de espera	38
5.11.	“Pontes” para o Transplante Pulmonar	39
6.	Abordagens Terapêuticas Complementares	41
6.1.	Tratamento de Complicações e Comorbilidades	42
6.1.1.	Refluxo Gastroesofágico	42
6.1.2.	Hipertensão Pulmonar	42
6.1.3.	Exacerbação Aguda	42
6.1.4.	Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS)	43
6.1.5.	Câncer do Pulmão	43
6.2.	Tratamento Não Farmacológico	44
6.2.1.	Oxigenoterapia de Longa Duração no Domicílio	44
6.2.2.	Reabilitação Pulmonar	44
6.2.3.	Cessaçã o Tabágica e Vacinação	44
6.2.4.	Cuidados Paliativos	44
6.2.5.	Ventilação Mecânica	45
6.3.	Abordagem Terapêutica Global	46
7.	Conclusão	47
7.1.	Esquema de Orientação/Atuação em pacientes com FPI	52
7.1.1.	Diagnóstico Correto e Atempado da Doença ¹	52
7.1.2.	Plano de Tratamento Global	53
7.1.3.	Seguimento dos Doentes	54
7.2.	Perspetivas Futuras	55
	Referências Bibliográficas	59

Lista de Figuras

Figura 1 - História natural da Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI). ²	2
Figura 2 - “Protocolo MAPS” para prevenção e gestão dos efeitos adversos do tratamento com pirfenidona. ^{8, 11}	18
Figura 3 - Algoritmo para o tratamento da diarreia após terapêutica com nintedanib. ¹²	23
Figura 4 - Algoritmo para a gestão da elevação das enzimas hepáticas após terapêutica com nintedanib. ¹²	24
Figura 5 - Algoritmo para o diagnóstico da Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI). ¹	52
Figura 6 - Fluxo dos pacientes com Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI). ¹	53

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Resultados dos 6 meses de tratamento continuado com pirfenidona versus placebo, após um declínio inicial na FVC \geq 10%*. ¹³	13
Tabela 2 - Possíveis Terapias Futuras nas Doenças Pulmonares Fibróticas. ¹⁴	57

Lista de Acrónimos

AAN	Anticorpos Antinucleares
ALAT	Associação Torácica Latino-Americana
Anti-CCP	Anticorpo Anti-Peptídeo Cíclico Citrulinado
Anti-ENA	Anticorpos Anti-Antígenos Nucleares Extraíveis
ATS	Sociedade Torácica Americana
BAL	Lavado Broncoalveolar
Clcr	Clearance de creatinina
CPAP	Ventilação por Pressão Positiva Contínua
CPI	Composite Physiologic Index
DLCO	Capacidade de Difusão do Monóxido de Carbono
ECMO	Oxigenação por Membrana Extracorporal
EMA	Agência Europeia de Medicamentos
ERS	Sociedade Respiratória Europeia
EVLP	Perfusão de Pulmões Ex-Vivo
FDA	Food and Drug Administration
FEV1	Volume Expiratório Forçado no 1º segundo
FPI/IPF	Fibrose Pulmonar Idiopática
FVC	Capacidade Vital Forçada
HRCT	High-Resolution Computed Tomography
HRQoL	Health-Related Quality of Life
ILD	Interstitial Lung Disease
IMC	Índice de Massa Corporal
IPF	Idiopathic Pulmonary Fibrosis
JRS	Sociedade Respiratória Japonesa
LAS	Lung Allocation Score
LSN	Limite Superior Normal
MSC	Células-Estaminais Mesenquimais
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSIP	Pneumonia Intersticial Não Específica
PIU/UIP	Pneumonia Intersticial Usual
SPF	Fator de Proteção Solar
TCAR/HRCT	Tomografia Computorizada de Alta Resolução
UIP	Usual Interstitial Pneumonia
VATS	Toracoscopia Assistida por Vídeo

1. Introdução

1.1. Contextualização da Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI)

1.1.1. Definição

A Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) é uma doença intersticial do pulmão. Embora rara, é a mais frequente das pneumonias intersticiais idiopáticas, mas também a mais letal.¹

Trata-se de uma doença fibrosante progressiva, restrita aos pulmões, de causa desconhecida, afetando sobretudo homens fumadores com mais de 50 anos.¹ É uma doença crônica, progressiva e quase sempre fatal, com uma sobrevida mediana de 2-3 anos após o diagnóstico.¹ Somente 20% dos pacientes sobrevivem até 5 anos depois do diagnóstico sem transplante, daí considerar-se uma doença com muito mau prognóstico, pior que até a maioria dos câncros.³ Apenas o cancro do pulmão e o cancro pancreático têm uma pior taxa de sobrevivência aos 5 anos.³

1.1.2. Epidemiologia

A Fibrose Pulmonar Idiopática tem sido descrita em todo o mundo, não tendo predileção por raça ou etnia.¹ A prevalência é estimada em 13 casos/100000 nas mulheres e 20 casos/100000 nos homens.¹⁵ A incidência é estimada em 7 casos/100000 habitantes/ano nas mulheres e 10 casos/100000 habitantes/ano nos homens.¹⁵ Nos últimos anos, estes números têm vindo a aumentar, sendo difícil perceber se a causa será um verdadeiro aumento na frequência da FPI ou se se trata apenas de um reflexo do envelhecimento populacional e de um melhor diagnóstico da doença com o uso da TC de alta resolução.^{3, 4}

1.1.3. Fatores de Risco

Apesar da etiologia da doença ser ainda uma incógnita, conhece-se a existência de vários fatores de risco potenciais, entre eles: a exposição a fatores ambientais, como o tabaco (história de UMA > 20 maços ano), silício, latão, aço, chumbo, pó de madeira, trabalho agrícola e construção de casas de madeira; fatores genéticos, como a fibrose pulmonar familiar; o refluxo gastroesofágico; infeções virais; autoimunidade.¹ Assim sendo, é provável que a Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) se deva ao efeito de vários fatores atuando em pessoas geneticamente susceptíveis.²

1.1.4. Etiopatogenia

Na última década, grandes avanços no conhecimento alteraram o paradigma da patogénia da FPI. Assim, abandonou-se a ideia de um processo inflamatório primário causador da fibrose e passou-se a acreditar numa condição de cura aberrante após lesão das células epiteliais alveolares.¹⁶

Com efeito, segundo este novo paradigma, tudo começa com uma agressão às células epiteliais alveolares, as quais respondem com um processo reparador aberrante caracterizado por migração, proliferação e diferenciação dos fibroblastos para miofibroblastos, bem como secreção de quantidades excessivas de colagénio e outros componentes da matriz extracelular.¹⁶ Por conseguinte, originam-se cicatrizes e fibrose no parênquima pulmonar, distorção arquitetural e perda irreversível da função pulmonar.¹⁶

Deste modo, entende-se o padrão restritivo da doença, com conseqüente diminuição do volume pulmonar, da capacidade vital forçada (FVC) e prejuízo da troca de gases (DLCO) nas provas funcionais respiratórias.⁵

1.1.5. Apresentação Clínica

A apresentação clínica costuma ter um início insidioso, normalmente caracterizado por dispneia progressiva para esforços, acompanhada de tosse seca e irritativa.² Além disso, na auscultação podem ser ouvidos ferveores crepitantes em ambas as bases pulmonares em cerca de 90% dos pacientes, enquanto o hipocratismo digital está presente em 50% dos casos.² A presença de sinais ou sintomas sistêmicos deve levantar a suspeita de um diagnóstico alternativo que não a FPI.²

1.1.6. História Natural

A história natural da FPI é muito variável, com um padrão de evolução bastante heterogêneo e imprevisível no momento do diagnóstico.²

A maioria dos doentes apresenta uma progressão lenta da doença, com deterioração clínica e funcional.² Outros podem permanecer assintomáticos durante 2-3 anos, ou então terem períodos de relativa estabilidade intercalados com episódios de agravamento agudo (exacerbações agudas).² Por fim, numa minoria dos doentes, a doença pode apresentar uma curta duração devido à rápida progressão até à morte (forma acelerada).²

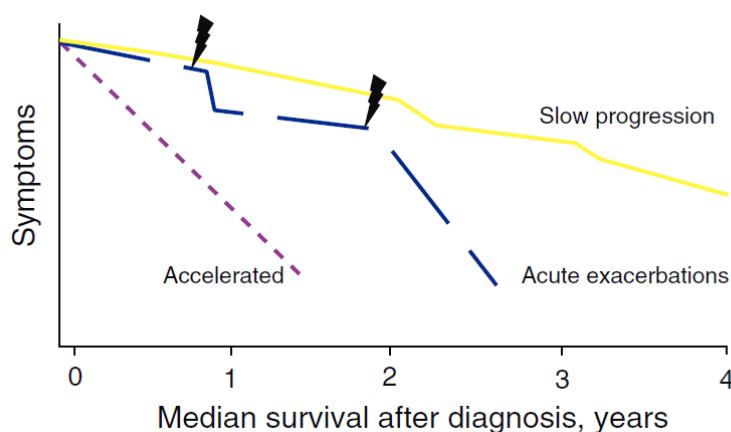


Figura 1 - História natural da Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI).²

1.2. Diagnóstico da Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI)

A Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) é definida como uma forma específica de fibrose pulmonar, sem causa conhecida e limitada aos pulmões, associada com um padrão radiológico e/ou histopatológico de Pneumonia Intersticial Usual (PIU).¹ Como tal, o diagnóstico de FPI requer a exclusão de outras causas conhecidas de doença intersticial pulmonar (como doenças ocupacionais ou ambientais, doenças do tecido conjuntivo, pneumonite induzida por fármacos) e ainda a presença de um padrão histológico ou radiológico típico de PIU.¹

Assim, perante um caso suspeito de FPI (paciente com dispneia de esforço, tosse seca e irritativa, idade superior a 50 anos, hábitos tabágicos, ferveores crepitantes bilaterais nas bases pulmonares, e ainda hipocratismo digital), além de uma história médica detalhada incluindo as exposições ambientais e ocupacionais, a medicação habitual, a história familiar e um exame físico cuidado, deve sempre requisitar-se:^{1, 3, 17}

- Radiografia do tórax;
- TC torácica de alta resolução;
- Pletismografia e DLCO;
- Gasometria arterial;
- Teste da marcha em 6 minutos com medição da saturação de O₂ percutânea;
- Ecocardiografia doppler;
- Estudo imunológico com anticorpos antinucleares (AAN), anticorpo anti-peptídeo cíclico citrulinado (Anti-CCP), fator reumatoide e anticorpos anti-antígenos nucleares extraíveis (Anti-ENA).^{1, 3, 17}

A necessidade dos testes serológicos autoimunes prende-se com o facto do padrão de Pneumonia Intersticial Usual (PIU) estar também associado a várias doenças autoimunes (como a artrite reumatoide, a esclerose sistémica progressiva, a síndrome de Sjögren ou a vasculite ANCA-positiva), para além da fibrose pulmonar idiopática (FPI).¹ Por conseguinte, um padrão PIU não deve ser interpretado logo como FPI sem primeiro excluir todas estas doenças.²

Ocasionalmente, poderão estar ainda indicadas as precipitinas séricas IgG, o estudo do lavado broncoalveolar (LBA), a biópsia cirúrgica do pulmão, ou o estudo do refluxo gastroesofágico.¹

O estudo do lavado broncoalveolar (LBA) não deve ser realizado sistematicamente em todos os pacientes, mas somente nos casos onde é imprescindível o diagnóstico diferencial com outras entidades como a pneumonite de hipersensibilidade crónica.²

O objetivo da TC de Alta Resolução (TCAR) é identificar o padrão radiográfico típico da PIU. Com efeito, o diagnóstico definitivo da FPI pode ser feito com base apenas nos critérios radiográficos da TCAR, desde que todos estejam presentes:¹

- distribuição das lesões predominantemente subpleural e basal;
- reticulação ou padrão reticular;
- padrão “favo-de-mel” com ou sem bronquiectasias de tração;

Fibrose Pulmonar Idiopática - Nova Abordagem Terapêutica

- ausência de achados que não suportam o diagnóstico de PIU.¹

Por conseguinte, nem sempre é necessária biópsia pulmonar para o diagnóstico de FPI.¹

Caso a TCAR não revele critérios suficientes para um diagnóstico definitivo de FPI (como, por exemplo, na ausência do padrão “favo-de-mel”), a biópsia cirúrgica pulmonar pode ser uma mais-valia para o estabelecimento do diagnóstico juntamente com os achados da TCAR.¹

Mais, o estudo histopatológico pode mesmo estabelecer o diagnóstico definitivo de PIU em pacientes sem qualquer lesão na TCAR, desde que sejam evidentes os seguintes 4 critérios:¹⁷

- fibrose marcada/distorção arquitetural, com ou sem padrão “favo-de-mel” em distribuição predominantemente subpleural ou parasseptal;

- envolvimento do parênquima pulmonar em placas fibrosas intercaladas com zonas normais de parênquima;

- presença de focos fibroblásticos;

- ausência de características histológicas contra o padrão de PIU e sugerindo um diagnóstico alternativo.¹⁷

Para obtenção das biópsias pulmonares, a Toracoscopia Assistida por Vídeo (VATS) é o procedimento de escolha, uma vez que está associada a menor morbidade e menos complicações relativamente à toracotomia aberta.¹⁸

Contudo, é da máxima importância salientar que a biópsia pulmonar apenas deve ser realizada após um encontro multidisciplinar onde não foi possível definir o diagnóstico de FPI somente pela TC de alta resolução.¹ De facto, enquanto em pacientes mais jovens e potenciais candidatos para transplante pulmonar a confirmação histológica do diagnóstico é fortemente recomendada, nos pacientes idosos com prejuízo fisiológico severo ou comorbilidade substanciais, o risco de uma biópsia pulmonar pode facilmente superar os benefícios do estabelecimento de um diagnóstico definitivo.¹⁸ Daqui advém a importância de uma boa reflexão dos benefícios e dos riscos da biópsia pulmonar em certos pacientes.

Por fim, cabe realçar ainda a imprescindibilidade de uma equipa multidisciplinar para o correto diagnóstico e tratamento da FPI, através da participação de médicos pneumologistas, radiologistas, anatomopatologistas, entre outros, com vasta experiência em patologias do interstício pulmonar.¹

1.3. Abordagem Terapêutica da Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI)

Até recentemente, os cuidados de suporte e o transplante pulmonar em casos selecionados eram consideradas as únicas estratégias terapêuticas disponíveis para a Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI).⁴ Todavia, o ano de 2014 ficou marcado pela emergência de dois novos fármacos promissores (pirfenidona e nintedanib).¹⁶

Esses novos fármacos com propriedades antifibróticas demonstraram atrasar a progressão da fibrose pulmonar em vários estudos clínicos, pelo que rapidamente foram aprovados e introduzidos nas Guidelines Oficiais da ATS/ERS/JRS/ALAT para o Tratamento da Fibrose Pulmonar Idiopática, recebendo uma “recomendação condicional” para a sua utilização.^{4, 7}

Por conseguinte, pode afirmar-se que tanto a pirfenidona como o nintedanib vieram expandir e modificar a abordagem terapêutica desta doença devastadora que é a FPI.⁴

Por último, de salientar que, ainda assim, a abordagem terapêutica desta patologia não pode limitar-se à administração destes novos fármacos antifibróticos ou ao transplante pulmonar, sendo igualmente cruciais outras medidas para o alívio dos sintomas e melhoria da qualidade de vida destes pacientes.⁴

2. Objetivos da Dissertação

São objetivos desta dissertação:

- ✓ Estabelecer qual a abordagem terapêutica mais adequada para um paciente com fibrose pulmonar idiopática nos dias de hoje;
- ✓ Definir o mecanismo de ação dos novos fármacos antifibróticos;
- ✓ Indicar como utilizar/quais as dosagens dos novos fármacos;
- ✓ Definir os efeitos adversos mais comuns, bem como a prevenção/tratamento desses efeitos adversos;
- ✓ Estabelecer quando começar/interromper o tratamento com os novos fármacos;
- ✓ Objetivar as indicações dos novos fármacos;
- ✓ Indicar se um paciente estável e assintomático deve receber tratamento com algum dos novos fármacos antifibróticos;
- ✓ Definir qual o fármaco antifibrótico mais adequado para cada paciente;
- ✓ Estabelecer quando mudar de estratégia terapêutica;
- ✓ Responder à questão se será a terapia combinada melhor que a monoterapia;
- ✓ Definir os critérios necessários para proceder ao transplante pulmonar;
- ✓ Indicar outras estratégias terapêuticas recomendadas aos pacientes com fibrose pulmonar idiopática.

3. Metodologia

Para a realização desta monografia, efetuou-se uma análise bibliográfica sistemática de um conjunto de artigos científicos e de revisão publicados na plataforma online PubMed. Os termos de pesquisa utilizados foram: “management of idiopathic pulmonary fibrosis”; “idiopathic pulmonary fibrosis treatment”; “idiopathic pulmonary fibrosis pirfenidone”; “idiopathic pulmonary fibrosis nintedanib”; “lung transplantation idiopathic pulmonary fibrosis”. Quanto às limitações impostas na pesquisa bibliográfica foram “free full text” e “last 10 years”, logo abrangendo artigos gratuitos entre o ano de 2006 e dezembro de 2016.

De seguida, foram selecionados para análise todos os artigos cujo respetivo título se enquadrava no âmbito desta dissertação. A pesquisa informática foi ainda suplementada pela pesquisa manual de alguns livros da especialidade e de referências bibliográficas dos estudos primeiramente selecionados.

4. Novos Fármacos Antifibróticos

4.1. Pirfenidona

4.1.1. Mecanismo de Ação

A pirfenidona é um composto de piridina com propriedades antifibróticas, anti-inflamatórias e antioxidantes.^{1, 19}

O seu mecanismo exato de ação é ainda desconhecido²⁰, porém pensa-se que apresenta a habilidade de diminuir a expressão de TGF- β 1, TNF- α , PDGF e COL1A1, pelo que previne a deposição excessiva de tecido fibrótico.²¹ Tem ainda ação direta ou indireta em outras moléculas, como o colagénio I, IL-6, IL-1 β , IL-13, IL-12p40, fibronectina, HSP47 e ICAM-1.²¹

Resumindo, a pirfenidona, atuando nas vias do TGF- β 1, TNF- α e PDGF, inibe a proliferação e diferenciação dos fibroblastos em miofibroblastos, e diminui também a produção de matriz extracelular e seus componentes como o colagénio.

4.1.2. Posologia

A pirfenidona é administrada via oral. A dose diária recomendada é 2403mg/dia, distribuídas em 3 cápsulas de 267mg, 3 vezes ao dia.¹⁹ Por outras palavras, é necessária a toma de 3 cápsulas de 267mg a cada refeição: 3 cápsulas ao pequeno-almoço, 3 cápsulas ao almoço e 3 cápsulas ao jantar.

As cápsulas devem ser engolidas inteiras, com água, tomadas ao longo ou após a refeição.^{11, 22} As cápsulas não devem ser mastigadas nem partidas.²²

Deve ainda ser feita uma titulação da dose nas duas semanas iniciais:

- Dias 1 a 7 - uma cápsula, três vezes por dia (801mg/dia);
- Dias 8 a 14 - duas cápsulas, três vezes por dia (1602mg/dia);
- A partir do dia 15 - três cápsulas, três vezes por dia (2403mg/dia).^{19, 22}

Os doentes que falhem 14 dias consecutivos ou mais do tratamento com pirfenidona devem reiniciar a terapêutica, submetendo-se ao regime de titulação inicial de duas semanas, até atingirem a dose diária recomendada.²²

Nos casos de interrupção do tratamento inferiores a 14 dias consecutivos, a dose total pode ser retomada sem ajuste inicial.²²

Se a toma de uma dose é esquecida, ela deve ser tomada o mais rapidamente possível. No entanto, não deve ser tomada dose dupla para compensar a dose esquecida, uma vez que cada dose deve ser separada da próxima por um período mínimo de 3 horas.²²

4.1.3. Indicações e Eficácia Clínica

Foram quatro os principais estudos de fase 3, duplamente cegos, aleatórios e controlados por placebo, que deram o aval para a aprovação da pirfenidona como tratamento farmacológico da Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI). Um deles ocorreu no Japão, outros dois

tiveram como nome CAPACITY-004 e CAPACITY-006, e o último ficou conhecido por estudo ASCEND.²³

No estudo CAPACITY-004, a pirfenidona mostrou uma redução no declínio da FVC durante um período de tratamento de 72 semanas.⁷ Já no estudo ASCEND, a pirfenidona reduziu significativamente a proporção de pacientes com um declínio da FVC > 10%, durante um período de seguimento de 52 semanas, atrasou a redução na distância média caminhada em 6 minutos e aumentou em 23% a *progression-free survival*¹ ou “sobrevida livre de progressão”.^{1, 7, 11, 19, 24}

Aravena et al.²⁵, numa meta-análise que englobou os quatro estudos mencionados anteriormente, observaram diferenças significativas entre o placebo e a pirfenidona, não só em parâmetros fisiológicos, mas também em resultados clínicos relevantes, tais como redução na mortalidade de todas as causas, mortalidade relacionada com a FPI, agravamento da FPI e risco de progressão da doença. Deste modo, estes autores concluíram que a pirfenidona deveria ser considerada no tratamento para a FPI não só pelos seus benefícios nas provas de função respiratória, mas sobretudo pelos seus melhores resultados clínicos relativamente ao placebo.²⁵ Quando comparada ao placebo, a pirfenidona diminuiu o declínio da FVC, reduziu o risco de progressão da doença em 30% e reduziu o risco de morte em 1 ano por 48%.²⁵

Assim, está demonstrado que a pirfenidona consegue atrasar significativamente a progressão da Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI).¹⁹ Contudo, é de referir que não se trata de um fármaco milagroso, pois não permite a cura da doença.

Desta forma, na atualização de 2015 das Guidelines Oficiais da ATS/ERS/JRS/ALAT para o Tratamento da Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI), este novo fármaco recebeu apenas uma “recomendação condicional” para a sua utilização.⁷ Por outras palavras, reconhece-se que diferentes opções são apropriadas para cada paciente individual, não sendo a pirfenidona adequada para todos os doentes.⁷ Cabe ao médico ajudar o paciente a chegar a uma decisão quanto ao tratamento mais adequado e consistente com os seus valores e preferências.⁷

Na Europa, a pirfenidona encontra-se indicada para o tratamento em adultos da Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) ligeira a moderada (FVC ≥ 50% e DLCO ≥ 35%).^{2, 22, 26}

Tal facto é sustentado pelas conclusões de Konishi et al.²⁷, onde se verificou que a pirfenidona é melhor tolerada, bem como apresenta melhores resultados em pacientes com sintomas mais leves, como indicado pelo *composite physiologic index*², %FVC e %DLCO.

Outro artigo revelador da existência de pacientes mais responsivos que outros à pirfenidona é o estudo de caso de Miyamoto et al.²⁸, onde é relatado um exemplo de um “super-responder”.

¹ Progression-Free Survival (Sobrevida Livre de Progressão) - corresponde ao tempo decorrido até o primeiro evento definidor de progressão (por exemplo, declínio na FVC ≥ 10%, declínio na DLCO ≥ 15%, morte).

² Composite Physiologic Index (CPI) - índice que quantifica o comprometimento funcional especificamente devido à fibrose pulmonar, excluindo aquele devido ao enfisema.

Fibrose Pulmonar Idiopática - Nova Abordagem Terapêutica

No entanto, o facto dos pacientes com FPI ligeira a moderada responderem melhor à pirfenidona não impossibilita que os pacientes mais graves respondam também ao tratamento.²⁹ Assim, ao contrário do que sucede na Europa, nos Estados Unidos da América a FDA (Food and Drug Administration) optou por aprovar a pirfenidona para o tratamento da FPI, independentemente da gravidade da doença.¹⁹

Outro aspeto a salientar e que muitos ainda desconhecem é o facto do tratamento continuado com pirfenidona conferir benefício mesmo naqueles pacientes que exibem um declínio da FVC >10% nos primeiros 6 meses de tratamento.¹³

Nathan et al.¹³ observaram que nesta população de pacientes (os quais nos primeiros 6 meses após iniciar o tratamento com pirfenidona tiveram um declínio na FVC >10%), durante os 6 meses seguintes de tratamento, menos pacientes experienciaram um segundo declínio na FVC >10% ou morte no grupo que continuou a toma da pirfenidona em relação ao grupo que interrompeu o fármaco.

Tabela 1 - Resultados dos 6 meses de tratamento continuado com pirfenidona versus placebo, após um declínio inicial na FVC \geq 10%*.¹³

	Pirfenidone (N=34)	Placebo (N=68)	Relative difference (%)	p Value†
\geq 10% decline in FVC or death	2 (5.9%)	19 (27.9%)	-78.9	0.009
No further decline in FVC‡	20 (58.8%)	26 (38.2%)	53.8	0.059
Death	1 (2.9%)	14 (20.6%)	-85.7	0.018

*Initial decline in per cent predicted FVC \geq 10% occurring during the first 3 months or 6 months of study treatment.
†Fisher's exact test.
‡Either no decline or increase in FVC.

Os mesmos autores concluíram ainda que a avaliação da resposta ao tratamento na FPI é dificultada pelo curso clínico variável da doença.¹³ Ou seja, como existe uma considerável variabilidade intra e intersujeito na taxa de declínio da FVC em pacientes com FPI, o declínio da FVC nos primeiros 6 meses não é um bom preditor do declínio nos 6 meses seguintes.¹³

Resumindo, a progressão da doença - medida pelas alterações sequenciais da FVC - é altamente variável e não pode ser prevista baseada nas tendências anteriores. Logo, a comparação da evolução dos valores das provas de função respiratória antes e após o início da terapêutica não é um método fiável para avaliar a resposta a essa mesma terapêutica.¹³ Além disso, foi demonstrado que a continuação do tratamento com pirfenidona confere benefício significativo apesar da progressão da doença.¹³ Isto porque, em pacientes que exibiram progressão clinicamente manifesta da doença após o início do fármaco, a continuação do mesmo reduziu o risco de morte ou de um subsequente declínio na FVC >10%.¹³

Efetivamente, um declínio na FVC >10% significa progressão incontestável da doença, mas não necessariamente falência da terapêutica.¹³

Estes achados poderiam pôr em causa as orientações do National Institute for Health and Care Excellence (NICE), onde está recomendada a descontinuação do tratamento com pirfenidona em todos os pacientes com um declínio na FVC $\geq 10\%$ num período de 12 meses.³⁰ Porém, quer devido aos potenciais efeitos secundários, quer pelo seu custo elevado, se aos 12 meses se continuar a verificar um declínio marcado da FVC, a interrupção do tratamento deve mesmo ser considerada.⁵

Por último, não é expectável que com este novo fármaco o tecido pulmonar retorne ao normal. Contudo, sendo atualmente o objetivo do tratamento atrasar (ou idealmente estabilizar) a progressão da doença e uma vez que a pirfenidona é capaz disso, este agente antifibrótico deve ser considerado o mais cedo possível nos pacientes com FPI, de forma a preservar ao máximo a função pulmonar e prolongar a sua sobrevivência.^{8, 9}

4.1.4. Eficácia Clínica, Segurança e Tolerabilidade a Longo-Prazo

Os ensaios clínicos nem sempre refletem o que ocorre na vida real.²⁹ Com efeito, os pacientes selecionados para os ensaios clínicos têm menos comorbilidades, são selecionados perante limites de idade e a gravidade da sua doença é também pré-definida.²⁹ Como tal, estes pacientes não refletem a população geral afetada pela doença em específico.

Os pacientes que completaram os estudos CAPACITY-004 e CAPACITY-006 foram incluídos noutra estudo de seguimento a longo-prazo, chamado RECAP.²⁹ Neste último, os resultados da FVC e da sobrevivência foram semelhantes aos resultados do grupo que recebeu pirfenidona no estudo CAPACITY.²⁹ Além disso, os efeitos adversos mais frequentes foram semelhantes aos registados nos ensaios clínicos de fase 3, raramente causando interrupção da terapêutica.⁸

Quanto ao PASSPORT (Pirfenidone Post-Authorization Safety Registry) é um registo de segurança pós-comercialização do fármaco, a cargo da EMA (European Medicines Agency), com o objetivo de avaliar o perfil de segurança a longo-prazo da pirfenidona nos pacientes com FPI que recebem o medicamento como parte dos seus cuidados de saúde.⁸ Uma análise interina concluiu que os efeitos adversos mais comuns resolvem frequentemente sem sequelas clínicas significantes e que a modificação das doses ou a interrupção temporária são estratégias eficazes para manter o tratamento nos pacientes que sofrem essas reações adversas.⁸

Sendo a população destes estudos de seguimento bastante representativa da população geral de doentes com FPI, as conclusões podem ser extrapoladas, pelo que o tratamento a longo-prazo com pirfenidona é clinicamente eficaz, seguro e geralmente bem tolerado.^{29, 31}

Por outro lado, apresentando a população com FPI na vida real um estado mais avançado e severo da doença quando comparada aos pacientes inseridos nos ensaios clínicos, estes estudos não intervencionais suportam os resultados dos ensaios clínicos, sugerindo mesmo possíveis efeitos da pirfenidona em pacientes mais severos.²⁹

4.1.5. Contraindicações

A pirfenidona está contraindicada na:^{1, 22}

- hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes utilizados no fármaco;
- historial de angioedema com a pirfenidona;
- uso concomitante de fluvoxamina;
- compromisso hepático grave ou doença hepática em fase terminal;
- compromisso renal grave ($Cl_{cr} < 30$ ml/min) ou doença renal em fase terminal que requeira diálise;
- gravidez.^{1, 22}

4.1.6. Propriedades Farmacocinéticas e Interações Medicamentosas

A pirfenidona é lentamente absorvida, atingindo o pico de concentração máxima após 4 horas.¹¹ Por outro lado, cerca de 80% de uma dose de pirfenidona administrada por via oral é depurada na urina no espaço de 24 horas depois da administração.²²

De realçar também que aproximadamente 70-80% da pirfenidona é metabolizada via CYP1A2, com menores contribuições de outras isoenzimas CYP, nomeadamente CYP2C9, 2C19, 2D6 e 2E1.²²

Por conseguinte, sendo a fluvoxamina um forte inibidor da CYP1A2, este antidepressivo deve ser interrompido antes do início da terapêutica com pirfenidona, uma vez que causa uma depuração reduzida do fármaco antifibrótico.²² Já o consumo de sumo de toranja também está associado a uma inibição da CYP1A2, devendo por isso ser evitado durante o tratamento com a pirfenidona.²² Se a administração de inibidores moderados da CYP1A2 não puder ser evitada, como a ciprofloxacina, a amiodarona e a propafenona, a dose de pirfenidona deve ser reduzida para 1602mg/dia (duas cápsulas, três vezes ao dia).²²

Relativamente aos indutores moderados da CYP1A2, como o omeprazol, a utilização concomitante pode resultar, teoricamente, numa diminuição dos níveis plasmáticos da pirfenidona.²² Por conseguinte, e muito importante, deve ser utilizado como alternativa o pantoprazol.² No caso dos indutores potentes da CYP1A2, como a rifampicina, estes devem sempre que possível ser evitados.²²

Quanto ao consumo de tabaco (indutor da CYP1A2) está altamente contraindicado, quer pelo agravamento da FPI, quer pelo facto da exposição à pirfenidona nos fumadores ser apenas 50% da observada nos não-fumadores.²²

A pirfenidona não foi estudada na gravidez, nem em doentes com compromisso hepático grave ou doença hepática em fase terminal, logo não deve ser utilizada nestes doentes.²² Está também contraindicada em doentes com compromisso renal grave ($Cl_{cr} < 30$ ml/min) ou doença renal em fase terminal que implique diálise.²²

Apesar disso, não é necessário qualquer ajuste da dose de pirfenidona nos doentes com compromisso renal ligeiro a moderado, compromisso hepático ligeiro a moderado (isto é, classe A e B de Child-Pugh), nem nos doentes com idade igual ou superior a 65 anos.²²

4.1.7. Efeitos Adversos

Os efeitos adversos podem ser divididos em muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ e $<1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ e $<1/100$) e raros ($\geq 1/10000$ e $<1/1000$).²²

Efeitos Adversos Muito Frequentes:^{8, 11, 19, 22}

- anorexia;
- dor de cabeça;
- fadiga;
- dispepsia, náuseas e diarreia;
- reação de fotossensibilidade e erupção cutânea.

Efeitos Adversos Frequentes:^{8, 11, 19, 22}

- infeção do trato respiratório superior;
- infeção do trato urinário;
- diminuição do peso;
- insónia;
- tonturas, sonolência;
- disgeusia;
- afrontamentos;
- dispneia, tosse, tosse produtiva;
- doença do refluxo gastroesofágico;
- vômitos;
- dor abdominal;
- obstipação;
- flatulência;
- aumento da ALT, AST e Gama-GT;
- mialgia e artralgia;
- astenia;
- dor torácica não-cardíaca;
- queimadura solar;
- prurido.

Efeitos Adversos Pouco Frequentes:^{8, 11, 19, 22}

- angioedema.

Efeitos Adversos Raros:^{8, 11, 19, 22}

- agranulocitose;
- aumento da bilirrubina total sérica em combinação com aumento da ALT e AST.

4.1.8. Gestão dos Efeitos Adversos

O ponto fundamental na gestão dos efeitos secundários da pirfenidona consiste numa boa relação médico-doente e na educação do paciente, de forma a este aprender como prevenir e gerir as reações adversas e, assim, manter a terapêutica.

Por outro lado, é importantíssimo estar a par que os efeitos adversos da pirfenidona têm tendência a ocorrer durante os primeiros seis meses de tratamento, diminuindo após esse período.¹⁹ Por exemplo, a maioria dos doentes com tonturas descreveu um único episódio, sendo que aqueles com mais do que um episódio de tonturas deixaram de os ter após um período mediano de 22 dias.²² Se um determinado efeito adverso é predominante numa altura específica do dia (manhã, tarde, noite), pode ainda reduzir-se a respetiva dose.¹⁹

A pirfenidona reduz a taxa de esvaziamento gástrico, bem como o trânsito intestinal.¹¹ Assim sendo, a coadministração com comida diminui a incidência de efeitos adversos gastrointestinais.¹¹ Por conseguinte, as cápsulas de pirfenidona devem ser tomadas durante ou após as refeições, de preferência as 3 cápsulas dispersas ao longo da refeição.¹⁹

O uso de procinéticos, como a domperidona ou a metoclopramida, ou ainda de IBP (inibidores da bomba de prótons) pode ser igualmente eficaz na redução dos efeitos gastrointestinais.¹⁹

Os médicos devem vigiar o peso dos doentes e, quando adequado, encorajá-los a aumentarem a ingestão calórica se a perda de peso for considerável.²²

Quanto aos efeitos cutâneos, a pirfenidona apresenta a capacidade de absorver tanto a radiação UV-A como a UV-B, gerando espécies reativas de oxigénio e subsequente peroxidação lipídica.¹¹

Deste modo, revela-se crucial evitar a exposição solar ao meio-dia, durante a tarde e após as refeições, utilizar diariamente protetor solar *SPF 50+*³, vestir calças e camisolas de mangas compridas, usar chapéu, óculos de sol e luvas quando necessário, evitar outros medicamentos responsáveis por reações de fotossensibilidade, como a doxiciclina, e ainda manter em mente que os raios UV-A penetram as nuvens, janelas e roupas.^{11, 19}

Em caso de erupção cutânea leve a moderada, que não resolve espontaneamente, a dose de pirfenidona deve ser reduzida. Se mesmo assim a erupção persistir passados 7 dias, o tratamento deve ser descontinuado por 15 dias e reintroduzido lentamente após os sintomas terem resolvido.^{11, 19}

Em caso de fotossensibilidade severa (eritema e edema com exsudação, erosões, bolhas, desidratação) em regiões cutâneas expostas ao sol (reação não-alérgica), a pirfenidona deve ser interrompida temporariamente e as lesões imediatamente tratadas com corticoides

³ SPF (Sun Protection Factor) 50+ - fator de proteção solar 50+.

tópicos ou sulfadiazina de prata.^{11, 19} Após resolução do quadro, a pirfenidona pode ser reintroduzida com um esquema de titulação mais lento do que o habitual, ao longo de 4 semanas.^{11, 19}

Erupções cutâneas alérgicas (urticária ou erupções em regiões protegidas do sol) são raras e podem ser tratadas com anti-histamínicos ou prednisona oral.^{11, 19} Nestes pacientes, a pirfenidona deve ser descontinuada permanentemente.^{11, 19} Pacientes que desenvolvam angioedema também devem descontinuar permanentemente o tratamento.²²

Por fim, nos pacientes com reações de fotossensibilidade apesar das corretas medidas de fotoproteção, é importante considerar a possibilidade de deficiência de vitamina D.¹¹

Relativamente ao atingimento do fígado, os testes de função hepática (ALT, AST e bilirrubina) devem ser realizados antes do início do tratamento com pirfenidona, assim como a intervalos mensais durante os primeiros 6 meses e, posteriormente, todos os 3 meses.¹¹

Se um doente apresentar uma elevação das aminotransferases >3 e ≤ 5 vezes o limite superior normal (LSN) após o início da terapêutica, a dose de pirfenidona deve ser reduzida ou interrompida e de novo reintroduzida quando os valores da função hepática regressarem ao normal.²²

Por outro lado, se o doente apresentar níveis >5 vezes o LSN, ou então níveis ≤ 5 vezes o LSN mas com sintomas ou hiperbilirrubinemia, o tratamento com pirfenidona deve ser interrompido e o doente não deve ser submetido nunca mais ao fármaco.²²

Em suma, a gestão dos efeitos adversos da pirfenidona pode ser sistematizada no “Protocolo MAPS”:^{8, 11}

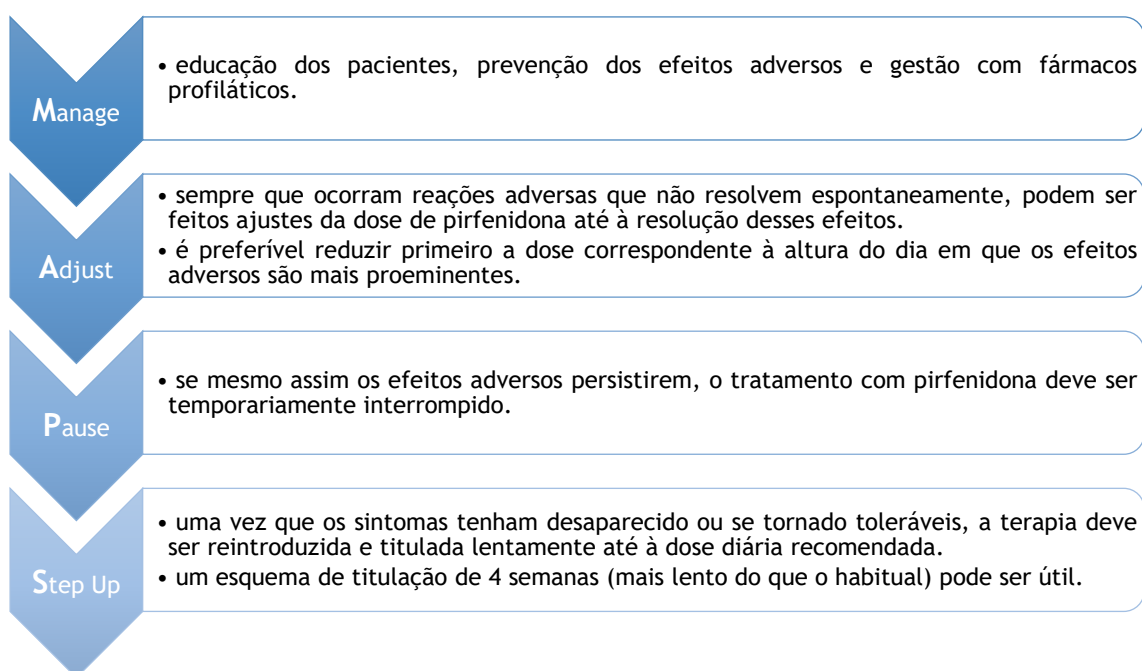


Figura 2 - “Protocolo MAPS” para prevenção e gestão dos efeitos adversos do tratamento com pirfenidona.^{8, 11}

4.2. Nintedanib

4.2.1. Mecanismo de Ação

O nintedanib é uma pequena, mas potente, molécula que se liga competitivamente ao sítio de ligação do ATP dos recetores tirosina-cinases PDGFR- α /B, FGFR-1/2/3, VEGFR-1/2/3 e fms-like tirosina-cinase-3.³²

Assim, o nintedanib bloqueia a autofosforilação e inibe as cascatas de transmissão intracelular destes recetores, os quais estão implicados na angiogénese e na patogenia da Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI), uma vez que os fatores de crescimento PDGF, VEGF e FGF são considerados mediadores pró-fibróticos críticos.^{26, 33} Inibindo simultaneamente estas diferentes vias de sinalização, o nintedanib interfere em processos ativos na fibrose, tais como a proliferação, migração e diferenciação dos fibroblastos em miofibroblastos, e ainda a secreção e deposição da matriz extracelular, daí as suas propriedades antifibróticas, anti-inflamatórias e antiangiogénicas.³³ O nintedanib, um inibidor da tirosina-cinase, antagoniza também os efeitos pró-fibróticos do TGF- β 1, logo, aumenta a expressão de metaloproteinases e reduz a proliferação de células e a secreção de colagénio.¹⁴

De referir que o nintedanib foi originalmente descrito como fármaco antiangiogénico para o tratamento do cancro, estando atualmente em curso vários ensaios clínicos de fase 2 e 3 nessa direção.³³ Em inclusive, já foi aprovado para o tratamento de segunda linha do carcinoma de não-pequenas células do pulmão.^{34, 35}

4.2.2. Posologia

O nintedanib está disponível em cápsulas orais de 150mg e 100mg. A dose recomendada é 150mg duas vezes ao dia, administrada de 12 em 12 horas e sempre à mesma hora.³² A dose de 100mg duas vezes ao dia está apenas recomendada para doentes que não tolerem os 150mg duas vezes por dia.³⁶

As cápsulas de nintedanib devem ser engolidas inteiras com água, sem serem mastigadas ou partidas. Devem ser tomadas às refeições, com comida.³²

Caso uma dose seja omitida, o paciente não deve repor essa dose. A dose seguinte deve ser tomada à hora inicialmente pré-estabelecida.³²

4.2.3. Indicações e Eficácia Clínica

O nintedanib foi estudado em três ensaios clínicos: um estudo de fase 2 (TOMORROW) e dois estudos de fase 3 (INPULSIS-1 e INPULSIS-2).³²

O estudo TOMORROW avaliou várias doses de nintedanib (50mg uma vez ao dia, 50mg duas vezes ao dia, 100mg duas vezes ao dia, 150mg duas vezes ao dia) versus placebo durante 52 semanas, concluindo que os pacientes que receberam nintedanib tiveram uma redução significativa (68%) na taxa anual de declínio da Capacidade Vital Forçada (FVC) em comparação com os pacientes que receberam placebo.³² Além disso, verificou-se que os doentes que receberam as maiores doses de nintedanib foram os que apresentaram melhores resultados.³²

Já nos estudos de fase 3, INPULSIS-1 e INPULSIS-2, constatou-se uma redução de 50% na taxa anual de declínio da FVC no grupo que recebeu nintedanib relativamente ao placebo.³⁷ No INPULSIS-2, o nintedanib reduziu ainda, significativamente, o risco de exacerbações agudas, aumentando o tempo até ao aparecimento dessa exacerbação e preservando a qualidade de vida dos pacientes avaliada através do St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ).¹²

Por outro lado, nos estudos INPULSIS, ficou demonstrado que não houve diferenças no efeito do nintedanib entre subgrupos de pacientes com FPI definidos pela % da FVC prevista de base.²⁴ Desta forma, contrariamente à pirfenidona que mostrou uma melhor resposta nos doentes com função pulmonar preservada, o nintedanib foi igualmente efetivo independentemente da FVC no início do tratamento.²⁴ Ikeda et al.³⁸ descreveram até um estudo de caso onde o nintedanib foi reintroduzido após o tratamento de uma exacerbação aguda, revelando-se seguro e efetivo ao ponto de atrasar a progressão subsequente da doença.

Por conseguinte, estes achados alertam para a importância de alargar os critérios de tratamento dos pacientes com FPI, de modo a também englobar aqueles com doença ainda em estado muito precoce, bem como aqueles com doença mais avançada, desde que equacionados os benefícios e os riscos dos efeitos adversos.³⁹

Em suma, o tratamento com nintedanib mostrou-se efetivo em diminuir significativamente a taxa anual de declínio da FVC e em aumentar o tempo até à primeira exacerbação aguda.²⁴ Além disso, revelou-se uma terapêutica bem tolerada e sem efeitos adversos muito severos²⁴, pelo que está atualmente indicado para o tratamento da FPI em adultos, independentemente da gravidade da doença, tanto nos Estados Unidos da América como na Europa.^{1, 19}

Todavia, tal como a pirfenidona, o nintedanib não é nenhum fármaco milagroso, uma vez que não permite a cura da doença. Com efeito, ele somente atrasa a progressão da Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI). Desta forma, na atualização de 2015 das Guidelines Oficiais da ATS/ERS/JRS/ALAT para o Tratamento da Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI), estes dois novos fármacos receberam apenas uma “recomendação condicional” para a sua utilização.⁷ Por outras palavras, reconhece-se que diferentes opções são apropriadas para cada paciente individual, não sendo nem a pirfenidona nem o nintedanib adequados para todos os doentes.⁷ Cabe ao médico ajudar o paciente a chegar a uma decisão quanto ao tratamento mais adequado e consistente com os seus valores e preferências.⁷

4.2.4. Eficácia Clínica, Segurança e Tolerabilidade a Longo-Prazo

Todos os pacientes que completaram os estudos TOMORROW e INPULSIS foram propostos a continuar o tratamento com nintedanib, agora inseridos nos estudos de extensão, de longo-prazo, NCT01170065 e INPULSIS-ON, com o objetivo de avaliar a segurança e tolerabilidade do

Fibrose Pulmonar Idiopática - Nova Abordagem Terapêutica

fármaco a longo-prazo.³⁷ Os resultados interinos do estudo INPULSIS-ON foram recentemente reportados, confirmando o perfil de segurança e tolerabilidade do nintedanib, a longo-prazo, nos pacientes com FPI.^{37, 40}

Outro estudo conduzido por Bonella et al.⁴⁰, com lugar na Alemanha, propôs-se a analisar a eficácia clínica e tolerabilidade do nintedanib em contexto de vida real. Nele, o tratamento com nintedanib permitiu estabilização da doença em 6 meses (declínio na FVC<5%, declínio na DLCO<15% e baseado na avaliação sintomática subjetiva dos pacientes) na maioria dos doentes (63%).⁴⁰ A estabilização da doença também ocorreu em dois terços dos pacientes que previamente progrediram sob terapêutica com pirfenidona.⁴⁰ Além do mais, o nintedanib foi bem tolerado, com a maioria dos efeitos adversos leves a moderados em intensidade, à semelhança dos resultados dos restantes ensaios clínicos.⁴⁰

4.2.5. Contraindicações

O nintedanib está contraindicado na:^{32, 36}

- hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes utilizados no fármaco;
- hipersensibilidade ao amendoim;
- hipersensibilidade à soja;
- compromisso hepático moderado (Child-Pugh B) e grave (Child-Pugh C) ou doença hepática em fase terminal;
- compromisso renal grave (Clcr<30 ml/min) ou doença renal em fase terminal que requeira diálise;
- gravidez.^{32, 36}

4.2.6. Propriedades Farmacocinéticas e Interações Medicamentosas

O nintedanib apresenta um elevado metabolismo de primeira passagem, pelo que a sua biodisponibilidade está abaixo dos 5%.³⁵ Após a ingestão de alimentos, a biodisponibilidade aumentou em 20% quando comparada com a administração em jejum.³⁶ O pico de concentração máxima é atingido passadas 1-3 horas, sendo a semivida terminal do fármaco de 13-28 horas.³⁷

O nintedanib é predominantemente eliminado por excreção biliar/fecal (>90%).^{26, 35} A reação metabólica prevalente nos hepatócitos é a clivagem hidrolítica por esterases e subsequente glucuronização pelas enzimas UGT.^{26, 36} O metabolismo do nintedanib é CYP450-independente, logo, não são esperadas interações medicamentosas com os substratos da CYP.^{26, 36, 37}

O nintedanib é um substrato da glicoproteína-P (gp-P).^{32, 35, 36} Como tal, os inibidores potentes da gp-P (cetoconazol, eritromicina, ciclosporina) podem aumentar os níveis séricos de nintedanib.^{32, 35, 36} Já os indutores potentes da gp-P (rifampicina, carbamazepina, fenitoína, hipericão ou erva de S. João) podem diminuir a exposição ao nintedanib.^{32, 35, 36}

Em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A), a dose recomendada é 100mg duas vezes por dia. Não é recomendado o tratamento com nintedanib em doentes com compromisso hepático moderado e grave (Child-Pugh B e C).^{32, 36}

O nintedanib tem mínima excreção na urina (<1%).^{26, 36} Por conseguinte, não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado.³⁶ A segurança, eficácia e farmacocinética do nintedanib não foram estudadas em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min).^{32, 36}

O tabaco foi associado a uma menor exposição ao nintedanib³², logo, os pacientes devem ser encorajados a parar de fumar antes de iniciarem a terapêutica com este fármaco³², além que o consumo de tabaco agrava por si só a progressão da Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI).¹

4.2.7. Efeitos Adversos

Os efeitos adversos podem ser divididos em muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ e $<1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ e $<1/100$) e raros ($\geq 1/10000$ e $<1/1000$).³⁶

Efeitos Adversos Muito Frequentes:^{32, 36}

- diarreia;
- náuseas e mal-estar;
- dor abdominal;
- enzimas hepáticas (ALT e AST) aumentadas.

Efeitos Adversos Frequentes:^{32, 36}

- vômitos;
- anorexia/perda de apetite;
- perda de peso;
- hemorragias (epistaxis é a mais frequente).

Efeitos Adversos Pouco Frequentes:^{32, 36}

- dor de cabeça;
- hipertensão arterial;
- trombocitopenia;
- icterícia por elevação dos níveis séricos de bilirrubina;
- pancreatite.

Efeitos Adversos com Frequência Desconhecida:^{32, 36}

- lesão hepática induzida por fármacos;
- perfuração gastrointestinal;
- complicações com a cicatrização de feridas;
- acontecimentos tromboembólicos;
- isquemia aguda do miocárdio;

- toxicidade embriofetal.

4.2.8. Gestão dos Efeitos Adversos

Nos ensaios INPULSIS, a diarreia foi a reação adversa gastrointestinal mais frequente, ocorrendo em mais de 60% dos doentes medicados com nintedanib.^{32, 36} Contudo, os episódios de diarreia, na vasta maioria dos pacientes, ocorreram nos primeiros 3 meses de tratamento¹², sendo leves a moderados em intensidade, pelo que levaram à descontinuação do tratamento em menos de 5% dos doentes.³⁷

É recomendado que, aos primeiros sinais de diarreia, os pacientes iniciem logo uma hidratação adequada, bem como fármacos antidiarreicos (loperamida), de modo a prevenir uma redução da dose ou interrupção do nintedanib.^{12, 32} Se a diarreia persistir por um período igual ou superior a 8 dias consecutivos, então a dose de nintedanib deve ser diminuída para 100mg duas vezes ao dia ou mesmo interrompida até à recuperação (<4 dejeções por dia).¹²

Caso a diarreia seja desde início severa ao ponto de incontinência, requerer hospitalização ou um comprometimento acentuado das atividades da vida diária, então aí o nintedanib deve ser logo interrompido, acrescentando as medidas de hidratação e os fármacos antidiarreicos (loperamida).¹²

Após recuperação, o tratamento com nintedanib deve ser reintroduzido na dose de 100mg duas vezes por dia.¹² Se mesmo nesta dose reduzida, e apesar da terapia profilática e sintomática ótima com antidiarreicos, a diarreia voltar a ocorrer por um período de 8 ou mais dias consecutivos, deve-se optar pela descontinuação permanente do nintedanib.¹²

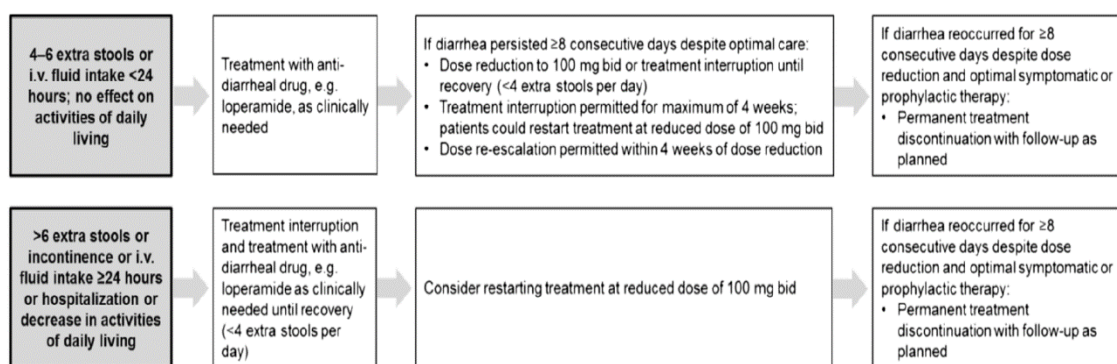


Figura 3 - Algoritmo para o tratamento da diarreia após terapêutica com nintedanib.¹²

A abordagem dos vômitos é idêntica à da diarreia, sendo que aqui o fármaco profilático preconizado aos primeiros sinais é um antiemético.³²

Nos estudos clínicos, foram registados aumentos das enzimas hepáticas em 13,6% dos doentes tratados com nintedanib.^{32, 36} Como tal, os níveis de transaminases hepáticas e bilirrubina devem ser avaliados antes do início do tratamento com nintedanib, mensalmente nos primeiros 3 meses após o início da terapêutica e a partir dessa altura de 3 em 3 meses.⁴⁰

Se os níveis de AST ou ALT aumentarem para ≥ 3 vezes mas < 5 vezes o LSN, está preconizada uma redução da dose ou interrupção do nintedanib, juntamente com novas

Fibrose Pulmonar Idiopática - Nova Abordagem Terapêutica

provas de função hepática de 2 em 2 semanas durante 2 meses (ou 8 semanas).¹² Se, após 2 semanas, os níveis tiverem diminuído para <3 vezes o LSN, o nintedanib pode ser reintroduzido ou a dose aumentada. Caso contrário, está indicada a interrupção permanente do tratamento.¹²

Se os níveis de AST ou ALT aumentarem para ≥ 5 vezes mas <8 vezes o LSN, deve-se interromper a terapêutica com nintedanib e continuar a monitorização das provas hepáticas.¹² Igualmente, se os níveis não diminuírem para <3 vezes o LSN, o fármaco deve ser permanentemente interrompido.¹²

A descontinuação permanente está também recomendada nos aumentos das transaminases para ≥ 8 vezes o LSN ou então na presença de sinais de dano hepático severo, entre eles, bilirrubina total >1.5 vezes o LSN, icterícia, INR >1.5, fadiga, náuseas, dor no hipocôndrio direito, febre, ou eosinofilia (>5%).¹²

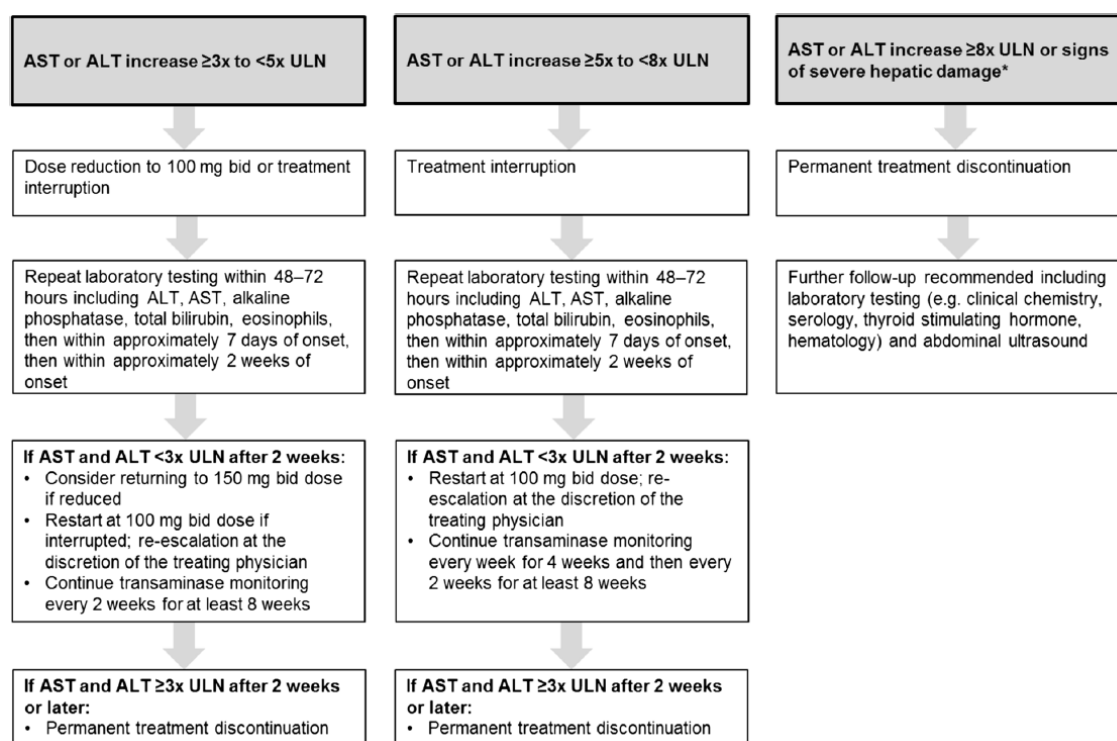


Figura 4 - Algoritmo para a gestão da elevação das enzimas hepáticas após terapêutica com nintedanib.¹² *sinais de dano hepático severo: bilirrubina total >1.5 vezes o LSN, icterícia, INR >1.5, fadiga, náuseas, dor no hipocôndrio direito, febre, ou eosinofilia (>5%).

Os pacientes concomitantemente medicados com anticoagulantes ou agentes antiplaquetários devem ser monitorizados nas provas de coagulação, devido ao maior risco de hemorragia neste contexto.¹⁴ Além do mais, nestes pacientes com risco conhecido para hemorragia, somente devem ser tratados com nintedanib aqueles em que os benefícios antecipados do fármaco superam o risco potencial de sangramento.¹²

O nintedanib deve ser interrompido por algum tempo caso o paciente seja sujeito a uma cirurgia, sendo apenas iniciado 4 semanas após essa mesma cirurgia (ex. cirurgia abdominal ou cirurgia para transplante pulmonar).³⁶ Deve ser descontinuado permanentemente nos doentes que desenvolvam perfuração gastrointestinal.³⁶

Fibrose Pulmonar Idiopática - Nova Abordagem Terapêutica

Deve também ser considerada a interrupção do tratamento nos doentes com sinais ou sintomas de isquemia aguda do miocárdio.³⁶

Por sua vez, deve ser vigiada a tensão arterial, o peso, a cicatrização de feridas e ainda o intervalo QTc nos pacientes com predisposição prévia ao seu prolongamento.³⁶

Para terminar, as recomendações para a gestão dos efeitos adversos, como, por exemplo, a redução da dose, entre outras, revelaram-se muito importantes na minimização da descontinuação permanente do nintedanib, resultando por isso num aumento não só da tolerabilidade como da eficácia do mesmo.¹²

Além disso, de reforçar que a vasta maioria dos efeitos secundários teve intensidade leve a moderada, pelo que resolveram sem a necessidade de interrupção ou diminuição da dose.¹²

5. Transplante Pulmonar

O transplante pulmonar é um procedimento bastante complexo e a sua sobrevida está muito aquém relativamente aos outros transplantes de órgãos sólidos.¹⁰ O transplante pulmonar apresenta a pior sobrevida a 1 e 5 anos de todos os transplantes de órgãos sólidos (fígado, rins e coração).⁴¹ É também um procedimento com elevados custos, não só na técnica em si, mas também porque acarreta longas estadias na Unidade de Cuidados Intensivos, bem como outras intervenções adjuvantes (traqueostomia, NO inalado, ventilação mecânica prolongada).⁴²

A sobrevida mediana nos pacientes com Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) sem recurso a transplante pulmonar é 2-3 anos após o diagnóstico, sendo que apenas 20% sobrevivem até aos 5 anos.^{30, 42} Já a sobrevida mediana pós-transplante nos pacientes com FPI é estimada em 4,5 anos, com a taxa de sobrevida a 1 ano aproximadamente 75-80%, a taxa de sobrevida a 3 anos cerca de 64%, a taxa de sobrevida a 5 anos de 50%, e a taxa de sobrevida a 10 anos entre 20-30%.^{1, 4, 41, 42}

Por conseguinte, demonstrou-se uma redução no risco de mortalidade aos 5 anos nos pacientes com FPI que receberam transplante.¹⁷ Logo, embora a sobrevida pós-transplante seja inferior nos pacientes com FPI em comparação aos pacientes com outros diagnósticos, constata-se que o transplante pulmonar é uma opção viável para alguns doentes cuidadosamente selecionados, pois confere aos recetores maior sobrevida e melhor qualidade de vida.^{42, 43}

Segundo Rubin et al.⁴⁴, contrariamente aos novos fármacos antifibróticos que apenas atrasam a progressão da doença, o transplante mostrou ainda ser responsável por uma melhoria significativa da função pulmonar no primeiro ano de seguimento, com um aumento médio na FVC e na FEV1 de 12%.

Os pacientes com FPI são também aqueles que mais morrem enquanto aguardam na lista de espera para transplante.^{42, 45} Com efeito, o número de dadores disponíveis não é suficiente para a excessiva procura, o que origina um poço entre os pacientes elegíveis e aqueles que chegam a receber o transplante.⁴² Desta forma, a necessidade de racionamento deste recurso deveras escasso levou ao surgimento do Lung Allocation Score (LAS), o qual veio permitir uma melhor identificação e seriação dos candidatos.⁴²

5.1. Indicações

O transplante pulmonar é uma opção terapêutica para os pacientes que falharam em responder à terapêutica médica farmacológica e que, por isso, progridem para doença pulmonar avançada.¹⁰ Por outras palavras, os pacientes com Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) devem ser submetidos a transplante pulmonar quando a sua esperança de vida pós-transplante excede a sua atual esperança de vida sem transplante.⁴¹

O transplante pulmonar permanece um procedimento capaz de salvar e prolongar vidas em pacientes com FPI em fase muito avançada e quase terminal.¹⁰ Proporcionando um aumento na qualidade e na duração da vida na larga maioria dos recetores, o transplante pulmonar é encarado como tratamento definitivo para a doença avançada.¹⁰ Porém, apenas uma minoria dos pacientes cumpre os critérios necessários para transplante pulmonar, já para não falar da atual escassez de dadores.^{3, 42}

Por outro lado, o paciente deve estar ciente que se trata de um tratamento que não é curativo. Com efeito, o transplante pulmonar consiste numa troca de uma doença pulmonar severa para um estado de imunossupressão crónica grave.⁴³ Assim, chega mesmo a ser considerado por certos autores como uma medida paliativa.⁴⁶

5.2. Referenciação e Critérios de Inclusão em Lista de Espera

A referenciação para transplante e a inclusão em lista de espera são dois processos distintos.⁴⁷

Dada a dificuldade em prever quais pacientes com FPI vão progredir rapidamente para a morte, as guidelines atuais recomendam a referenciação para centro de transplantes o mais cedo possível após a confirmação do diagnóstico de FPI.^{41, 47}

De salientar ainda que apenas devem ser referenciados os pacientes que desejam explorar a opção do transplante pulmonar no futuro e que não apresentem qualquer uma das contraindicações absolutas.³⁰

A referenciação precoce permite também um maior contato com a equipa de transplantes, logo, uma avaliação apropriada, uma maior educação do paciente relativamente ao processo completo e uma atuação atempada no caso de um declínio acentuado inesperado.^{43, 47}

As orientações do National Institute for Health and Care Excellence (NICE) são ainda mais específicas ao afirmarem que a discussão com o doente sobre o transplante pulmonar deve ocorrer entre os 3 e os 6 meses após o diagnóstico, ou mais cedo se clinicamente indicado.³⁰

Por sua vez, a inclusão na lista de espera para transplante deve acontecer quando o risco de mortalidade do paciente sem transplante excede o risco do próprio transplante. Isto equivale a um risco estimado de 50% de mortalidade nos próximos dois ou três anos.⁴³

Assim, os critérios de indicação para transplante pulmonar são:^{45, 47}

- alto risco (>50%) de mortalidade em 2 anos se o transplante pulmonar não é realizado;
- alta probabilidade (>90%) de sobrevivência aos 90 dias após o transplante.^{45, 47}

Aqui surge o conceito de “janela de transplante” onde os riscos da cirurgia são aceitáveis dado o estado do paciente, mas o paciente encontra-se robusto o suficiente para aguentar com o procedimento do transplante.³⁰

Simplificando, sempre que se verificar pelo menos um dos seguintes critérios, na ausência de contraindicações absolutas, os pacientes com FPI podem ser incluídos na lista de espera para transplante pulmonar:^{10, 18, 47}

- declínio na FVC $\geq 5\%$ ou $\geq 10\%$ num período de 6 meses;
- declínio na DLCO $\geq 15\%$ num período de 6 meses ou DLCO $< 40\%$ da prevista;
- dessaturação de O₂ para níveis $< 88\%$ ou uma distância < 250 m no teste de marcha dos 6 minutos ou um declínio > 50 m nessa prova durante um período de 6 meses;
- hipertensão pulmonar detetada em ecocardiografia transtorácica ou cateterismo do coração direito;
- hospitalização devido a um declínio respiratório, pneumotórax ou exacerbação aguda.^{10, 18, 47}

Estes podem ser considerados como os critérios de seleção dos pacientes com FPI para transplante pulmonar.

Fibrose Pulmonar Idiopática - Nova Abordagem Terapêutica

Embora os médicos fora dos centros de transplante não participem na decisão de incluir um doente na lista de espera para transplante de pulmão, é de extrema importância que os médicos pneumologistas estejam familiarizados com os critérios de referência e listagem para transplante.⁴⁷

5.3. Contraindicações Absolutas⁴⁷

- Adultos com história recente de tumor maligno;
- Disfunção significativa e intratável de outro órgão;
- Instabilidade médica aguda;
- Diátese hemorrágica irreversível;
- Infecção crônica com um agente patogênico altamente virulento ou resistente que está fracamente controlada;
 - Infecção ativa por *Mycobacterium tuberculosis*;
 - Deformidade significativa na coluna vertebral ou na caixa torácica;
 - Obesidade classe II ou III (IMC \geq 35 kg/m²);
 - História ou atual falta de adesão às terapêuticas médicas;
 - Condições psiquiátricas ou psicológicas intratáveis;
 - Ausência de um adequado suporte social;
 - Dependência ou abuso de substâncias, como o álcool, o tabaco ou drogas ilícitas.⁴⁷

5.4. Contraindicações Relativas⁴⁷

- Idade >65 anos em associação com baixa reserva fisiológica ou outras contraindicações relativas (a idade por si só deixou de ser uma contraindicação);

- Obesidade classe I (IMC 30-34,9 kg/m²);

- Má-nutrição severa ou progressiva;

- Osteoporose sintomática e severa;

- Cirurgia anterior extensiva com resseção pulmonar;

- Para os pacientes infetados com hepatite B ou C, o transplante pulmonar pode ser considerado naqueles sem sinais clínicos, radiológicos ou bioquímicos significativos de cirrose ou hipertensão portal, e que se encontram estáveis a fazer a terapia apropriada;

- Para os pacientes HIV-positivos, o transplante pulmonar pode ser considerado naqueles com doença controlada, com níveis de HIV-RNA indetetáveis, e cumpridores da terapêutica antirretroviral combinada.⁴⁷

5.5. Lung Allocation Score (LAS)

O Lung Allocation Score (LAS) foi implementado inicialmente nos Estados Unidos da América no ano de 2005.⁴² Só mais tarde, em 2011, os países europeus adotaram este sistema para priorização dos recetores de transplante de pulmão com idade igual ou superior a 12 anos.^{10, 48}

O LAS é um sistema de pontuação que oferece primeiro os órgãos àqueles pacientes com maior risco de mortalidade na lista de espera, balanceada com a probabilidade de sobrevivência pós-transplante.⁴⁸ O LAS foi desenhado de forma a estimar o benefício de um determinado paciente com o transplante pulmonar.³⁰ É calculado com base nos dados clínicos de cada paciente incluindo informação como o estado funcional, a capacidade de exercício, a função pulmonar, o estado hemodinâmico, etc.³⁰ O benefício transplantar e consequentemente a prioridade são então calculados por modelos preditivos que ponderam a urgência (risco de morte enquanto na lista de espera) contra os resultados esperados (sobrevida pós-transplante após 1 ano).³⁰

Por outras palavras, através do sistema LAS, a alocação de pulmões deixou de ser baseada no tempo de espera, passando a balancear tanto a urgência (expetativa de vida na lista de espera sem transplante) como o benefício do transplante (a diferença da expetativa de vida com e sem transplante).⁴⁸

A pontuação é depois normalizada numa escala de 0 a 100, onde 0 significa 100% de probabilidade de viver durante 1 ano na lista de espera, mas 100% de probabilidade de morrer antes do primeiro dia pós-transplante.⁴⁸ 100 significa 100% de sobrevivida pós-transplante e morte imediata se não for feito o transplante.⁴⁸ Valores mais elevados na pontuação LAS correspondem a maior prioridade para receberem um transplante.⁴⁸

De referir ainda que os centros de transplantes devem atualizar os dados individuais de cada paciente de 6 em 6 meses, de forma a atualizar o respetivo LAS.⁴⁸

Embora estes pacientes tenham sido considerados em dada altura aptos para transplante pulmonar, eles podem deixar de o ser, daí a importância da sua constante reavaliação, de modo a retirá-los temporária ou permanentemente da lista de espera.⁴⁷

A implementação do LAS resultou num aumento do número de pacientes com FPI sujeitos a transplante pulmonar.⁴² Com efeito, a FPI tornou-se a indicação mais comum para transplante pulmonar.⁴²

Os tempos de espera e as taxas de mortalidade das listas de espera diminuíram drasticamente desde a implementação do LAS.⁴⁹

Os pacientes com FPI são aqueles com maior taxa de mortalidade nas listas de espera, mas felizmente com o LAS essa mortalidade diminuiu para 11%.⁴¹

5.6. Transplante Pulmonar Unilateral versus Bilateral

Tanto o transplante pulmonar unilateral como o bilateral são opções nos pacientes com FPI.¹⁰ No entanto, existem alguns aspetos diferentes entre as duas técnicas que convém referir.

O transplante de pulmão unilateral é uma técnica mais simples, de duração mais curta e que, por isso, se traduz em resultados perioperatórios e imediatos melhores.⁵⁰ Consequentemente, o transplante unilateral pode ser muito valioso principalmente em pacientes idosos e naqueles com grande número de comorbilidades.⁵¹

Outra vantagem não menos importante nos dias de hoje, devido à escassez de dadores de órgãos, é o facto de um dador poder beneficiar dois recetores sempre que se opta pelo transplante unilateral, o que confere um benefício máximo para a sociedade, pois otimiza a utilização de um recurso escasso.^{50, 51} Além disso, o transplante unilateral pode ser feito quando apenas um dos dois pulmões doados se encontra em condições, ou quando o recetor tem contra-indicação para a implementação de um pulmão num dos hemitóraxes por questões pleurais ou da parede torácica.⁵¹

Já o transplante de pulmão bilateral é uma técnica mais complicada, com piores resultados perioperatórios e nos indivíduos idosos com múltiplas comorbilidades.⁵¹ Outra desvantagem do procedimento bilateral é também o maior tempo de espera, pelo que os doentes apenas inseridos na lista de espera para transplante bilateral morrem mais.⁵¹

Contudo, em termos de ganhos a longo-prazo, o transplante bilateral de pulmão apresenta melhor qualidade de vida, menores declínios na FEV1 e benefícios mais duradouros que o transplante unilateral.⁵⁰ Os pacientes sujeitos a transplante bilateral apresentaram menores taxas de bronquiolite obliterante aos 24 meses, assim como uma sobrevida mediana mais alta.⁵⁰ Estes benefícios devem-se a uma melhor compliance pulmonar, melhores volumes pulmonares e prevenção das doenças pulmonares nativas.⁵¹

Deste modo, nos pacientes mais jovens e naqueles com hipertensão pulmonar, é preferível o transplante bilateral ao unilateral, pelo maior benefício individual e sobrevida a longo-prazo.⁵¹

Em suma, sendo tanto o transplante bilateral como o unilateral opções viáveis, todos os pacientes com FPI com indicação devem ser listados tanto para transplante bilateral, como para transplante unilateral, reduzindo desta forma o risco de morte do paciente enquanto se encontra em lista de espera.⁵¹

5.7. Critérios de semelhança de idade, tamanho do pulmão e serologia

Apesar de a idade ter deixado de ser considerada como contraindicação para o transplante pulmonar, o certo é que os idosos sofrem de um maior número de comorbidades, as quais podem sim ser contraindicação ao procedimento.⁴⁷ Com efeito, a idade sozinha é insuficiente para julgar o estado de saúde global de uma pessoa.⁵²

Assim sendo, dadores idosos de pulmões parecem não afetar a sobrevivência quando transplantados em recetores também eles idosos, contudo limitam os resultados quando transplantados em recetores mais jovens.⁵² Por conseguinte, de modo a otimizar os recursos disponíveis, os dadores de pulmões mais idosos devem ser permitidos desde que a semelhança de idades entre dador e recetor seja considerada.⁵²

Outro aspeto crucial é a similitude entre tamanho dos pulmões do dador e os pulmões do recetor. Um pulmão demasiado pequeno que não preenche o hemitórax do recetor pode originar um espaço ocupado por um derrame pleural crónico.¹⁰ Pelo contrário, pulmões doados demasiado grandes podem dificultar o fechamento do tórax no final da cirurgia.¹⁰ Consequentemente, mesmo não existindo guidelines neste campo, é boa prática procurar uma mínima semelhança de tamanhos entre os pulmões do dador e do recetor através de provas de imagem (raio-X) e provas funcionais (espirometria).¹⁰

Existindo dados que sugerem que o hemitórax direito não expande tão bem quanto o esquerdo para acomodar o pulmão doado, revela-se preferível transplantar o pulmão esquerdo quando a técnica é feita unilateralmente e ambos os pulmões do recetor estão igualmente afetados pela doença.¹⁰ Além disso, o pulmão direito é normalmente dominante, pelo que operar o esquerdo permite o doente tolerar melhor a cirurgia e a ventilação de pulmão único.¹⁸ É óbvio que estando um pulmão mais afetado que o outro, optar-se-á por transplantar o pulmão do dador no sítio do pulmão em piores condições.

Por último, mais importante que a compatibilidade de idades ou de tamanho, a alocação de pulmões doados é feita tendo primariamente em consideração a compatibilidade imunológica e serológica do tipo de sangue ABO entre dador e recetor.⁴⁵ Sempre que um paciente é colocado na lista de espera, é requisitado um estudo imunológico (tipagem sanguínea) para identificar a presença de anticorpos HLA classe I e II.⁴⁵ Esse estudo deve ser repetido quando o paciente recebe uma transfusão de sangue ou então de 6 em 6 meses.⁴⁵

5.8. Exames Necessários

Quando os pacientes são referenciados, é necessário:⁵³

- Exames laboratoriais - hemograma, provas da coagulação, bioquímica, função tiroideia e clearance da creatinina;

- Grupo sanguíneo;
- Serologias para HIV e hepatites;
- Precipitinas para *Aspergillus*;
- Estudo funcional respiratório;
- Gasometria arterial;
- Prova dos 6 minutos de marcha;
- Radiografia do tórax PA e perfil;
- TC torácica;
- Radiografia do raquis 2 planos e bacia em ortostatismo;
- Osteodensitometria;
- Ecografia abdominal, renal e pélvica;
- ECG;
- Ecocardiograma transtorácico com Doppler;
- Ecodoppler arterial dos membros inferiores;
- Coronariografia e/ou Cintigrafia de Perfusão do Miocárdio se houver história ou fatores de risco sugestivos de cardiopatia isquêmica.⁵³

Para a avaliação final dos candidatos, é necessário:⁵³

- Cintigrafia de Perfusão Pulmonar;
- Tipagem sanguínea;
- Serologias para CMV, EBV, *Toxoplasma*, Herpes e Varicela;
- Avaliação ginecológica (ecografia/mamografia e citologia cervicovaginal);
- Avaliação urológica (PSA e ecografia prostática);
- Avaliação fisiátrica, estomatológica, psicológica e social.⁵³

Todos os exames deverão ter menos de 6 meses.⁵³

5.9. Complicações do Transplante Pulmonar

O transplante pulmonar permanece uma operação difícil, com muitas complicações potenciais.⁴¹ Entre elas, a mais frequente é a infecção, ocorrendo em 56,5% dos pacientes com FPI submetidos a transplante.⁴¹

As restantes complicações podem ser divididas em pulmonares (rejeição aguda, estenose das vias aéreas, broncomalácia, deiscência, fístulas, disfunção primária do enxerto, disfunção crônica do enxerto, bronquiolite obliterante, pneumonia, derrame pleural, embolia pulmonar) e em não pulmonares (tumores malignos sólidos e hematológicos, doenças hematológicas, tromboembolismo venoso, infecções, problemas cardiovasculares, problemas endócrinos, diabetes, disfunção renal, gastroparesia, doença do refluxo gastroesofágico, ileus paralítico, fraqueza muscular).¹⁰

5.10. Impacto da Reabilitação Pulmonar nos pacientes em lista de espera

Está cientificamente demonstrado o impacto positivo que a reabilitação pulmonar tem na capacidade de exercício e na qualidade de vida dos pacientes em lista de espera para transplante pulmonar.⁵⁴ A reabilitação pulmonar pré-transplante é essencial para minimizar a perda funcional dos pacientes enquanto esperam pelo transplante, assim como prepara os doentes para a cirurgia, melhora os sintomas respiratórios, diminui as complicações pulmonares pós-operatórias, facilita a recuperação pós-cirúrgica e aumenta inclusive a sobrevivência pós-transplante.^{54, 55}

5.11. “Pontes” para o Transplante Pulmonar

As “pontes” para o transplante pulmonar referem-se a estratégias para gerir um paciente em descompensação aguda com suporte artificial até um órgão dador estar disponível.⁴⁷ Estas técnicas procuram aumentar a probabilidade de um resultado favorável pós-transplante, melhorando a estabilidade clínica pré-transplante.⁴⁷

A ventilação mecânica, embora seja a estratégia mais utilizada nos dias de hoje e muitas vezes com resultados satisfatórios, está longe de ser a “ponte ideal” para o transplante pulmonar.⁴⁷

Quanto à Oxigenação por Membrana Extracorporal (ECMO), a sua utilização como “ponte” é ainda controversa, uma vez que a mortalidade pós-transplante aumenta à medida que aumenta também o tempo do paciente em ECMO no período pré-transplante.⁴⁷

Com efeito, é de salientar que os resultados dos pacientes que requerem ventilação mecânica ou ECMO são significativamente piores que aqueles dos pacientes que não necessitam nenhuma destas estratégias de suporte.⁴⁶

6. Abordagens Terapêuticas

Complementares

A abordagem terapêutica da Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) não se pode limitar à administração de fármacos antifibróticos ou ao transplante pulmonar, devendo também considerar uma vasta série de medidas e ações que suportam e melhoram a qualidade de vida destes pacientes.⁴

Os pacientes com FPI podem desenvolver complicações e comorbilidades que modificam o curso clínico e o prognóstico da doença.² Tratando estas possíveis complicações e comorbilidades, conseguimos atrasar a progressão da doença.⁴

Efetivamente, só o tratamento farmacológico juntamente com o tratamento das comorbilidades destes pacientes pode ajudar a FPI a passar de uma doença fatal para uma doença crónica e tratável.⁴

Entre essas ações e medidas terapêuticas complementares encontram-se: mudanças de estilo de vida e terapia antiácida (inibidores da bomba de prótons ou anti-histamínicos H₂) para o refluxo gastroesofágico; cessação tabágica; vacinação contra a Gripe e o *Streptococcus pneumoniae*; a oxigenoterapia de longa duração no domicílio; os programas de reabilitação pulmonar; os cuidados paliativos; o tratamento das exacerbações agudas; tratamento com CPAP nos pacientes com Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) concomitante.

6.1. Tratamento de Complicações e Comorbilidades

6.1.1. Refluxo Gastroesofágico

O refluxo gastroesofágico é considerado um fator de risco tanto para a predisposição como para a progressão da FPI.¹ Por outro lado, o refluxo gastroesofágico assintomático foi observado em cerca de 90% dos pacientes com FPI.⁴

Assim sendo, de acordo com a atualização de 2015 das Guidelines Oficiais da ATS/ERS/JRS/ALAT para o Tratamento da Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI), o tratamento antiácido regular com Inibidores da Bomba de Prótons (IBP) ou anti-histamínicos H₂ é “recomendação condicional” para todos os pacientes com FPI, uma vez que foi demonstrado um benefício na sobrevivência com melhor função pulmonar e um menor declínio na FVC durante o período de toma destes fármacos.⁷ Além disso, outro aspecto a favor desta recomendação é o baixo custo da terapia antiácida.⁷

Mudanças de estilo de vida podem também ajudar a reduzir o refluxo, tais como: perda de peso; elevar a cabeceira da cama; evitar grandes refeições antes de dormir; evitar reclinar ou deitar nas 2 a 3 horas após uma refeição; evitar roupa apertada ao redor do abdômen; evitar substâncias que reduzam o tônus do esfíncter esofágico inferior (cafeína, álcool, tabaco, mentol, chocolate, alimentos gordos ou fritos); evitar alimentos ácidos (citrinos, cebolas, tomates) e produtos que aumentam a produção de ácido (bebidas carbonadas).⁵⁶

6.1.2. Hipertensão Pulmonar

A hipertensão pulmonar é definida como uma pressão média na artéria pulmonar >25 mmHg. A hipertensão pulmonar nos doentes com FPI é usualmente leve, com somente uma pequena parte atingindo valores superiores a 40 mmHg.⁴ A cateterização do coração direito é o exame “gold standard” para o seu diagnóstico, enquanto a ecocardiografia doppler é menos sensível.⁴

Atualmente, não existem quaisquer tratamentos farmacológicos aprovados para o tratamento da hipertensão pulmonar nos pacientes com FPI.⁴ Todavia, a hipertensão pulmonar é um dos critérios para inclusão nas listas de espera para transplante pulmonar, na ausência de contraindicações, pelo que deve ser pesquisada sempre que haja suspeita.⁴⁷

Num pequeno grupo de pacientes com DLCO<35% e sem outras opções disponíveis, como o transplante, se manifestarem evidência ecocardiográfica de disfunção ventricular direita pode ser tentado um ensaio com sildenafil, desde que não haja contraindicações.⁹

6.1.3. Exacerbação Aguda

Uma exacerbação aguda é definida como um agravamento subjetivo da dispneia num período de 30 dias, presença de novas opacidades bilaterais na TC de alta resolução, ausência de evidência de infecção pulmonar no lavado broncoalveolar e exclusão de outras causas alternativas.^{4, 57} Ou seja, trata-se de uma rápida deterioração da doença sem etiologia definida.⁴ Ocorre somente numa minoria dos pacientes com FPI.¹⁷ A sua frequência é 5-15% por ano.³ Cerca de 50% dos pacientes são admitidos numa unidade de cuidados intensivos.⁴

Fibrose Pulmonar Idiopática - Nova Abordagem Terapêutica

Infelizmente, o prognóstico é muito grave e associa-se a uma alta mortalidade. Aproximadamente 50% dos doentes morrem em 3 meses, enquanto 80-90% morrem dentro de 12 meses.³

O tratamento baseia-se em terapia de suporte (oxigenoterapia, etc...) juntamente com altas doses de corticoides, com redução posterior.^{1, 2, 4} Podem ser adicionados outros imunossupressores ao tratamento (como azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina) ou ainda polimixina, apesar da falta de evidências conclusivas demonstrando o seu benefício.^{1, 2, 4}

A exacerbação aguda é critério de inclusão nas listas de espera para transplante pulmonar.⁴⁷

6.1.4. Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS)

Os pacientes com FPI têm uma alta prevalência de doenças respiratórias durante o sono, entre elas a Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS).² Acredita-se que as doenças pulmonares restritivas reduzem o tônus da via aérea superior, aumentando a sua colapsabilidade.⁴

Por conseguinte, revela-se crucial o despiste da SAOS nestes pacientes, sendo que o seu tratamento com CPAP melhora bastante a qualidade do sono e a vida dos doentes.⁴

6.1.5. Cancro do Pulmão

O cancro do pulmão ocorre com uma maior prevalência nos pacientes afetados com FPI (sete vezes maior quando comparada à prevalência na população geral), isto porque as duas doenças partilham fatores de risco comuns como o consumo de tabaco, a idade avançada e o sexo masculino.^{4, 58}

O prognóstico do cancro do pulmão é também pior nestes pacientes relativamente à população em geral.⁵⁸ É estimado que cerca de 80% dos pacientes com FPI e concomitantemente cancro do pulmão experienciem uma exacerbação após procedimentos de diagnóstico ou tratamento para este cancro.⁴ Com efeito, trata-se de uma percentagem muito elevada e, deste modo, como o tratamento cirúrgico, por radioterapia, ou mesmo quimioterapia, aumentam a incidência de complicações, sendo tão ou mais letais que o cancro em si, muitos autores defendem que este tipo de cancro não deve ser sistematicamente pesquisado nem tratado neste subgrupo de pacientes com FPI.⁴

Porém, recentemente, um estudo de fase 2 avaliou a segurança e eficácia do tratamento com pirfenidona perioperatória em reduzir a incidência de exacerbações agudas no pós-operatório em pacientes com FPI submetidos a cirurgia para o cancro do pulmão.⁵⁸ Apesar das limitações deste estudo, os resultados positivos justificam o planeamento de um estudo de fase 3 duplamente cego, controlado e aleatorizado.⁵⁸

6.2. Tratamento Não Farmacológico

6.2.1. Oxigenoterapia de Longa Duração no Domicílio

Está demonstrado que a oxigenoterapia de longa duração no domicílio melhora a qualidade de vida dos pacientes com FPI, pelo que se encontra recomendada para todos aqueles que manifestem hipoxemia em repouso ($\text{PaO}_2 \leq 55$ mmHg), hipoxemia noturna ou ainda uma $\text{SaO}_2 \leq 88\%$ em repouso ou na prova de marcha dos 6 minutos.^{2, 7, 17}

6.2.2. Reabilitação Pulmonar

Os programas de reabilitação pulmonar envolvem treino aeróbio, de força e flexibilidade, educação do paciente, intervenções nutricionais e apoio psicossocial.¹⁷

A reabilitação pulmonar encontra-se atualmente recomendada para a maioria dos pacientes com FPI em todas as fases da doença, uma vez que mostrou aumentar a distância da marcha em 6 minutos, diminuir os sintomas e melhorar a dispneia e a qualidade de vida no questionário *HRQoL*^{4, 16, 17}. A reabilitação pulmonar melhorou também os níveis de ansiedade e depressão.¹⁶

Os doentes obtêm benefícios mais duradouros destes programas de reabilitação quando a FPI está ainda em estados mais precoces.² Por outro lado, os benefícios da reabilitação pulmonar verificam-se igualmente nas fases pré-operatória e pós-operatória do transplante pulmonar.¹⁶

Como tal, as guidelines atuais recomendam a referenciação dos pacientes com FPI para reabilitação pulmonar logo após o diagnóstico da doença e independentemente da gravidade da mesma.¹⁶

6.2.3. Cessaçãõ Tabágica e Vacinação

Num patamar não menos importante encontram-se a cessação tabágica e a vacinação.⁵

Quanto à cessação tabágica, esta revela-se essencial pois está demonstrado que, para além do consumo do tabaco ser um fator de risco para a predisposição e progressão da doença¹, ele diminui os níveis de exposição aos fármacos antifibróticos.^{22, 32}

Já a vacinação contra o *Streptococcus pneumoniae* e a vacina da Gripe revelam-se importantíssimas⁵, pois previnem episódios de infeção que levariam a uma mais rápida deterioração do estado do doente, contribuindo para uma maior progressão da FPI.

6.2.4. Cuidados Paliativos

Os cuidados paliativos focam-se em reduzir os sintomas, bem como em confortar e aliviar os pacientes do sofrimento físico e emocional. Sendo a FPI uma doença predominantemente da faixa etária idosa e também uma doença crónica e progressiva até à morte, os cuidados paliativos e de fim de vida são importantíssimos e devem, por isso, ser considerados como parte integrante do tratamento global da FPI.^{2, 17}

⁴ HRQoL (Health-Related Quality of Life) - questionário para avaliar a qualidade de vida relacionada com a saúde.

Fibrose Pulmonar Idiopática - Nova Abordagem Terapêutica

De facto, a identificação e tratamento precoces de sintomas como a dor, a dispneia, a tosse incontrolável, a ansiedade e a depressão, são determinantes para a manutenção de uma qualidade de vida aceitável nestes pacientes.^{2, 18}

Quanto aos opioides, estes são essenciais para o controlo da dor.² Por outro lado, baixas doses de morfina podem melhorar a sensação de dispneia e tosse persistente em doentes com doença avançada.² Assim, fármacos como a codeína, outros opiáceos, a talidomida, e até mesmo baixas doses de glicocorticoides, têm demonstrado alguma eficácia no controlo da tosse e da dispneia.²

Contrariamente, os novos fármacos antifibróticos não são capazes de melhorar estes sintomas, uma vez que apenas atrasam a progressão da doença, não proporcionando a sua cura.³⁴

Por último, não esquecer a importância das diretivas avançadas e dos cuidados de fim de vida nestes doentes.¹⁷

6.2.5. Ventilação Mecânica

Dada a alta mortalidade associada à ventilação mecânica na FPI, esta terapia deve apenas ser usada após a discussão com os pacientes e os seus cuidadores tendo em conta os objetivos do tratamento.¹⁷ Assim, tal questão deve ser abordada com antecedência em consultas passadas numa espécie de diretiva avançada.¹⁷

Por conseguinte, os clínicos devem avaliar cuidadosamente cada paciente antes da tomada de decisão, mantendo em mente que a maioria dos pacientes com falência respiratória devida à FPI não deve receber ventilação mecânica.¹⁷

6.3. Abordagem Terapêutica Global

Em suma, a abordagem terapêutica global da Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) deve incluir:²

- considerar os novos fármacos antifibróticos agora disponíveis;
- ter sempre em mente a possibilidade do transplante pulmonar nos doentes que cumprem os critérios;
- evitar os fatores que agravam a doença (refluxo gastroesofágico, infecções respiratórias, tabagismo, hipertensão pulmonar);
- tratar os sintomas, nomeadamente a tosse e a dispneia;
- oferecer cuidados paliativos na fase final da doença.²

7. Conclusão

Sendo que não existe terapia curativa para a Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI), os objetivos da atual abordagem são aliviar os sintomas, melhorar a capacidade de exercício e atrasar o declínio da função pulmonar.⁵

Assim, de modo a alterar o cenário devastador desta doença, a identificação e referenciação precoces dos pacientes com Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) para um centro especializado é crucial.¹ Desta forma, tanto os médicos clínicos gerais, como os médicos pneumologistas não especializados em FPI, devem estar conscientes da existência desta patologia.

Até recentemente, os cuidados de suporte e o transplante pulmonar em casos selecionados eram consideradas as únicas estratégias terapêuticas disponíveis para a Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI).⁴ Todavia, o ano de 2014 ficou marcado pela emergência de dois novos fármacos promissores (pirfenidona e nintedanib).¹⁶

Esses novos fármacos com propriedades antifibróticas demonstraram atrasar a progressão da fibrose pulmonar em vários estudos clínicos, pelo que rapidamente foram aprovados e introduzidos nas Guidelines Oficiais da ATS/ERS/JRS/ALAT para o Tratamento da Fibrose Pulmonar Idiopática, recebendo uma “recomendação condicional” para a sua utilização.^{4,7}

Por conseguinte, pode afirmar-se que tanto a pirfenidona como o nintedanib vieram expandir e modificar a abordagem terapêutica desta doença devastadora que é a FPI.⁴

Com os dois novos fármacos antifibróticos agora disponíveis, tornou-se ainda mais importante a realização de um diagnóstico preciso que diferencie a FPI de outras doenças pulmonares intersticiais com diferentes prognósticos e abordagens terapêuticas, nomeadamente a pneumonite de hipersensibilidade crónica, a pneumonia intersticial não específica e outras pneumonias intersticiais com características autoimunes.⁶ Assim, concluímos que o correto e atempado diagnóstico destes doentes é parte integrante e o primeiro passo para um melhor tratamento.

Todavia, uma questão se levanta: como tratar os pacientes com provável/possível FPI (minoria significativa de pacientes, principalmente aqueles incapazes ou que não desejam realizar biópsia pulmonar) relativamente aos pacientes com FPI definitiva? Devem esses pacientes receber primeiro terapia anti-inflamatória?^{6,9}

Com efeito, esta decisão deve ser tomada pela equipa multidisciplinar perante cada paciente em particular, considerando qual a doença com maior probabilidade no seu caso.

Em situação de possível FPI, mas em que é mais forte a probabilidade de outra doença intersticial do pulmão que não FPI, pode dar-se início ao tratamento com um anti-

inflamatório.⁶ De facto, o doente pode mesmo vir a responder aos anti-inflamatórios se o seu diagnóstico for uma pneumonia intersticial não específica (NSIP) em vez de FPI.

Se, contudo, não responder e progredir como FPI, o diagnóstico deve ser reconsiderado e mudado para FPI altamente provável. Consequentemente, a terapia mudará para os novos agentes antifibróticos.⁶

Assim, nos casos em que não existe um diagnóstico claro mesmo após a discussão da equipa multidisciplinar com experiência em patologias do interstício, o melhor é classificar e abordar a doença consoante o seu comportamento ao longo do tempo.⁶

Tanto a pirfenidona como o nintedanib conseguem atrasar significativamente a progressão da doença. Com efeito, quer o tratamento com nintedanib, quer o tratamento com pirfenidona diminuíram o risco relativo de declínio da FVC \geq 10% em 50% em 1 ano.⁵

Contudo, é de referir que nenhum dos dois é um tratamento milagroso, não permitindo a cura, pelo que, na atualização de 2015 das Guidelines Oficiais da ATS/ERS/JRS/ALAT para o Tratamento da Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI), ambos receberam apenas uma “recomendação condicional” para a sua utilização.⁷ Por outras palavras, reconhece-se que diferentes opções são apropriadas para cada paciente individual, não sendo nem a pirfenidona nem o nintedanib adequados para todos os doentes.⁷ Cabe ao médico ajudar o paciente a chegar a uma decisão quanto ao tratamento mais adequado e consistente com os seus valores e preferências.⁷

Nos Estados Unidos da América, quer a pirfenidona, quer o nintedanib, encontram-se recomendados para o tratamento da FPI em adultos, independentemente da gravidade da doença.¹⁹ Porém, na Europa, somente o nintedanib tem igual recomendação, enquanto a pirfenidona está indicada apenas para o tratamento da FPI ligeira a moderada (FVC \geq 50% e DLCO \geq 35%).^{2, 22, 26}

Relativamente a este ponto, apraz-me dizer o seguinte. É certo que está cientificamente comprovado que a pirfenidona é melhor tolerada, bem como apresenta melhores resultados em pacientes com sintomas mais leves, como indicado pelo CPI (composite physiologic index), %FVC e %DLCO.²⁷ Porém, o facto de os pacientes com FPI ligeira a moderada responderem melhor à pirfenidona não impossibilita que os pacientes mais graves respondam também ao tratamento. Tal é verificado no facto da pirfenidona conferir benefícios a pacientes com FPI grave que não respondem inicialmente ao tratamento.¹³

Com efeito, os níveis de FVC são simplesmente uma medida muito pobre da gravidade da doença, como vemos nos exemplos: de um doente com FPI clinicamente importante e severa, mas como os seus valores de FVC pré-mórbidos excediam os 120% do previsto, logo ele mantém níveis de FVC “dentro da normalidade”; ou então no exemplo de um paciente com FPI ainda leve, mas devido aos danos subjacentes do tabaco, os seus níveis de FVC são já bastante inferiores ao suposto para a severidade da sua doença.³⁹

Fibrose Pulmonar Idiopática - Nova Abordagem Terapêutica

Assim, o uso de limiares de %FVC restringindo o acesso a estes novos fármacos antifibróticos a apenas alguns pacientes não é de todo correto, sendo discriminatório para aqueles com dano pulmonar subjacente relacionado ao tabaco ou para aqueles com elevados valores de função pulmonar pré-mórbidos.³⁹

Por conseguinte, apesar de mais pesquisa ser necessária neste campo para definir precisamente a eficácia das terapêuticas antifibróticas em ambos os estados subclínicos e avançados da FPI, por agora os achados são a favor de um alargamento dos critérios de modo a que o tratamento abranja de igual modo estas duas subpopulações de doentes com doença mais avançada ou com doença num estado muito precoce.³⁹ Desta forma, no tratamento dos pacientes mais severos (FVC<50%), temos como opções os novos fármacos, mas sobretudo o transplante pulmonar.⁹

Procurando dar resposta às perguntas “Quando iniciar a terapêutica com os novos fármacos?” e “Um paciente estável e assintomático deve iniciar tratamento?”, sabemos que o benefício do tratamento é idêntico nos pacientes com FVC relativamente preservada ou naqueles com FVC mais deteriorada.³⁴ Deste modo, após o diagnóstico de FPI ter sido estabelecido, faz sentido iniciar a terapêutica tão cedo quanto possível com o objetivo de preservar a função pulmonar e prolongar a sobrevida.⁹

Contudo, a desvantagem dos efeitos adversos inerentes a esta terapia deve ser tida em conta. Assim, numa minoria de pacientes assintomáticos e com pouco prejuízo na função pulmonar, após uma avaliação cuidada dos riscos e benefícios, pode ser preferível não iniciar de imediato o tratamento, mantendo-os em vigilância clínica e funcional apertada.⁹

Quanto à questão “Qual fármaco usar primeiro?”, tanto a pirfenidona como o nintedanib mostraram atrasar o declínio da FVC e a progressão da doença, com perfis de segurança aceitáveis.⁹ Como tal, na ausência de estudos comparando diretamente um fármaco com o outro, as guidelines mais recentes não estabelecem nenhum fármaco com eficácia superior, pelo que a decisão de qual deles usar primeiro deve ser baseada no perfil de segurança de cada medicamento, nos potenciais efeitos secundários, bem como nas preferências do paciente, história médica, comorbilidades, medicação concomitante e estilo de vida.^{9, 14, 34, 37}

Por exemplo, a fotossensibilidade limita a utilização da pirfenidona em pacientes com atividades ao ar livre.³⁴ Já o nintedanib deve ser prescrito com precaução nos pacientes que recebem terapia anticoagulante concomitante.³⁴ Em certos doentes, o número de comprimidos pode também fazer a diferença na adesão ao tratamento (9 comprimidos por dia para a pirfenidona versus 2 comprimidos por dia para o nintedanib).³⁴ Outro aspeto a considerar é o facto da pirfenidona poder ser usada como “terapia ponte” durante as cirurgias (por exemplo, transplante pulmonar ou cirurgia de ressecção de cancro do pulmão), enquanto o nintedanib deve ser interrompido antes de qualquer cirurgia.³⁴

Precaução deve ser tomada nos pacientes mais idosos que tomam outras medicações capazes de inibir ou induzir os sistemas de enzimas hepáticas responsáveis pelo metabolismo destes dois fármacos.⁹

Já as perguntas “Quando interromper o tratamento com os agentes antifibróticos?” e “Como definir a falência terapêutica?” despertam ainda muita controvérsia.

No Reino Unido, as orientações do National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomendam a descontinuação dos fármacos antifibróticos em todos os pacientes com um declínio na FVC \geq 10% num período de 12 meses.³⁰ Todavia, tais orientações não existem em países como França, Itália ou os Estados Unidos da América.³⁴

Com efeito, a progressão da doença - medida pelas alterações sequenciais da FVC - é altamente variável e não pode ser prevista baseada nas tendências anteriores. Logo, a comparação da evolução dos valores das provas de função respiratória antes e após o início da terapêutica não é um método fiável para avaliar a resposta a essa mesma terapêutica.¹³ Além disso, foi demonstrado que a continuação do tratamento com pirfenidona confere benefício significativo apesar da progressão da doença. Isto porque, em pacientes que exibiram progressão clinicamente manifesta da doença após o início do fármaco, a continuação do mesmo reduziu o risco de morte ou de um subsequente declínio na FVC $>$ 10%.¹³

Efetivamente, um declínio na FVC $>$ 10% significa progressão incontestável da doença, mas não necessariamente falência da terapêutica.¹³ Logo, a duração mínima recomendada do tratamento com pirfenidona é de, pelo menos, 12 meses.²

No entanto, se aos 12 meses continuar a verificar-se um declínio marcado da FVC, aí sim deve-se considerar a interrupção do tratamento, devido ao custo considerável do mesmo e aos potenciais efeitos secundários.⁵ De facto, quer a pirfenidona, quer o nintedanib, são intervenções muito dispendiosas, o que pode limitar a sua utilização em vários países e situações.⁷

Resumindo, não é expectável que com estes novos fármacos o tecido pulmonar retorne ao normal. Todavia, os agentes antifibróticos são capazes de modificar a história natural da doença, pelo que os pacientes com Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) devem receber um fármaco antifibrótico o mais cedo possível, com o objetivo de preservar a função pulmonar e prolongar a sobrevivência.^{8, 9} Por sua vez, a desvantagem dos efeitos adversos inerentes a esta terapia deve ser tida em conta.

O transplante pulmonar permanece uma opção terapêutica para os pacientes que falharam em responder à terapêutica medicamentosa e que, por isso, progridem para doença pulmonar avançada.¹⁰ Porém, devido à inerência da complexidade desta técnica cirúrgica e possíveis complicações, os pacientes com FPI apenas devem ser submetidos a transplante pulmonar quando a sua esperança de vida pós-transplante excede a sua atual esperança de

Fibrose Pulmonar Idiopática - Nova Abordagem Terapêutica

vida sem transplante.⁴¹ Assim, somente uma minoria dos doentes cumpre os critérios necessários, já para não falar da atual escassez de dadores.^{3, 42}

Dada a dificuldade em prever quais pacientes com FPI vão progredir rapidamente para a morte, as guidelines atuais recomendam a referência para o centro de transplantes o mais cedo possível após a confirmação do diagnóstico de FPI.^{41, 47} Por sua vez, a inclusão na lista de espera para transplante deve acontecer quando o risco de mortalidade do paciente sem transplante excede o risco do próprio transplante. Isto equivale a um risco estimado de 50% de mortalidade nos próximos dois ou três anos.⁴³

Embora os médicos fora dos centros de transplante não participem na decisão de incluir um doente na lista de espera para transplante de pulmão, é de extrema importância que os médicos pneumologistas estejam familiarizados com os critérios de referência e listagem para transplante.⁴⁷

Quanto ao procedimento utilizado, tanto o transplante bilateral como o unilateral são opções viáveis, pelo que todos os pacientes com FPI com indicação devem ser listados quer para transplante bilateral, quer para transplante unilateral, reduzindo desta forma o risco de morte do paciente enquanto se encontra em lista de espera.⁵¹

A abordagem terapêutica da Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) não se pode limitar à administração de fármacos antifibróticos ou ao transplante pulmonar, devendo também considerar uma vasta série de medidas e ações que suportam e melhoram a qualidade de vida destes pacientes.⁴

Os pacientes com FPI podem desenvolver complicações e comorbidades que modificam o curso clínico e o prognóstico da doença.² Tratando estas possíveis complicações e comorbidades, conseguimos atrasar a progressão da doença.⁴

Efetivamente, só o tratamento farmacológico juntamente com o tratamento das comorbidades destes pacientes pode ajudar a FPI a passar de uma doença fatal para uma doença crónica e tratável.⁴

Entre essas ações e medidas terapêuticas complementares encontram-se: mudanças de estilo de vida e terapia antiácida (inibidores da bomba de prótons ou anti-histamínicos H₂) para o refluxo gastroesofágico; cessação tabágica; vacinação contra a Gripe e o *Streptococcus pneumoniae*; a oxigenoterapia de longa duração no domicílio; os programas de reabilitação pulmonar; os cuidados paliativos; o tratamento das exacerbações agudas; tratamento com CPAP nos pacientes com Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) concomitante.

7.1. Esquema de Orientação/Atuação em pacientes com FPI

Por último, agora em forma muito resumida e em jeito de conclusão, deixo um esquema sumário da correta abordagem diagnóstica e terapêutica dos pacientes com FPI, salientando os pontos mais fundamentais da mesma.

7.1.1. Diagnóstico Correto e Atempado da Doença¹

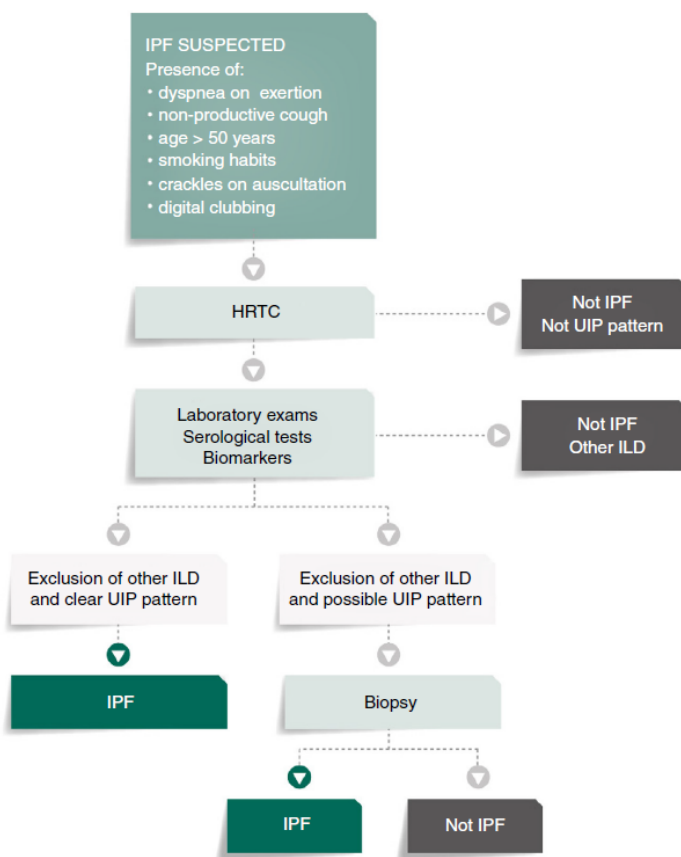


Figura 5 - Algoritmo para o diagnóstico da Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI).¹ ILD: interstitial lung disease; IPF: idiopathic pulmonary fibrosis; HRCT: high-resolution computed tomography; UIP: usual interstitial pneumonia.

Fibrose Pulmonar Idiopática - Nova Abordagem Terapêutica

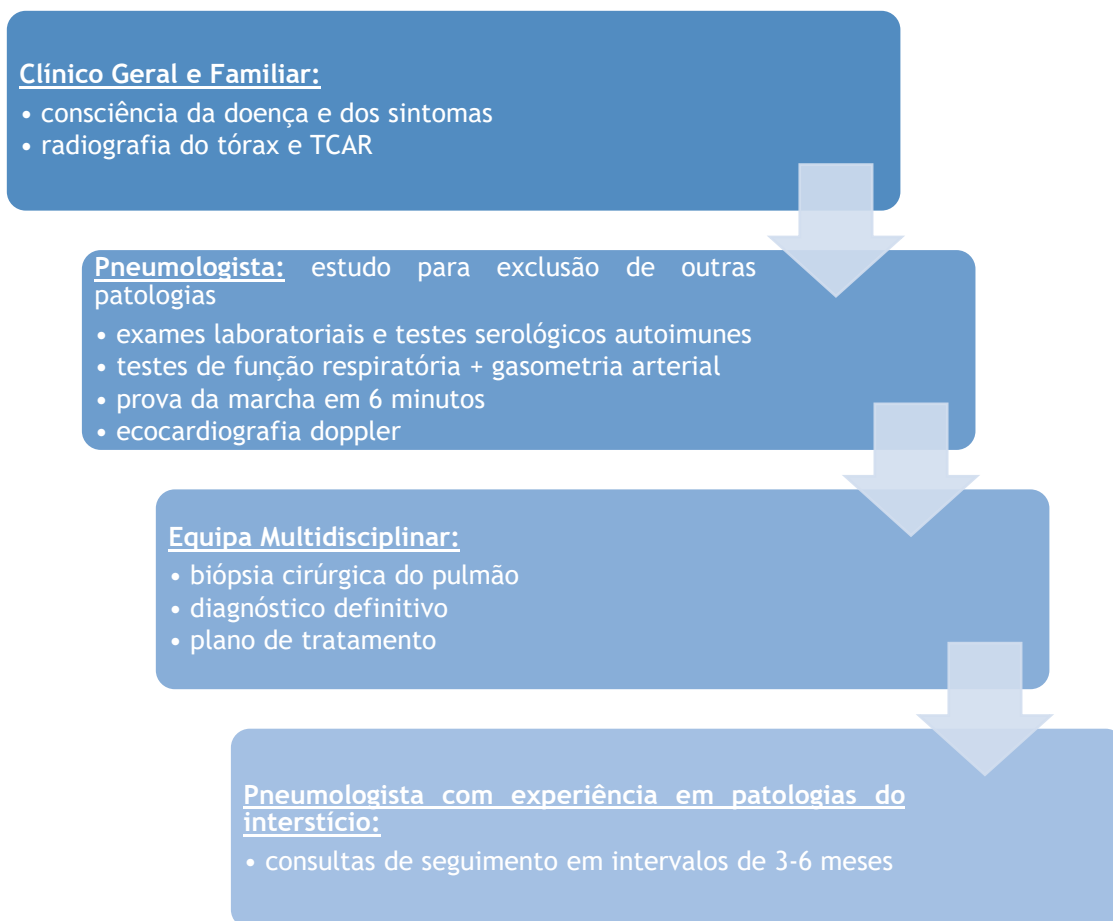


Figura 6 - Fluxo dos pacientes com Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI).¹ TCAR: tomografia computadorizada de alta resolução.

7.1.2. Plano de Tratamento Global

- Referenciar o mais cedo possível para o centro de transplantes, na ausência de contraindicações absolutas e se o paciente mantiver em aberto/desejar explorar a opção do transplante no futuro;

- Discutir os benefícios/riscos dos novos fármacos antifibróticos com os pacientes e chegar a uma decisão que considere os valores e particularidades/preferências de cada doente;

- Tratar as comorbidades, como o refluxo gastroesofágico e a SAOS;
- Não negligenciar o controlo e alívio dos sintomas, através de medidas como oxigenoterapia, reabilitação pulmonar e cuidados paliativos;
- Incentivar à cessação tabágica;
- Recomendar a vacinação contra a Gripe e o *Streptococcus pneumoniae*;
- Tratar as exacerbações agudas.

7.1.3. Seguimento dos Doentes

Os pacientes devem ser seguidos em consulta em intervalos de 3-6 meses, consoante a evolução clínica.^{1, 17} Aqui são monitorizados para a progressão da doença e a identificação de complicações.¹⁷

Durante este seguimento, devem ser analisadas a FVC e DLCO, efetuar uma gasometria arterial, o teste de marcha em 6 minutos e uma radiografia do tórax todos os 6 meses.¹ Se houver progressão da doença, os exames referidos devem ser avaliados em intervalos mais curtos de 3 meses.² Dependendo do contexto, podem igualmente estar indicadas uma TC de alta resolução, ecocardiografia Doppler, capacidade pulmonar total e cateterização do coração direito.¹

Este seguimento permitirá estudar o comportamento e evolução da doença em cada paciente individual, facilitando e ajudando a adaptar/moldar as opções terapêuticas a cada doente em particular. Por exemplo, em pacientes demonstrando progressão da doença, a identificação de hipertensão pulmonar através de cateterismo do coração direito ou ecocardiografia pode levar à inclusão em lista de espera para transplante pulmonar.^{17, 47}

Assim, a estratégia terapêutica deve ser individualizada para cada paciente, considerando os benefícios e potenciais riscos. Efetivamente, para a correta tomada de decisões, revela-se mais importante considerar o comportamento clínico da doença do que até mesmo os parâmetros funcionais respiratórios isolados.¹

De referir que, em qualquer fase desta abordagem sistematizada, os pacientes devem estar informados e ter conhecimento da possibilidade de integrarem ensaios clínicos em curso.¹⁷

7.2. Perspetivas Futuras

Devido à natureza multifatorial e heterogênea da Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) e, por isso, à necessidade de ter como alvo simultâneo múltiplas vias diferentes, todas envolvidas na fibroproliferação, a terapia de combinação será o paradigma da abordagem terapêutica a esta doença no futuro.^{9, 17, 59}

Por conseguinte, com dois fármacos antifibróticos atualmente disponíveis para o tratamento da FPI, é lógico que o próximo passo seja a combinação da pirfenidona e do nintedanib para a obtenção de efeitos sinérgicos.³⁷ A pirfenidona e o nintedanib têm ainda diferentes mecanismos de ação, o que reforça a ideia de uma possível terapia de combinação.²⁴

Assim sendo, um estudo de fase 2 foi conduzido no Japão, com o objetivo de avaliar a segurança, tolerabilidade e farmacocinética do nintedanib quando utilizado sozinho versus quando adicionado a uma terapia de pirfenidona já em curso.^{24, 59} Os resultados deste estudo mostraram que o tratamento com nintedanib 150mg duas vezes ao dia, quando adicionado à pirfenidona já previamente em curso, apresenta um perfil de segurança e tolerabilidade aceitável.^{24, 59} Porém, houve uma tendência para a redução da exposição ao nintedanib o que, devido às diferentes vias metabólicas dos dois fármacos, pode ser explicada então pela reduzida absorção do nintedanib quando coadministrado com a pirfenidona.^{24, 59}

Ainda assim, apesar destes resultados promissores, a terapia de combinação com nintedanib e pirfenidona não pode ser recomendada até à data, sendo necessários novos estudos que demonstrem melhor a sua eficácia e segurança em pacientes com FPI.^{9, 37}

Outro aspeto a ponderar num futuro próximo será o desenvolvimento dos novos fármacos antifibróticos por via inalatória.²⁰ Estes fármacos apresentam tempos de semivida curtos quando administrados por via oral, logo, as formulações inalatórias poderiam aumentar a sua eficácia, além que permitiriam uma redução nos efeitos secundários por diminuição dos níveis séricos. Com efeito, a FPI trata-se de uma doença localizada aos pulmões, pelo que o atingimento da via sanguínea não será importante, desde que o fármaco entre em contato com as células do sistema respiratório.

Relativamente ao transplante pulmonar, uma estratégia a considerar para aumentar o número de órgãos disponíveis será a doação de pulmões após morte cardíaca, uma vez que só uma pequena parte dos potenciais dadores morrem de morte cerebral.¹⁰ Estudos reportam resultados semelhantes em recetores de pulmões doados após morte cerebral e recetores de pulmões doados após morte cardíaca.⁴⁶

Outra estratégia será a Perfusão de Pulmões Ex-Vivo (EVLP), a qual avalia e recondiciona os pulmões através da reexpansão de áreas de atelectasia, da limpeza de secreções por broncofibroscopia, da remoção de coágulos, e da infusão de antibióticos para suprimir infeções, melhorando assim a qualidade dos pulmões doados e identificando a disfunção significativa e persistente dos mesmos antes de eles serem transplantados.^{10, 46}

Outro cenário ainda controverso, mas que tem ganho alguns defensores, é a realização de dois transplantes pulmonares unilaterais sequenciais, com um intervalo médio de 168 dias entre eles.¹⁰ Desta forma, o recetor do primeiro transplante unilateral é de novo listado com o seu diagnóstico original de FPI, competindo novamente consoante o LAS com os demais pacientes para um segundo transplante. O benefício teórico deste paradigma é que os pacientes podem usufruir dos tempos de espera mais curtos do transplante unilateral, bem como do potencial benefício na sobrevivência a longo-prazo que o transplante pulmonar bilateral confere.¹⁰

Foi demonstrado que pacientes com LAS elevado que recebem transplante pulmonar unilateral apresentam uma sobrevida significativamente mais curta que aqueles com transplante bilateral.⁵⁰ Por sua vez, esta diferença na sobrevida foi muito maior que aquela encontrada na mesma comparação entre pacientes com LAS baixo.⁵⁰ Assim, no futuro, será importante determinar se existe um valor de corte no LAS acima do qual o transplante unilateral não deve ser considerado.⁵⁰

Outra perspectiva futura para o transplante pulmonar será o xenotransplante, isto é, o transplante pulmonar entre espécies (por exemplo, pulmão do porco num recetor humano).⁴⁶

Por último, de referir que os resultados pós-transplante têm vindo a melhorar e prevê-se que tal continue devido à melhor seleção dos pacientes, ao melhoramento das técnicas cirúrgicas, bem como à evolução dos cuidados a pacientes críticos.⁴¹

Quanto à medicina regenerativa no tratamento da FPI, sabe-se que as células-estaminais mesenquimais (MSC) têm propriedades imunomoduladoras que permitem manipular o ambiente local, melhorando a inflamação e promovendo a reparação dos tecidos com lesão.⁶⁰ O efeito benéfico máximo desta terapia ocorre durante as fases precoces inflamatórias da doença.⁶⁰

Embora as terapias celulares com células-estaminais mesenquimais tenham sido administradas com segurança em ensaios clínicos de fase 1 em pacientes com FPI, até à data não existe evidência do seu benefício terapêutico.¹⁴

Fibrose Pulmonar Idiopática - Nova Abordagem Terapêutica

Para terminar, reproduzo a seguinte tabela que reúne potenciais terapias futuras para doenças pulmonares fibróticas.¹⁴ Estas terapias estão atualmente em investigação nos mais diversos ensaios clínicos.¹⁴

Tabela 2 - Possíveis Terapias Futuras nas Doenças Pulmonares Fibróticas.¹⁴

Medication	Mechanism of action	Fibrotic lung disease	Current trial status	Clinical trial identifier
Cotrimoxazole	Antimicrobial	IPF	Phase 3	NCT01777737
FG-3019	Antibody to connective tissue growth factor which blocks TGF- β mediated pulmonary fibrosis	IPF	Phase 2	NCT01262001
GSK2126458	Phosphoinositol kinase PI3K inhibitor	IPF	Phase 2	NCT01725139
Inhaled carbon monoxide	Potential reduction in the circulating levels of the enzyme matrix metalloproteinase 7	IPF	Phase 2	NCT01214187
IW001	Targets anti-Col (V)-mediated autoimmune processes	IPF	Phase 1	NCT01199887
Lebrikizumab	Anti-IL-13 antibody which antagonize fibroblast collagen production and differentiation of fibroblasts to myofibroblasts	IPF	Phase 2	NCT01872689
Nandrolone decanoate	Targets the androgen receptors in telomere related IPF	IPF	Phase 2	NCT02055456
PRM-151	Recombinant pentraxin-2	IPF	Phase 2	NCT02550873
Rituximab	Reduction of autoantibody levels by B-lymphocyte depletion	IPF	Phase 2	NCT01969409
Sirolimus	Reduction of circulating fibrocytes by inhibiting the mechanistic target of rapamycin	IPF	Phase 2	NCT01462006
STX-100	Humanized monoclonal antibody which targets TGF- β_1 pathway	IPF	Phase 2	NCT01371305
TD139	Galectin-3 Inhibition	IPF	Phase 1/2	NCT02257177
Thalidomide	Anti-angiogenic and immunomodulatory effects may attenuate pulmonary fibrosis	IPF	Phase 2	NCT00162760
Mesenchymal stem cells (Placental/Allogeneic/Autologous)	Anti-proliferative, immunomodulatory and anti-inflammatory effect of mesenchymal stem cells	IPF	Phase 1/2	NCT01385644/ NCT02135380
Pirfenidone	Possible inhibition of TGF- β and TNF- α	cHP	Phase 2/3	NCT02496182
Bone marrow mesenchymal stem cells	Immunomodulatory effect of intravenously transplanted allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells	CTD-ILD/IPF	Phase 1/2	NCT02594839/ NCT02013700
Nintedanib	Kinase inhibitor; inhibition of VEGFR 1-3, FGFR 1-3, PDGFR α and β	SSc-ILD	Phase 3	NCT02597933
Pirfenidone	Possible inhibition of TGF- β and TNF- α	SSc-ILD	Phase 2	NCT01933334
Pomalidomide (CC-4047)	Anti-angiogenic and immunomodulatory effects may attenuate pulmonary fibrosis	SSc-ILD	Phase 2	NCT01559129

cHP = chronic hypersensitivity pneumonitis; CTD-ILD = connective tissue disease interstitial lung disease; IPF = idiopathic pulmonary fibrosis; SSc-ILD = systemic sclerosis associated interstitial lung disease; TGF- β = transforming growth factor-beta; TNF- α = tumor necrosis factor- α ; Ongoing clinical trial information from Clinicaltrials.gov, correct as of May 2016.

Referências Bibliográficas

1. Robalo Cordeiro C, Campos P, Carvalho L, Campainha S, Clemente S, Figueiredo L, et al. Consensus document for the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: Joint Consensus of Sociedade Portuguesa de Pneumologia, Sociedade Portuguesa de Radiologia e Medicina Nuclear e Sociedade Portuguesa de Anatomia Patologica. *Rev Port Pneumol* (2006). 2016;22(2):112-22.
2. Xaubet A, Ancochea J, Bollo E, Fernandez-Fabrellas E, Franquet T, Molina-Molina M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Sociedad Espanola de Neumologia y Cirugia Toracica (SEPAR) Research Group on Diffuse Pulmonary Diseases. *Arch Bronconeumol*. 2013;49(8):343-53.
3. Behr J. The diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110(51-52):875-81.
4. Puglisi S, Torrisi SE, Vindigni V, Giuliano R, Palmucci S, Mule M, et al. New perspectives on management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ther Adv Chronic Dis*. 2016;7(2):108-20.
5. Bergard SC, Afshar K. Idiopathic pulmonary fibrosis: past, present, future-a review from Talmadge King's ATS 2016 presentation. *J Thorac Dis*. 2016;8(Suppl 7):S559-61.
6. Costabel U, Bonella F. How to handle IPF - the new Portuguese consensus document. *Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition)*. 2016;22(2):70-2.
7. Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(2):e3-19.
8. Cottin V, Maher T. Long-term clinical and real-world experience with pirfenidone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2015;24(135):58-64.
9. Kreuter M, Bonella F, Wijsenbeek M, Maher TM, Spagnolo P. Pharmacological Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Current Approaches, Unsolved Issues, and Future Perspectives. *Biomed Res Int*. 2015;2015:329481.
10. Brown AW, Kaya H, Nathan SD. Lung transplantation in IIP: A review. *Respirology*. 2016;21(7):1173-84.
11. Costabel U, Bendstrup E, Cottin V, Dewint P, Egan JJ, Ferguson J, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: expert panel discussion on the management of drug-related adverse events. *Adv Ther*. 2014;31(4):375-91.
12. Corte T, Bonella F, Crestani B, Demedts MG, Richeldi L, Coeck C, et al. Safety, tolerability and appropriate use of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Research*. 2015;16(1):116.
13. Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, du Bois RM, Fagan EA, et al. Effect of continued treatment with pirfenidone following clinically meaningful declines in forced vital capacity: analysis of data from three phase 3 trials in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2016;71(5):429-35.
14. Adegunsoye A, Strek ME. Therapeutic Approach to Adult Fibrotic Lung Diseases. *Chest*. 2016;150(6):1371-86.
15. de Oliveira MLS. Fibrose pulmonar difusa idiopática. In: Gomes MJM, Sotto-Mayor R, editors. *Tratado de Pneumologia*. Lisboa: Permanyer Portugal; 2003. p. 1319.
16. Tzouveleki A, Bonella F, Spagnolo P. Update on therapeutic management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:359-70.
17. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):788-824.
18. Spagnolo P, Tonelli R, Cocconcelli E, Stefani A, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnostic pitfalls and therapeutic challenges. *Multidiscip Respir Med*. 2012;7(1):42.
19. Margaritopoulos GA, Vasarmidi E, Antoniou KM. Pirfenidone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: an evidence-based review of its place in therapy. *Core Evid*. 2016;11:11-22.

20. Xie Y, Jiang H, Zhang Q, Mehrotra S, Abel PW, Toews ML, et al. Upregulation of RGS2: a new mechanism for pirfenidone amelioration of pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2016;17(1):103.
21. Lopez-de la Mora DA, Sanchez-Roque C, Montoya-Buelna M, Sanchez-Enriquez S, Lucano-Landeros S, Macias-Barragan J, et al. Role and New Insights of Pirfenidone in Fibrotic Diseases. *Int J Med Sci.* 2015;12(11):840-7.
22. Esbriet: EPAR - Product Information [Internet]. European Medicines Agency. 2017 [cited 2017 Jul 8]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002154/WC500103049.pdf.
23. King TE, Jr., Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2083-92.
24. Inomata M, Nishioka Y, Azuma A. Nintedanib: evidence for its therapeutic potential in idiopathic pulmonary fibrosis. *Core Evid.* 2015;10:89-98.
25. Aravena C, Labarca G, Venegas C, Arenas A, Rada G. Pirfenidone for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10(8):e0136160.
26. Dimitroulis IA. Nintedanib: a novel therapeutic approach for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Care.* 2014;59(9):1450-5.
27. Konishi S, Arita M, Ito I, Tachibana H, Takaiwa T, Fukuda Y, et al. Composite Physiologic Index, Percent Forced Vital Capacity and Percent Diffusing Capacity for Carbon Monoxide Could Be Predictors of Pirfenidone Tolerability in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Intern Med.* 2015;54(22):2835-41.
28. Miyamoto A, Morokawa N, Takahashi Y, Ogawa K, Takeyasu M, Murase K, et al. Marked Improvement with Pirfenidone in a Patient with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Intern Med.* 2016;55(6):657-61.
29. Harari S, Caminati A. Idiopathic pulmonary fibrosis: from clinical trials to real-life experiences. *Eur Respir Rev.* 2015;24(137):420-7.
30. NICE Guidance - Idiopathic Pulmonary Fibrosis [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2017 [cited 2017 Jul 8]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance>.
31. Lancaster L, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, du Bois RM, Fagan EA, et al. Safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: integrated analysis of cumulative data from 5 clinical trials. *BMJ Open Respir Res.* 2016;3(1):e000105.
32. Fala L. Ofev (Nintedanib): First Tyrosine Kinase Inhibitor Approved for the Treatment of Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am Health Drug Benefits.* 2015;8(Spec Feature):101-4.
33. Wollin L, Wex E, Pautsch A, Schnapp G, Hostettler KE, Stowasser S, et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2015;45(5):1434-45.
34. Borie R, Justet A, Beltramo G, Manali ED, Pradere P, Spagnolo P, et al. Pharmacological management of IPF. *Respirology.* 2016;21(4):615-25.
35. Nintedanib. *Australian Prescriber.* 2016;39(2):62-3.
36. Ofev: EPAR - Product Information [Internet]. European Medicines Agency. 2017 [cited 2017 Jul 8]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003821/WC500182474.pdf.
37. Bonella F, Stowasser S, Wollin L. Idiopathic pulmonary fibrosis: current treatment options and critical appraisal of nintedanib. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:6407-19.
38. Ikeda S, Sekine A, Baba T, Yamakawa H, Morita M, Kitamura H, et al. Administration of nintedanib after discontinuation for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a case report. *BMC Pulm Med.* 2016;16:38.
39. Wells AU, Rosas IO. Broad Therapeutic Efficacy of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(2):112-3.
40. Bonella F, Kreuter M, Haggmeyer L, Neurohr C, Keller C, Kohlhäeufel MJ, et al. Insights from the German Compassionate Use Program of Nintedanib for the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiration.* 2016;92(2):98-106.
41. George TJ, Arnaoutakis GJ, Shah AS. Lung transplant in idiopathic pulmonary fibrosis. *Arch Surg.* 2011;146(10):1204-9.

42. Kistler KD, Nalysnyk L, Rotella P, Esser D. Lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review of the literature. *BMC Pulm Med.* 2014;14:139.
43. Afonso Junior JE, Werebe Ede C, Carraro RM, Teixeira RH, Fernandes LM, Abdalla LG, et al. Lung transplantation. *Einstein (Sao Paulo).* 2015;13(2):297-304.
44. Rubin AS, Nascimento DZ, Sanchez L, Watte G, Holand AR, Fassbind DA, et al. Functional improvement in patients with idiopathic pulmonary fibrosis undergoing single lung transplantation. *J Bras Pneumol.* 2015;41(4):299-304.
45. Camargo PC, Teixeira RH, Carraro RM, Campos SV, Afonso Junior JE, Costa AN, et al. Lung transplantation: overall approach regarding its major aspects. *J Bras Pneumol.* 2015;41(6):547-53.
46. Meyer KC. Lung transplantation. *F1000Prime Rep.* 2013;5:16.
47. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34(1):1-15.
48. Egan TM, Murray S, Bustami RT, Shearon TH, McCullough KP, Edwards LB, et al. Development of the new lung allocation system in the United States. *Am J Transplant.* 2006;6(5 Pt 2):1212-27.
49. Hook JL, Lederer DJ. Selecting lung transplant candidates: where do current guidelines fall short? *Expert Rev Respir Med.* 2012;6(1):51-61.
50. Puri V, Patterson GA, Meyers BF. Single versus bilateral lung transplantation: do guidelines exist? *Thorac Surg Clin.* 2015;25(1):47-54.
51. Lehmann S, Uhlemann M, Leontyev S, Seeburger J, Garbade J, Merk DR, et al. Bilateral versus single lung transplant for idiopathic pulmonary fibrosis. *Exp Clin Transplant.* 2014;12(5):443-7.
52. Wigfield CH, Buie V, Onsager D. "Age" in lung transplantation: factors related to outcomes and other considerations. *Curr Pulmonol Rep.* 2016;5:152-8.
53. Exames necessários para avaliação dos candidatos a Transplante Pulmonar. Lisboa: Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE.
54. Florian J, Rubin A, Mattiello R, Fontoura FF, Camargo Jde J, Teixeira PJ. Impact of pulmonary rehabilitation on quality of life and functional capacity in patients on waiting lists for lung transplantation. *J Bras Pneumol.* 2013;39(3):349-56.
55. Polastri M, Dell'Amore A, Zagnoni G, Nava S. Preoperative physiotherapy in subjects with idiopathic pulmonary fibrosis qualified for lung transplantation: implications on hospital length of stay and clinical outcomes. *J Thorac Dis.* 2016;8(5):E264-8.
56. Supressão Ácida: Utilização dos Inibidores da Bomba de Protões e das suas Alternativas Terapêuticas [Internet]. Direção-Geral da Saúde. 2011 [cited 2017 Jul 8]. Available from: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0362011-de-30092011.aspx>.
57. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, Brown KK, Kaner RJ, King TE, Jr., et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(7):636-43.
58. Iwata T, Yoshino I, Yoshida S, Ikeda N, Tsuboi M, Asato Y, et al. A phase II trial evaluating the efficacy and safety of perioperative pirfenidone for prevention of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis in lung cancer patients undergoing pulmonary resection: West Japan Oncology Group 6711 L (PEOPLE Study). *Respir Res.* 2016;17(1):90.
59. Wells A. Combination therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: the way ahead will be hard. *Eur Respir J.* 2015;45(5):1208-10.
60. Alvarez D, Levine M, Rojas M. Regenerative medicine in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: current position. *Stem Cells Cloning.* 2015;8:61-5.