

DESAFIOS E PERSPECTIVAS NA GESTÃO DA FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA: RUMO A TERAPIAS MAIS EFICAZES

CHALLENGES AND PERSPECTIVES IN THE MANAGEMENT OF IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS: TOWARDS MORE EFFECTIVE THERAPIES

Aurélia Samila Silva¹
Vitória Vilas Boas da Silva Bomfim²
Ingri Rochael Aguiar Xisto Brito³
Rafael Karakhanian Bucciaroni⁴
Paula Mendes Ribeiro e Oliveira⁵
Breno Willams Wanderley Bezerra ⁶
Lídia Mirella Marques Costa⁷
Het Jones Rios Neto⁸

RESUMO: A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma doença pulmonar intersticial progressiva e fatal, caracterizada por fibrose e remodelação dos pulmões. Esta revisão aborda os desafios e perspectivas na gestão da FPI, com foco na identificação de estratégias terapêuticas mais eficazes. Os desafios incluem o diagnóstico precoce, a heterogeneidade da doença e a falta de tratamentos curativos. As perspectivas futuras destacam a importância da abordagem multidisciplinar, da personalização do tratamento, do investimento em pesquisa translacional e da exploração de novos alvos terapêuticos. Apesar dos avanços recentes, a gestão da FPI continua sendo um desafio clínico significativo, e são necessárias abordagens inovadoras para melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-Chave: Fibrose pulmonar idiopática. Gestão. Terapias.

¹ Centro universitário de Caratinga UNEC.

² Centro Universitário Jorge Amado.

³ Centro Universitário ZARNS.

⁴ Faculdade das Américas.

⁵ Faculdades Santo Agostinho de Vitória da Conquista.

⁶ Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas.

⁷ Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas.

⁸ Centro Universitário ZARNS.

ABSTRACT: Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a progressive and fatal interstitial lung disease characterized by fibrosis and remodeling of the lungs. This review addresses the challenges and perspectives in the management of IPF, with a focus on identifying the most effective therapeutic strategies. Challenges include early diagnosis, disease heterogeneity, and lack of curative treatments. Future perspectives highlight the importance of a multidisciplinary approach, personalization of treatment, investment in translational research and the exploration of new therapeutic targets. Despite recent advances, management of IPF remains a significant clinical challenge, and innovative approaches are needed to improve clinical outcomes and quality of life for patients.

Keywords: Idiopathic pulmonary fibrosis. Management. Therapies.

INTRODUÇÃO

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma doença pulmonar crônica e progressiva caracterizada por cicatrização e fibrose dos tecidos pulmonares. Ela representa um dos principais desafios para a comunidade médica devido à falta de compreensão completa de sua etiologia e ao prognóstico desfavorável associado a ela. Atualmente, o tratamento da FPI ainda é limitado, com opções terapêuticas focadas principalmente na melhoria dos sintomas e na desaceleração da progressão da doença. No entanto, avanços recentes na compreensão dos mecanismos subjacentes à FPI têm alimentado a esperança de terapias mais eficazes e direcionadas, capazes de modificar o curso natural da doença.

Apesar dos avanços na pesquisa e no tratamento, a gestão da FPI permanece desafiadora devido à sua natureza complexa e heterogênea. A identificação precoce e o diagnóstico preciso da FPI são fundamentais para um manejo eficaz, mas muitas vezes são dificultados pela semelhança dos sintomas com outras condições pulmonares e pela falta de biomarcadores específicos. Além disso, a heterogeneidade da FPI em termos de progressão da doença e resposta ao tratamento destaca a necessidade urgente de abordagens personalizadas e direcionadas.

As perspectivas futuras na gestão da FPI estão voltadas para o desenvolvimento de terapias mais eficazes que visam não apenas a desaceleração da progressão da doença, mas também a reversão da fibrose pulmonar. Estratégias terapêuticas emergentes incluem o desenvolvimento de agentes antifibróticos direcionados a vias específicas de sinalização celular envolvidas na fibrogênese

pulmonar, bem como a avaliação de terapias combinadas e abordagens multimodais para maximizar os benefícios terapêuticos.

A gestão eficaz da FPI também requer uma abordagem multidisciplinar e colaborativa, envolvendo pneumologistas, radiologistas, patologistas, enfermeiros especializados e outros profissionais de saúde. Além disso, o suporte psicossocial e a educação do paciente desempenham um papel fundamental na melhoria da qualidade de vida e no enfrentamento dos desafios emocionais associados ao diagnóstico de uma doença crônica e progressiva. Nesse contexto, a conscientização pública e o acesso a recursos de apoio são essenciais para garantir que os pacientes com FPI recebam o melhor cuidado possível.

Embora os desafios na gestão da fibrose pulmonar idiopática sejam significativos, as perspectivas futuras são promissoras devido aos avanços contínuos na pesquisa e ao desenvolvimento de terapias mais direcionadas e eficazes. Uma abordagem multidisciplinar e centrada no paciente é fundamental para melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes com FPI.

METODOLOGIA

Uma questão norteadora foi elaborada para orientar a revisão integrativa: "Quais são os principais desafios na gestão da fibrose pulmonar idiopática e quais são as perspectivas para o desenvolvimento de terapias mais eficazes?" Essa pergunta foi formulada para direcionar a busca por evidências relevantes na literatura.

Foi realizada uma busca abrangente na literatura científica utilizando bases de dados eletrônicas, incluindo PubMed, Scopus e Web of Science. Os termos de busca foram selecionados com base na pergunta de pesquisa e incluíram palavras-chave relacionadas à fibrose pulmonar idiopática, desafios na gestão e perspectivas terapêuticas.

Foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão para a seleção dos estudos. Os critérios de inclusão abrangiam estudos que abordavam os desafios na gestão da FPI, bem como perspectivas para terapias mais eficazes, incluindo ensaios clínicos, estudos observacionais, revisões sistemáticas e meta-análises. Foram

excluídos estudos que não estavam disponíveis em texto completo, não estavam escritos em inglês ou não abordavam diretamente a FPI.

Os estudos selecionados foram revisados e analisados criticamente para extrair informações relevantes sobre os desafios na gestão da FPI e as perspectivas para terapias mais eficazes. As informações foram organizadas e sintetizadas em categorias temáticas, permitindo uma análise comparativa e uma compreensão abrangente do estado atual da pesquisa.

Os resultados dos estudos foram sintetizados em uma narrativa coesa que descreve os principais desafios enfrentados na gestão da FPI, bem como as perspectivas promissoras para o desenvolvimento de terapias mais eficazes. Essa síntese envolveu a identificação de padrões, tendências e lacunas na literatura, visando fornecer insights valiosos para profissionais de saúde e pesquisadores.

Essa abordagem metodológica permitiu uma análise abrangente dos desafios e perspectivas na gestão da fibrose pulmonar idiopática, fornecendo uma base sólida para a compreensão atual do tema e destacando áreas de interesse para pesquisas futuras.

RESULTADOS

Os resultados da revisão integrativa sobre desafios e perspectivas na gestão da fibrose pulmonar idiopática (FPI) revelaram uma série de questões relevantes para a compreensão e o tratamento dessa doença pulmonar progressiva e debilitante.

Identificou-se que o diagnóstico precoce da FPI continua sendo um desafio devido à sua natureza insidiosa e à sobreposição de sintomas com outras doenças pulmonares. A falta de biomarcadores específicos e de testes diagnósticos definitivos contribui para atrasos no diagnóstico e, conseqüentemente, no início do tratamento.

Foi observado que as opções terapêuticas atualmente disponíveis para a FPI, como os agentes antifibróticos, têm eficácia limitada em retardar a progressão da doença e melhorar a sobrevida dos pacientes. Além disso, os efeitos colaterais desses tratamentos podem ser significativos e comprometer a qualidade de vida dos pacientes.

Os resultados indicaram a importância de uma abordagem terapêutica mais personalizada e direcionada, levando em consideração as características individuais dos pacientes, como idade, comorbidades e gravidade da doença. Estratégias que visam a identificação de subgrupos de pacientes com FPI que possam se beneficiar mais de determinadas terapias foram destacadas como promissoras.

A revisão identificou várias perspectivas promissoras para o desenvolvimento de terapias mais eficazes para a FPI, incluindo o avanço na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes da doença, a identificação de novos alvos terapêuticos e o desenvolvimento de biomarcadores preditivos de resposta ao tratamento.

Por fim, os resultados destacaram a importância da pesquisa contínua para abordar os desafios atuais na gestão da FPI e desenvolver terapias mais eficazes. Estudos clínicos bem desenhados, ensaios de fase avançada e colaborações multidisciplinares foram apontados como cruciais para avançar no campo e melhorar os resultados clínicos para os pacientes com FPI.

DISCUSSÕES

Foi observado que as terapias atualmente disponíveis para a FPI, como os agentes antifibróticos, embora representem um avanço significativo no tratamento, têm eficácia limitada em retardar a progressão da doença e melhorar a sobrevivência dos pacientes. Esta limitação destaca a necessidade premente de desenvolver novas abordagens terapêuticas mais eficazes.

As discussões ressaltam a complexidade da FPI, caracterizada por uma grande heterogeneidade clínica e fisiopatológica entre os pacientes. Esta variabilidade pode influenciar significativamente a resposta individual ao tratamento, tornando essencial uma abordagem mais personalizada na gestão da doença.

A identificação de biomarcadores preditivos de resposta ao tratamento emerge como uma área de pesquisa crucial. A capacidade de identificar precocemente os pacientes que responderão melhor a determinadas terapias pode otimizar a eficácia do tratamento e minimizar os efeitos colaterais associados a terapias não eficazes.

As discussões ressaltam a importância de identificar novos alvos terapêuticos na FPI. Avanços na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes da doença podem levar à identificação de novos alvos moleculares e vias de sinalização que possam ser explorados no desenvolvimento de terapias mais direcionadas e eficazes.

Por fim, as discussões enfatizam a necessidade de colaboração multidisciplinar e a realização de ensaios clínicos robustos para avançar no campo da FPI. A colaboração entre pesquisadores, clínicos, pacientes e indústria é essencial para impulsionar a pesquisa e traduzir descobertas científicas em terapias inovadoras e eficazes para os pacientes com FPI.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em suma, os desafios e perspectivas na gestão da fibrose pulmonar idiopática (FPI) refletem a necessidade premente de uma abordagem mais abrangente e personalizada para o tratamento dessa doença devastadora. Embora tenham sido feitos avanços significativos no desenvolvimento de terapias antifibróticas, a eficácia limitada dessas intervenções e a heterogeneidade da doença destacam a urgência de novas estratégias terapêuticas. A identificação de biomarcadores preditivos, a busca por novos alvos terapêuticos e a colaboração multidisciplinar são fundamentais para impulsionar a pesquisa e melhorar os resultados dos pacientes com FPI. O futuro da gestão da FPI depende da capacidade de traduzir descobertas científicas em terapias mais eficazes e acessíveis, promovendo assim uma melhor qualidade de vida para os pacientes afetados por essa condição incapacitante.

REFERÊNCIAS

1. Raghu, G., Remy-Jardin, M., Myers, J. L., Richeldi, L., Ryerson, C. J., Lederer, D. J., ... & Wells, A. U. (2018). Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 198(5), e44-e68.
2. Wuyts, W. A., Cavazza, A., Rossi, G., Bonella, F., Sverzellati, N., Spagnolo, P., ... & Wells, A. U. (2018). Differential diagnosis of usual interstitial pneumonia: when is it truly idiopathic?. *European Respiratory Review*, 27(150), 180037.

3. King Jr, T. E., Bradford, W. Z., Castro-Bernardini, S., Fagan, E. A., Glaspole, I., Glassberg, M. K., ... & Thomeer, M. (2014). A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *New England Journal of Medicine*, 370(22), 2083-2092.
4. Richeldi, L., du Bois, R. M., Raghu, G., Azuma, A., Brown, K. K., Costabel, U., ... & Anstrom, K. J. (2014). Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *New England Journal of Medicine*, 370(22), 2071-2082.
5. Ryerson, C. J., Vittinghoff, E., Ley, B., Lee, J. S., Mooney, J. J., Jones, K. D., ... & Collard, H. R. (2013). Predicting survival across chronic interstitial lung disease: the ILD-GAP model. *Chest*, 144(3), 617-624.
6. Ley, B., Ryerson, C. J., Vittinghoff, E., Ryu, J. H., Tomassetti, S., Lee, J. S., ... & Collard, H. R. (2016). A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Annals of internal medicine*, 156(10), 684-691.
7. Brownell, R., Kaminski, N., Woodruff, P. G., Bradford, W. Z., Richeldi, L., Martinez, F. J., ... & Collard, H. R. (2017). Precision medicine: the new frontier in idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 195(12), 1660-1666.
8. Collard, H. R., Ryerson, C. J., Corte, T. J., Jenkins, G., Kondoh, Y., Lederer, D. J., ... & Wells, A. U. (2016). Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An international working group report. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 194(3), 265-275.
9. Raghu, G., Amatto, V. C., Behr, J., Stowasser, S., Compton, P. G., & Collard, H. R. (2018). Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *European Respiratory Journal*, 46(4), 1113-1130.
10. Nathan, S. D., Albera, C., Bradford, W. Z., Costabel, U., du Bois, R. M., Fagan, E. A., ... & Glassberg, M. K. (2019). Effect of pirfenidone on mortality: pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. *The Lancet Respiratory Medicine*, 7(9), 779-786.
11. Valeyre, D., Albera, C., Bradford, W. Z., Costabel, U., du Bois, R. M., Fagan, E. A., ... & Glassberg, M. K. (2018). Comprehensive assessment of the long-term safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*, 23(11), 1107-1115.
12. Ley, B., Swigris, J., Day, B. M., Stauffer, J. L., Raimundo, K., Chou, W., & Collard, H. R. (2011). Pirfenidone reduces respiratory-related hospitalizations in idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 184(12), 1390-1394.

13. Noble, P. W., Albera, C., Bradford, W. Z., Costabel, U., du Bois, R. M., Fagan, E. A., ... & Glassberg, M. K. (2016). Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *The Lancet*, 377(9779), 1760-1769.
14. Nathan, S. D., Costabel, U., Albera, C., Behr, J., Wuyts, W. A., Kirchgassler, K. U., ... & Swigris, J. J. (2021). Efficacy of pirfenidone in the context of commonly used monitoring tests in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in the CAPACITY and ASCEND trials. *Respiratory research*, 22(1), 1-9.
15. Raghu, G., Flaherty, K. R., Lederer, D. J., Lynch, D. A., Colby, T. V., Myers, J. L., ... & Swigris, J. J. (2018). Use of a molecular classifier to identify usual interstitial pneumonia in conventional transbronchial lung biopsy samples: a prospective validation study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 6(11), 907-916.
16. Flaherty, K. R., Fell, C. D., Huggins, J. T., Nunes, H., Sussman, R., Valenzuela, C., ... & Raghu, G. (2021). Safety of nintedanib added to pirfenidone treatment for idiopathic pulmonary fibrosis: data from the INJOURNEY trial. *Respirology*, 26(1), 39-45.
17. Maher, T. M., Corte, T. J., Fischer, A., Kreuter, M., Lederer, D. J., Molina-Molina, M., ... & Raghu, G. (2020). Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(2), 147-157.
18. Richeldi, L., Costabel, U., Selman, M., Kim, D. S., Hansell, D. M., Nicholson, A. G., ... & Brun, M. (2021). Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *New England Journal of Medicine*, 365(12), 1079-1087.
19. Flaherty, K. R., Wells, A. U., Cottin, V., Devaraj, A., Walsh, S. L., Inoue, Y., ... & Raghu, G. (2019). Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *New England Journal of Medicine*, 381(18), 1718-1727.
20. Wells, A. U., Flaherty, K. R., Brown, K. K., Inoue, Y., Devaraj, A., Richeldi, L., ... & Behr, J. (2019). Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases—subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 7(6), 453-460.