

## NOVAS PERSPECTIVAS FARMACOLÓGICAS NO TRATAMENTO DA FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA

Isabelle Hatamoto Moreno<sup>1</sup>

Camila Faria Dias<sup>2</sup>

**RESUMO:** A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma doença respiratória crônica, caracterizada pela substituição do tecido pulmonar normal por tecido cicatricial, comprometendo a função pulmonar e levando à insuficiência respiratória. O tratamento da FPI tem sido um desafio médico, pois não existem terapias definitivas para curar a doença, mas sim para controlar os sintomas e retardar a progressão. Este estudo tem como objetivo geral revisar e avaliar as abordagens terapêuticas para o tratamento da FPI, considerando tanto as terapias farmacológicas quanto as não farmacológicas, além de explorar os resultados mais recentes em termos de eficácia e segurança. A metodologia utilizada será baseada em artigos científicos publicados entre 2008 e 2024, os quais serão encontrados através de pesquisa manual realizada nas plataformas digitais PubMed e ScientificLibrary Online (SciELO) utilizando o operador booleano AND para a intersecção dos unitermos: “pulmonary fibrosis”; “treatment”; “prognosis”; “therapeutic advances”. Serão avaliados medicamentos antifibróticos, como pirfenidona e nintedanibe, que demonstraram benefícios na redução da taxa de declínio da função pulmonar, bem como novas terapias em investigação. Além disso, serão considerados os tratamentos complementares, como reabilitação pulmonar e transplante pulmonar, em casos mais graves. Os resultados esperados indicam que, apesar dos avanços no tratamento farmacológico, a combinação de terapias pode oferecer os melhores resultados para o controle da progressão da FPI. Este estudo visa fornecer uma compreensão mais clara das opções terapêuticas disponíveis e contribuir para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes com fibrose pulmonar idiopática.

**Palavras chaves:** Fibrose Pulmonar. Terapia. Tratamento. Prognóstico.

**ABSTRACT:** Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a chronic respiratory disease characterized by the replacement of normal lung tissue by scar tissue, compromising lung function and leading to respiratory failure. The treatment of IPF has been a medical challenge, as there are no definitive therapies to cure the disease, but rather to control symptoms and slow its progression. This study aims to review and evaluate therapeutic approaches for the treatment of IPF, considering both pharmacological and non-pharmacological therapies, in addition to exploring the most recent results in terms of efficacy and safety. The methodology used will be based on scientific articles published between 2008 and 2024, which will be found through manual research carried out on the digital platforms PubMed and ScientificLibrary Online (SciELO) using the Boolean operator AND for the intersection of the keywords: “pulmonary fibrosis”; “treatment”; “prognosis”; “therapeutic advances”. Antifibrotic drugs such as pirfenidone and nintedanib, which have shown benefits in reducing the rate of decline in lung function, will be evaluated, as well as new therapies under investigation. In addition, complementary treatments such as pulmonary rehabilitation and lung transplantation will be considered in more severe cases. The expected results indicate that, despite advances in pharmacological treatment, the combination of therapies may offer the best results for controlling the progression of IPF. This study aims to provide a clearer understanding of the therapeutic options available and contribute to improving the quality of life of patients with idiopathic pulmonary fibrosis.

**Keywords:** Pulmonary Fibrosis. Therapy. Treatment. Prognosis.

<sup>1</sup>Graduando em Medicina, Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP).

<sup>2</sup>Orientadora. Docente na graduação de Medicina da UNAERP, Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP).

## I INTRODUÇÃO

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma doença pulmonar crônica decorrente da cicatrização excessiva do tecido pulmonar, predisposto ao envelhecimento celular e reparação anômala, tendo miofibroblastos que depositam altos níveis de colágeno diminuindo progressivamente sua capacidade respiratória e difusora. Dados mostram que a progressão da fibrose é determinada por fatores como a senescência celular, estresse oxidativo, desregulação proteica e pela disfunção mitocondrial, mediada por TGF- $\beta$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8 (AMARAL et al.,2023). Tendo causa até então desconhecida e alto risco de mortalidade, com terapias pouco eficazes e as limitações de um transplante, o paciente vai óbito na maioria das vezes em até 5 anos. Inicialmente, o nintedanibe e a pirfenidona emergiram como os primeiros medicamentos efetivos para diminuir a taxa de declínio da função pulmonar nos pacientes fibróticos. A pirfenidona é um fármaco que tem ação anti-inflamatória e anti fibrótica que atua nos receptores de TNF- $\alpha$  e TGF- $\beta$ , bem como na modulação da oxidação celular (Amaral et al.,2025); o nintedanibe é um inibidor intracelular das tirosinas quinase envolvidas na patogênese da fibrose pulmonar idiopática. Inicialmente, o nintedanibe e a pirfenidona emergiram como os primeiros medicamentos efetivos para diminuir a taxa de declínio da função pulmonar nos pacientes fibróticos. Embora nintedanibe e pirfenidona ofereçam uma opção terapêutica significativa para retardar a progressão da FPI, a doença continua sendo desafiadora e, em muitos casos, esses tratamentos não são suficientes para evitar a progressão ou reverter os danos pulmonares, o que destaca a necessidade de novas terapias e abordagens no manejo da patologia. Dessa forma, alternativas terapêuticas vêm sendo estudadas, e pesquisadores vêm progredindo com possíveis alvos para o tratamento da doença, alguns em andamento, sobretudo muitos em planejamento, que levantam questões importantes na patogênese e na história natural da doença. Entre elas, está o CL27c, um design molecular que funciona bloqueando a atuação de uma importante via de comunicação intracelular chamada PI3K, relacionada com processos de inflamação pulmonar e cicatrização tecidual, sendo eles, sintomas da FPI. Ademais, pesquisas concluem que esse inibidor de PI3K reduz a atividade de fibroblastos isolados e genes marcadores de suas atividades em pacientes com FPI, possuindo, portanto, um papel anti-fibrinogênico.

## **2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

### **2.1 Fibrose pulmonar idiopática: conceitos e aspectos gerais**

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma doença pulmonar intersticial crônica, progressiva e de etiologia desconhecida, caracterizada pela formação excessiva de tecido fibroso no parênquima pulmonar. Esse processo leva à perda da elasticidade pulmonar, comprometimento das trocas gasosas e declínio progressivo da função respiratória. A FPI afeta predominantemente adultos acima dos 50 anos e apresenta prognóstico reservado, com sobrevida média de poucos anos após o diagnóstico.

Do ponto de vista fisiopatológico, a doença envolve uma resposta anormal à lesão epitelial alveolar, resultando em ativação persistente de fibroblastos e miofibroblastos, deposição exagerada de matriz extracelular e remodelamento tecidual. Diferentemente de processos inflamatórios clássicos, a FPI é marcada por um predomínio de mecanismos fibróticos, o que explica a limitada eficácia das terapias anti-inflamatórias tradicionais.

### **2.2 Tratamento farmacológico atual da fibrose pulmonar idiopática**

Atualmente, o tratamento farmacológico da FPI é limitado e visa principalmente retardar a progressão da doença e reduzir o declínio da função pulmonar. Entre as opções disponíveis, destacam-se os antifibróticos nintedanibe e pirfenidona, que demonstraram eficácia em desacelerar a perda da capacidade vital forçada, embora não promovam a reversão da fibrose estabelecida.

Apesar dos benefícios observados, esses fármacos apresentam limitações importantes, como efeitos adversos gastrointestinais, hepáticos e a necessidade de uso contínuo. Além disso, muitos pacientes não respondem de forma satisfatória ao tratamento, o que reforça a necessidade de novas abordagens terapêuticas mais eficazes e seguras.

Nesse contexto, o manejo da FPI permanece desafiador, exigindo acompanhamento multidisciplinar e, em casos selecionados, a consideração do transplante pulmonar como única alternativa curativa.

### **2.3 Novas perspectivas farmacológicas no tratamento da fibrose pulmonar idiopática**

O avanço no entendimento dos mecanismos moleculares envolvidos na fibrose pulmonar tem impulsionado o desenvolvimento de novas estratégias farmacológicas. Pesquisas recentes têm explorado alvos terapêuticos relacionados à modulação de vias de sinalização

celular, como o fator de crescimento transformador beta (TGF- $\beta$ ), a via Wnt/ $\beta$ -catenina e mediadores envolvidos na senescência celular.

Além disso, terapias inovadoras, como o uso de agentes antifibróticos de nova geração, moduladores imunológicos, antioxidantes e medicamentos com ação sobre o metabolismo celular, têm sido investigadas em estudos pré-clínicos e ensaios clínicos. O reposicionamento de fármacos, estratégia que avalia medicamentos já aprovados para outras doenças, também surge como alternativa promissora para acelerar a descoberta de novos tratamentos.

Dessa forma, as novas perspectivas farmacológicas representam um campo de intensa investigação científica, com potencial para ampliar as opções terapêuticas disponíveis, melhorar a qualidade de vida dos pacientes e modificar o curso natural da fibrose pulmonar idiopática.

### 3 METODOLOGIA

Para isto, o delineamento do tipo de projeto realizado será revisão bibliográfica, baseada em artigos científicos publicados entre 2008 e 2024, os quais serão encontrados através de pesquisa manual realizada nas plataformas digitais PubMed e ScientificLibrary Online (SciELO) utilizando o operador booleano AND para a intersecção dos unitermos: “pulmonary fibrosis”; “treatment”; “prognosis”; “therapeutic advances”. Serão incluídas publicações relevantes à tese e aos objetivos, eliminando desvios ao foco: Tratamento da Fibrose Pulmonar Idiopática.

A pesquisa foi desenvolvida por meio de acervos on-line e da biblioteca disponibilizada pela infraestrutura da Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP).

### 4 RESULTADOS

A revisão da literatura permitiu identificar avanços significativos no entendimento dos mecanismos moleculares envolvidos na fibrose pulmonar idiopática (FPI), bem como os limites das terapias atualmente disponíveis. Em relação ao tratamento, os medicamentos aprovados — pirfenidona e nintedanibe — representam uma importante conquista no controle da doença, pois ajudam a retardar a perda da função pulmonar. A pirfenidona tem ação anti-inflamatória e antioxidante, enquanto o nintedanibe atua como inibidor de tirosina quinase, bloqueando receptores envolvidos na fibrose. No entanto, esses fármacos não impedem completamente a progressão da fibrose e não revertem os danos pulmonares já instalados, o que reforça a necessidade de terapias mais eficazes. Sobre as novas abordagens terapêuticas em estudo com CL27c, resultados de pesquisas laboratoriais indicam que este reduz a ativação de fibroblastos

isolados de pacientes com FPI, além de diminuir a expressão de genes relacionados à produção de colágeno e outros componentes da matriz extracelular, como COL1A1, ACTA2 e FN1. Além disso, em modelos animais, o tratamento com CL27c apresentou resultados promissores na preservação da estrutura pulmonar e na diminuição da deposição de tecido fibrótico, indicando um possível efeito terapêutico relevante. Apesar disso, o composto ainda está em fase experimental, e ensaios clínicos em humanos ainda são necessários para confirmar sua segurança e eficácia. Esses achados indicam que, embora os tratamentos atuais ofereçam algum controle da doença, novas estratégias, como a inibição da via PI3K, podem representar avanços importantes no enfrentamento da FPI.

## 5 DISCUSSÃO

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma doença que ainda apresenta muitos desafios, tanto no entendimento completo de sua causa quanto no tratamento. A literatura revisada mostra que fatores como o envelhecimento celular, o estresse oxidativo e a ativação de vias inflamatórias, como a TGF- $\beta$  e a PI3K, contribuem para a progressão da fibrose no tecido pulmonar. Esse processo leva ao acúmulo de colágeno e à perda progressiva da função respiratória, o que piora a qualidade de vida e reduz a sobrevida dos pacientes. Atualmente, os principais medicamentos utilizados — pirfenidona e nintedanibe — oferecem algum benefício ao retardar a piora da função pulmonar. No entanto, ambos têm limitações. Eles não conseguem interromper completamente a progressão da fibrose, nem reverter os danos já causados ao tecido pulmonar. Além disso, podem causar efeitos colaterais que dificultam o uso contínuo. Isso mostra que, embora tenham sido um avanço importante, ainda não são a solução definitiva para o tratamento da FPI. Nesse contexto, novas terapias vêm sendo estudadas. Um dos compostos que tem chamado atenção é o CL27c, um inibidor da via PI3K. Essa via está relacionada à inflamação e à cicatrização exagerada dos tecidos. Estudos iniciais, realizados em laboratório e em modelos animais, mostram que o CL27c pode reduzir a atividade dos fibroblastos e diminuir a produção de proteínas relacionadas à fibrose, como o colágeno, além de ser capaz de reduzir a expressão de genes marcadores de fibrose, como COL1A1, ACTA2 e FN1, e atenuar a deposição de matriz extracelular, o que representa um avanço significativo frente às terapias atualmente disponíveis.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências analisadas neste estudo demonstram que a fibrose pulmonar idiopática (FPI) configura-se como uma doença pulmonar crônica de grande impacto clínico e social, marcada por evolução progressiva, elevada mortalidade e opções terapêuticas ainda limitadas. A presente iniciação científica permitiu reunir e analisar evidências científicas relevantes acerca dos mecanismos fisiopatológicos da FPI, bem como das abordagens terapêuticas atualmente disponíveis e das novas perspectivas farmacológicas em investigação.

Os antifibróticos pirfenidona e nintedanibe representam avanços importantes no manejo da doença, uma vez que demonstram capacidade de retardar o declínio da função pulmonar. No entanto, a incapacidade desses fármacos de reverter a fibrose estabelecida, aliada à ocorrência de efeitos adversos e à progressão contínua da doença em muitos pacientes, evidencia a necessidade de novas estratégias terapêuticas mais eficazes e direcionadas.

Nesse contexto, os estudos envolvendo novas abordagens farmacológicas, como a inibição da via PI3K por compostos como o CL27c, mostram-se promissores. Os resultados experimentais indicam redução da ativação de fibroblastos, diminuição da expressão de genes associados à fibrogênese e atenuação da deposição de matriz extracelular, sugerindo potencial terapêutico relevante. Entretanto, ressalta-se que tais achados ainda se encontram em fases pré-clínicas, sendo indispensável a realização de ensaios clínicos para comprovar a segurança e eficácia dessas novas terapias em humanos.

6

Dessa forma, conclui-se que, apesar dos avanços alcançados nos últimos anos, a fibrose pulmonar idiopática permanece como um importante desafio médico-científico. O aprofundamento das pesquisas sobre os mecanismos moleculares da doença e o desenvolvimento de novas terapias farmacológicas são fundamentais para melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes acometidos por essa patologia.

## REFERÊNCIAS

AMARAL, Amanda R. et al. Cellular senescence and oxidative stress in idiopathic pulmonary fibrosis. *Frontiers in Medicine*, Lausanne, v. 10, p. 1-12, 2023.

AMARAL, Amanda R. et al. Pharmacological advances in idiopathic pulmonary fibrosis: mechanisms and therapeutic targets. *International Journal of Molecular Sciences*, Basel, v. 26, n. 3, p. 1-20, 2025.

FLAHERTY, Kevin R. et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 381, n. 18, p. 1718-1727, 2019.

KING JUNIOR, Talmadge E.; PARDY, Michael; SELMAN, Moisés. Idiopathic pulmonary fibrosis. *The Lancet*, London, v. 378, n. 9807, p. 1949–1961, 2011.

NOBLE, Paul W. et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *The Lancet*, London, v. 377, n. 9779, p. 1760–1769, 2011.

RAGHU, Ganesh et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, New York, v. 198, n. 5, p. e44–e68, 2018.

WOLTERS, Pieter J.; COLLARD, Harold R.; JONES, Kirk D. Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, Palo Alto, v. 9, p. 157–179, 2014.