

Tratamento farmacológico da fibrose pulmonar idiopática

A fibrose pulmonar idiopática (FPI), a mais comum das pneumonias intersticiais idiopáticas, é definida como uma forma específica de pneumonia intersticial fibrótica limitada aos pulmões. A apresentação histopatológica e/ou radiológica da FPI é a pneumonia intersticial usual. A evolução é crônica, progressiva e fatal, com possíveis exacerbações agudas em seu curso clínico. Recomenda-se, portanto, tratar a FPI assim que o diagnóstico for feito.

Em 2012, o estudo PANTHER mostrou que a terapia combinada de corticosteroide, imunossupressor e N-acetilcisteína causou maior número de mortes e internações que o grupo placebo (10% vs 1% e 30% vs 9%, respectivamente). A partir de então ficou estabelecido que os imunossupressores, incluindo os corticosteroides, estão contraindicados no tratamento da FPI. Em comparação com o placebo, a N-acetilcisteína isolada também não ofereceu nenhum benefício significativo na preservação da capacidade vital forçada (CVF).

Dessa forma, com a melhor compreensão da patogenia da FPI, passou-se a investir em estudos com medicações que têm como alvo fundamental as vias envolvidas na fibrose.

Em 2014, dois fármacos, o nintedanibe e a pirfenidona, mostraram-se capazes – em grandes estudos randomizados e placebo-controlados – de reduzir o declínio da função pulmonar, medida pela CVF, em média à metade do valor observado nos grupos placebo.

O nintedanibe é um inibidor intracelular das tirosina-quinases, incluindo o receptor do fator de crescimento fibroblástico, o receptor do fator de crescimento derivados das plaquetas e o receptor do fator de crescimento endotelial. Interfere na proliferação, na migração e diferenciação de fibroblastos e na secreção de componentes da matriz extracelular no pulmão.

Dois estudos de fase III randomizados e placebo controlados foram conduzidos (INPULSIS-1 e INPULSIS-2) em 1066 pacientes com FPI. O desfecho primário foi a taxa de declínio da CVF, expressa em mL por ano.

Após seguimento de 52 semanas com uso da dose de 150mg duas vezes ao dia, demonstrou-se que houve diminuição na progressão do declínio da CVF no grupo tratado. A taxa anual de mudança na CVF foi de -114,7mL com nintedanibe *versus* -239,9 mL com placebo (diferença de 125,3 ml) no INPULSIS 1 e -113,6 mL com nintedanibe *versus* -207,3 mL com placebo (diferença de 93,7 mL) no INPULSIS 2. A análise agrupada do desfecho primário mostrou um efeito significativo do tratamento (diferença entre os grupos na taxa de mudança da CVF de 109,9 mL).

A pirfenidona tem ações antifibróticas, anti-inflamatórias e antioxidantes. Inibe a proliferação de fibroblastos, sua diferenciação e síntese de colágeno.

Após bons resultados com estudos clínicos prévios e de fase II, um estudo fase III com a pirfenidona foi realizado (ASCEND). Foram incluídos 555 pacientes com FPI para receber pirfenidona (2403mg por dia) ou placebo por 52 semanas. O desfecho primário foi a mudança na CVF ou morte na semana 52. No grupo pirfenidona, quando comparado ao placebo, houve

uma redução relativa significativa de 47,9% na proporção de pacientes que tiveram um declínio absoluto de 10% ou mais na porcentagem do previsto da CVF ou que morreram. No grupo tratado, ocorreu também um aumento relativo significativo de 132,5% na proporção de pacientes com nenhum declínio na CVF.

A partir destas publicações, as duas medicações foram aprovadas em dezenas de países para tratamento da FPI. As últimas diretrizes da ATS/ERS/ JRS/ALAT, publicadas em 2015 e 2022, fazem recomendação condicional para o uso do nintedanibe e da pirfenidona, indicando que os fármacos seriam uma escolha apropriada para a maioria dos pacientes, reconhecendo que diferentes escolhas deveriam ser feitas para pacientes individualmente, e que os valores e preferências do paciente deveriam ser considerados nesta decisão. Conclusão semelhante (recomendação condicional) foi feita pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia em Diretriz guiada igualmente pelo sistema GRADE.

O nintedanibe é prescrito na dose de duas cápsulas de 150 mg ao dia. A pirfenidona é iniciada com a utilização de uma cápsula às refeições, três vezes ao dia, com elevação semanal até se atingir a dose de três cápsulas de 267 mg três vezes ao dia.

Os antifibróticos não são medicações de fácil manuseio e não devem ser indicados em pacientes com idade muito avançada, com fragilidade importante ou com necessidade de elevados fluxos de oxigênio para controle da hipoxemia.

A ocorrência de anorexia, náuseas, vômitos e perda de peso é comum com ambos os fármacos.

Em relação ao nintedanibe, o evento adverso mais comum é diarreia (63% dos casos) e ocorre mais frequentemente nos primeiros três meses de administração. Os distúrbios gastrointestinais levaram à descontinuação do medicamento em até 8,4% dos indivíduos tratados. Níveis aumentados de enzimas hepáticas (três vezes o normal ou mais alto) foram observados em aproximadamente 5% dos indivíduos tratados com nintedanibe e em menos de 1% dos indivíduos tratados com placebo.

Como o nintedanibe é também uma medicação que inibe fatores de crescimento, inclusive do endotélio vascular, pode acontecer algum efeito sobre o sistema cardiocirculatório e levar a eventos adversos mais graves, porém muito raros de acordo com os ensaios clínicos. No entanto, deve ser sempre ponderado sua indicação entre risco e benefício para pacientes com histórico importante de doença arterial coronariana (DAC).

Com a pirfenidona, os eventos adversos mais comuns ocorreram mais nos primeiros seis meses de administração e, além de náuseas, pode ocorrer fotossensibilidade ou *rash* cutâneo (32% no grupo pirfenidona), independentemente de exposição solar. A fotossensibilidade pode ser evitada com o uso de roupas adequadas e aplicação regular de protetor solar.

A pirfenidona também pode alterar as enzimas hepáticas. Tomar pirfenidona durante ou logo após as refeições pode atenuar os eventos adversos gastrointestinais. Se a intolerância gástrica persistir, pode-se prescrever procinéticos antes das refeições, pois a pirfenidona reduz

a motilidade do trato gastrointestinal superior. O uso de omeprazol deve ser evitado, posto que interfere no metabolismo hepático do medicamento. Se inibidor de bomba for considerado, deve-se preferir rabeprazol, que não interfere no metabolismo da pirfenidona.

A função hepática deve ser monitorizada mensalmente no início do tratamento e, posteriormente, a cada três meses. Ambas as medicações devem ser evitadas na presença de prejuízo moderado a grave da função hepática.

Estudos de subgrupos com os extremos da função pulmonar, mais preservada e mais comprometida, mostraram que o declínio da função pulmonar é semelhante ao observado nos pacientes com CVF moderada incluídos nos ensaios clínicos, com ambos os fármacos. Portanto, sendo a fibrose pulmonar uma condição irreversível, no intuito de preservar a melhor função pulmonar, é importante discutir com os pacientes e familiares sobre o tratamento em fases iniciais da doença, mesmo na ausência de sintomas.

Embora os ensaios clínicos individuais não tenham sido concebidos com potência para mostrar efeitos significativos sobre exacerbação aguda e mortalidade, existem crescentes evidências de que o nintedanibe e a pirfenidona reduzem o risco de deterioração aguda da função pulmonar e melhoram a expectativa de vida. Estudos de extensão demonstraram que o efeito terapêutico de redução do declínio funcional persiste após anos de tratamento e os registros (estudos de vida real) mais recentes de vários países demonstraram que o uso dos antifibróticos prolonga a sobrevida esperada da FPI de dois a três anos para quatro a seis anos após o diagnóstico.

Outros medicamentos para tratamento da fibrose pulmonar idiopática seguem em estudo, alguns que já tiveram desfechos negativos e outros que seguem promissores a partir de ensaios clínicos fase II. Portanto, em um futuro próximo talvez, poderemos ter outras drogas disponíveis para associação com os antifibróticos.

Carlos Alberto de Castro Pereira

Doutor em Pneumologia

*Coordenador do Programa de Assistência e Pesquisa em Doenças Pulmonares Intersticiais,
Departamento de Clínica Médica, Serviço de Pneumologia, Universidade Federal de São Paulo*

Maria Raquel Soares

Doutora em Pneumologia

*Assistente do Programa de Assistência e Pesquisa em Doenças Pulmonares Intersticiais,
Departamento de Clínica Médica, Serviço de Pneumologia, Universidade Federal de São Paulo*