

DOENÇA PULMONAR INTERSTICIAL

INTERSTITIAL LUNG DISEASE

Resumo



Nadja Polisseni Graça

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Universidade do Estado do Rio de Janeiro

E-mail: nadjapolisseni@gmail.com

As doenças pulmonares intersticiais difusas (DPIs) compreendem um extenso grupo de doenças que comprometem o interstício pulmonar, manifestando-se em diferentes graus de inflamação e/ou fibrose. Essas doenças representam um desafio significativo devido à complexidade diagnóstica, terapêutica e ao impacto na qualidade de vida e na sobrevida desses pacientes. Em alguns casos, fatores como etiologia, predisposição genética e elementos ainda não identificados podem desencadear uma progressão contínua da doença, levando o paciente a um quadro de doença pulmonar avançada. Nesse contexto, o transplante pulmonar se apresenta como uma opção terapêutica crucial, especialmente quando intervenções convencionais não oferecem resultados efetivos.

Palavras-chave: Doença pulmonar intersticial, fibrose pulmonar idiopática, fibrose pulmonar progressiva, fibrose pulmonar intersticial difusa.

Abstract

Diffuse interstitial lung diseases (DILs) comprise a broad group of diseases that affect the pulmonary interstitium, manifesting in varying degrees of inflammation and/or fibrosis. These diseases represent a significant challenge due to the complexity of diagnosis, treatment, and impact on the quality of life and survival of these patients. In some cases, factors such as etiology, genetic predisposition, and as-yet-unidentified elements can trigger a continuous progression of the disease, leading the patient to a state of advanced lung disease. In this context, lung transplantation presents itself as a crucial therapeutic option, especially when conventional interventions no longer offer effective results.

Key words: Interstitial lung disease, idiopathic pulmonary fibrosis, progressive pulmonary fibrosis, diffuse interstitial pulmonary fibrosis.

Introdução

As doenças pulmonares intersticiais difusas (DPIs) compreendem um extenso grupo de doenças que comprometem o interstício pulmonar, manifestando-se em diferentes graus de inflamação e/ou fibrose. Essas doenças representam um desafio significativo devido à complexidade diagnóstica, terapêutica e ao impacto na qualidade de vida e na sobrevida desses pacientes.

O tratamento da FPI (fibrose pulmonar idiopática) e da FPP (fibrose pulmonar progressiva) exige uma abordagem abrangente, realizada por uma equipe multidisciplinar. Essa equipe deve incluir pneumologistas, fisioterapeutas, nutricionistas, enfermeiros especializados, psicólogos, assistentes sociais e, em casos indicados, reumatologistas e especialistas em cuidados paliativos. Essa abordagem é fundamental para garantir que todos os aspectos da doença, incluindo ajuste terapêutico individualizado e suporte ao paciente e à família ao longo da evolução da doença, sejam contemplados. Nesse contexto, o transplante pulmonar se apresenta como uma opção terapêutica crucial, especialmente quando intervenções convencionais não oferecem mais resultados efetivos [1,2].

As doenças pulmonares intersticiais difusas (DPIs) compreendem um extenso grupo de doenças que comprometem o interstício pulmonar, manifestando-se em diferentes graus de inflamação e/ou fibrose. Essas doenças representam um desafio significativo devido à complexidade diagnóstica, terapêutica e ao impacto na qualidade de vida e na sobrevida desses pacientes. Em alguns casos, fatores como etiologia, predisposição genética e elementos ainda não identificados podem desencadear uma progressão contínua da doença, levando o paciente a um quadro de doença pulmonar avançada. Nesse contexto, o transplante pulmonar se apresenta como uma opção terapêutica crucial, especialmente quando intervenções convencionais não oferecem mais resultados efetivos [1,2].

Classificação atual das Doenças Pulmonares Intersticiais

As DPIs representam um grupo heterogêneo de doenças que afetam o interstício pulmonar e que variam quanto à etiologia, comportamento, padrão radiológico, padrão histopatológico e prognóstico. Segundo a classificação mais recente das diretrizes ATS/ERS/JRS/ALAT, as DPIs são divididas em dois grandes grupos [3]:

1. Doenças Intersticiais Pulmonares Idiopáticas

As DPIS idiopáticas são aquelas nas quais não se identifica uma causa subjacente mesmo após investigação clínica, radiológica, ambiental e laboratorial abrangente. São classificadas de acordo com o padrão tomográfico e/ou histopatológico predominante:

- Fibrose pulmonar idiopática (FPI) – associada ao padrão histopatológico de pneumonia intersticial usual (PIU)
- Pneumonia intersticial não específica (PINE) idiopática
- Pneumonia intersticial descamativa (DIP)
- Pneumonia em organização criptogênica (POC)
- Pneumonia intersticial aguda (PIA) – padrão histopatológico de dano alveolar difuso
- Bronquiolite respiratória associada à DPI (BR-DPI)
- Pneumonia intersticial linfocítica (LIP)

2. Doenças Intersticiais Pulmonares Secundárias

As DPIS secundárias ocorrem em resposta a algum fator identificável:

- Doença reumatólogica imunomediada (DRIM): artrite reumatoide, esclerose sistêmica, polimiosite/dermatomiosite, síndrome de Sjögren e lúpus eritematoso sistêmico.
- Exposição ambiental ou ocupacional: pneumonite por hipersensibilidade (antígenos orgânicos) ou pneumoconioses (asbestose, silicose).
- Drogas: metotrexato, amiodarona e bleomicina, anti PD1, entre outros
- Doenças granulomatosas: sarcoidose.

No Brasil, a DPI associada a DRIM é a doença intersticial mais prevalente, seguida pela pneumonite por hipersensibilidade (PH). A FPI, embora seja a terceira causa mais frequente de DPI no país, representa a principal causa de transplante pulmonar no mundo, dada sua natureza progressiva e prognóstico reservado. A FPI é uma doença crônica fibrosante e progressiva por definição, que evolui com piora clínica e funcional ao longo do tempo. No entanto, o padrão de progressão é imprevisível, podendo ocorrer de forma lenta e gradual, através de deteriorações rápidas e agudas ou exacerbações seguidas de períodos de maior estabilidade [3,4].

Fenótipo de Fibrose Pulmonar Progressiva

O avanço no entendimento da fisiopatologia e do comportamento clínico das DPIs permitiu a identificação de um grupo de pacientes com fenótipo de fibrose pulmonar progressiva (FPP), que pode ocorrer em diversas DPIs não-FPI. Esse fenótipo é caracterizado por progressão clínica, funcional e/ou radiológica, apesar do tratamento convencional otimizado.

Segundo o consenso da ATS de 2022, a FPP é definida pela presença de pelo menos dois dos seguintes critérios, ocorrendo dentro de 1 ano, apesar de tratamento adequado para a doença de base [5]:

1. Declínio absoluto $\geq 5\%$ da capacidade vital forçada (CVF) prevista;
2. Declínio absoluto $\geq 10\%$ da capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO);
3. Progressão de alterações fibróticas na tomografia de alta resolução (TCAR);
4. Piora dos sintomas respiratórios, particularmente dispneia.

Esse fenótipo tem implicações prognósticas e terapêuticas importantes. Várias entidades, como PINE idiopática, DPI associada a DRIM, PH crônica e sarcoidose fibrosante, podem evoluir como FPP. Portanto, reconhecer a FPI como doença progressiva por definição, bem como identificar precocemente o fenótipo FPP em outras DPIs, é essencial para estratificar o risco, ajustar o seguimento e orientar decisões terapêuticas. [5,6].

Tratamento da FPI e da FPP

O tratamento da FPI e da FPP exige uma abordagem abrangente, realizada por uma equipe multidisciplinar. Essa equipe deve incluir pneumologistas, fisioterapeutas, nutricionistas, enfermeiros especializados, psicólogos, assistentes sociais e, em casos indicados, reumatologistas e especialistas em cuidados paliativos. Essa abordagem é fundamental para garantir que todos os aspectos da doença, incluindo ajuste terapêutico individualizado e suporte ao paciente e à família ao longo da evolução da doença, sejam contemplados [7].

A identificação e o controle das comorbidades, frequentes nesses pacientes, são parte fundamental do tratamento e influenciam diretamente no prognóstico e na qualidade de vida. As principais comorbidades que acometem esses pacientes incluem hipertensão pulmonar,

refluxo gastroesofágico, doença cardiovascular, apneia obstrutiva do sono, ansiedade e depressão [8].

A oxigenoterapia suplementar faz parte do tratamento destes pacientes quando se evidencia hipoxemia em repouso, $\text{SPO}_2 < 88\%$, ou hipoxemia durante esforços [10]. O estudo AMBLOT (Ambulatory Oxygen in Fibrotic Lung Disease Trial) avaliou os efeitos da oxigenoterapia ambulatorial, durante a atividade física, em pacientes com doenças pulmonares fibróticas que apresentam dessaturação apenas durante o esforço, mas mantêm níveis normais em repouso. O estudo demonstrou que o uso de oxigênio suplementar portátil durante a deambulação melhorou significativamente a dispneia percebida e a qualidade de vida relacionada à mobilidade, mesmo sem impacto direto em desfechos de sobrevida. Esses dados reforçam a indicação da oxigenoterapia para melhora da hipoxemia, controle sintomático e ganho funcional [11].

A reabilitação pulmonar também é parte ativa do tratamento desses pacientes. A literatura demonstra que, mesmo em pacientes com fibrose avançada, a reabilitação pode proporcionar benefícios significativos, como melhora da tolerância ao exercício, redução de sintomas relacionados à depressão e menor percepção de dispneia. A indicação deve ser feita precocemente no curso da doença, pois os ganhos funcionais tendem a ser maiores quanto mais precoce for a intervenção. A reabilitação também desempenha papel importante na preparação pré-transplante pulmonar, contribuindo para manter o paciente apto aos critérios de elegibilidade [9].

Do ponto de vista farmacológico, no caso da FPI e da FPP não FPI, esta última, após o tratamento da doença de base, afastamento das exposições e/ou suspensão das drogas pneumotóxicas quando houver o início de antifibrótico (AF) devem ser considerados precocemente. A introdução dos AF modificou substancialmente o manejo da FPI e, mais recentemente, da FPP. Os AF não revertem a fibrose já estabelecida, mas exercem papel central na redução da velocidade de declínio da CVF. Atualmente, dois antifibróticos estão aprovados e disponíveis: pirfenidona e nintedanibe. Ambos foram inicialmente aprovados para FPI com base em estudos multicêntricos randomizados que demonstraram redução significativa na taxa de declínio da CVF ao longo de 1 ano. Posteriormente, o nintedanibe foi aprovado também para FPP [12,13]. O uso dos AF está associado a alguns efeitos colaterais bem conhecidos como a fotossensibilidade com a pirfenidona e a diarreia com o nintedanibe, ambos podem causar náuseas e vômitos. No início do uso dos AF havia uma preocupação de que a continuidade deles até o transplante pulmonar pudesse aumentar o risco de complicações pós-operatórias, devido à inibição da proliferação de fibroblastos e

angiogênese. Consequentemente, recomendava-se a suspensão desses medicamentos antes do procedimento. No entanto, evidências recentes demonstram que manter a terapia antifibrótica até o transplante não está associado a aumento significativo de complicações e pode preservar a função pulmonar e reduzir exacerbações durante o período de espera [14].

DPI como uma doença Pulmonar Avançada

O termo Doença Pulmonar Intersticial Avançada (DPI avançada) tem ganhado reconhecimento como uma classificação funcional, descrevendo um estado clínico compartilhado por pacientes com diferentes causas de fibrose pulmonar que evoluíram com limitação funcional grave e sintomas refratários ao tratamento convencional.

Embora não exista definição padronizada universalmente aceita, diversas diretrizes e consensos sugerem critérios clínicos e funcionais para caracterizar a doença em sua fase avançada [15]:

- Extensa fibrose pulmonar na TCAR,
- CVF <50–60% do previsto;
- DLCO <40% prevista;
- Hipoxemia em repouso ou durante o exercício (saturação <88%)
- Dispneia aos mínimos esforços, limitação funcional grave e redução na qualidade de vida.

Essa definição é útil para identificar pacientes com evolução grave e refratária, independentemente da etiologia subjacente. O conceito de "DPI avançada" amplia a elegibilidade para estratégias agressivas, como encaminhamento precoce para transplante [15,16].

Conclusão

As doenças pulmonares intersticiais, especialmente as com comportamento progressivo, representam grande desafio clínico pela complexidade diagnóstica, heterogeneidade evolutiva e impacto na vida dos pacientes. A identificação precoce da FPI e do fenótipo FPP em outras DPIS é essencial para reconhecer pacientes com pior prognóstico. O tratamento adequado, incluindo antifibróticos, manejo de comorbidades, oxigenoterapia e reabilitação pulmonar, pode retardar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida.

O encaminhamento precoce para centros transplantadores é fundamental nos casos avançados, oferecendo chance real de aumento da sobrevida [1–16].

Referências

1. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(5):e44-e68.
2. Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report — 2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35(10):1170-1184.
3. Cottin V, Hirani NA, Hotchkin DL, et al. Presentation, Diagnosis and Clinical Course of the Spectrum of Progressive-Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *Eur Respir Rev.* 2018;27(150):180076.
4. Solomon JJ, Brown KK. Interstitial Lung Disease Associated with Rheumatic Disease. *N Engl J Med.* 2018;378(7):660-670.
5. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(9):e18-e47.
6. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med.* 2019;381(18):1718-1727.
7. Swigris JJ, Brown KK, Behr J, et al. Pulmonary Rehabilitation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Benefit in Patients With More Advanced Disease? *Respir Med.* 2011;105(10): 1508-1515.
8. Nathan SD, Shlobin OA, Weir N, et al. Long-term course and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis in the new millennium. *Chest.* 2011;140(1):221-229.
9. Holland AE, Fiore JF Jr, Goh N, et al. Pulmonary Rehabilitation for Interstitial Lung Disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;1(1):CD006322.
10. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Key Concepts and Advances in Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(8):e13-e64.
11. Visca D, Raghu G, Parra H, et al. Ambulatory Oxygen in Fibrotic Lung Disease (AMBLOT) Trial. *Eur Respir J.* 2021;58(5):2002527.
12. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2083-2092.
13. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2071-2082.
14. O'Neill MB, Te H, Zaas D, et al. Safety of Antifibrotic Therapy in Lung Transplant Recipients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Transplantation.* 2021;105(5):1140-1147.
15. Brown KK, Raghu G, Weycker D, et al. The Burden of Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease. *Eur Respir J.* 2020;55(2):1901579.

16. Valenzi E, Simone CB 2nd, Cole AL, et al. Advanced Fibrotic Lung Disease: Clinical Features and Therapeutic Perspectives. *Chest*. 2022;161(2):335-346.

