

DIANA FLORA VIANA HORTA

**MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DA FIBROSE PULMONAR
INDUZIDA POR FÁRMACOS**

**Orientador: Professor Doutor Filipe Inácio
Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias
Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde**

**Lisboa
2018**

DIANA FLORA VIANA HORTA

**MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DA FIBROSE PULMONAR
INDUZIDA POR FÁRMACOS**

Dissertação defendida em provas públicas na Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas no Curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas no dia 27 de Novembro de 2018, perante o júri nomeado pelo despacho de nomeação nº 324/2018 de 29 de Outubro com a seguinte composição:

Presidente: Prof. Doutor Luis Monteiro Rodrigues

Arguente: Prof^a Doutora Ana Todo-Bom

Orientador: Prof. Doutor Filipe Inácio

Vogais: Professora Ana Mirco (Especialista ULHT)

Professora Dulce Santos (Especialista ULHT)

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias
Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde**

**Lisboa
2018**

AGRADECIMENTOS

A concretização do trabalho apresentado não seria possível sem o contributo de várias pessoas, às quais gostaria de manifestar todo o meu apreço.

Desejo agradecer ao meu orientador Prof. Doutor Filipe Inácio, pela disponibilidade, orientação e atenção dispensada. Gostaria ainda de agradecer ao Prof. Doutor Vinhas de Sousa pelas sugestões e comentários ao longo da execução do trabalho, assim como a disponibilidade e simpatia demonstrada nas minhas visitas ao serviço de imunologia do Centro Hospitalar de Setúbal, E.P.E. À Doutora Cristina Matos do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, E.P.E. - Hospital Egas Moniz pela amizade e a sua ajuda preciosa na pesquisa. Finalmente, ao meu pai e irmão, mas deixo um agradecimento especial à minha mãe Maria Viana, porque foi a pessoa mais importante desta etapa que sempre me apoiou, assim como a todos os meus amigos, em especial à minha primeira e grande amiga Adriana Boto que esteve sempre presente e que fez com que esta etapa fosse superada contribuindo de diversas maneiras.

RESUMO

Os pulmões são um alvo para uma variedade de substâncias tóxicas possíveis devido à sua grande superfície de contacto, sendo que os fármacos podem induzir lesões através de mecanismos directos, dose-dependentes por acção citotóxicas ou imuno-mediada, descritos por Gell e Coombs, maioritariamente mediados por células T, dando origem a doenças intersticiais pulmonares induzidas por fármacos. A fibrose pulmonar é uma patologia pulmonar intersticial, que se caracteriza pela destruição progressiva e irreversível do parênquima pulmonar com quadros inflamatórios crónicos condicionados pela activação e proliferação de fibroblastos e acumulação de colagénio e componentes da matriz extracelular através de desequilíbrios de citocinas ou processos de *stress* oxidativo. Existem mais de 380 medicamentos conhecidos como causa de fibrose pulmonar, e a verdadeira frequência é desconhecida. O diagnóstico das doenças pulmonares intersticiais é difícil, sendo maioritariamente diagnóstico de exclusão. A identificação do fármaco causador é essencial para impedir o progresso do processo de fibrose pulmonar e a variabilidade na resposta medicamentosa é multifactorial. Para minimizar potenciais morbilidades e mortalidade por doenças respiratórias induzidas por medicamentos, como a fibrose pulmonar, todos os profissionais de saúde devem estar familiarizados com os possíveis efeitos adversos dos medicamentos.

ABSTRACT

The lungs are a target for a variety of possible toxic substances because of their large contact surface, and the drugs can induce lesions through direct, dose-dependent cytotoxic or immuno-mediated mechanisms, described by Gell and Coombs, for the most part mediated by T cells, giving rise to drug-induced interstitial lung diseases. Pulmonary fibrosis is an interstitial pulmonary pathology characterized by the progressive and irreversible destruction of the pulmonary parenchyma with chronic inflammatory conditions conditioned by the activation and proliferation of fibroblasts and the accumulation of collagen and extracellular matrix components through cytokine imbalances or oxidative stress processes. There are more than 380 medications known to cause lung fibrosis, and the true frequency is unknown. The diagnosis of interstitial lung diseases is difficult, and is mostly diagnostic of exclusion. The identification of the causative drug is essential to prevent the progression of the pulmonary fibrosis process and the variability in drug response is multifactorial. To minimize potential morbidity and mortality from drug-induced respiratory diseases, such as pulmonary fibrosis, all health professionals should be familiar with the possible adverse effects of medications.

ABREVIATURAS E SIMBOLOS

FP	Fibrose Pulmonar
DPI	Doença Pulmonar Intersticial
FPI	Fibrose Pulmonar Intersticial
TTL	Teste estimulação linfocitária
LMT	Teste Migração Leucócitos
TAC-AR	Tomografia alta computadorizada de alta resolução
IL	Interleucina
PDGF	Factor de crescimento derivado das plaquetas.
TGF- β	Factor <i>beta</i> transformador do crescimento
MEC	Matriz Extracelular
PIIs	Pneumonias Intersticiais Idiopáticas
PII	Pneumócitos tipo II
MCP-1	Proteína quimiotáctica de monócitos-1
FGE	Factor crescimento epitelial
TNF	Factor necrose tumoral
MMP	Metaloproteinases
FGF	Factor de crescimento dos fibroblastos
LBA	Lavado Broncoalveolar
Ig	Imunoglobulina
α -SMA	α -actina do músculo liso
ROS	Espécies reactivas de oxigénio
SOD	Superóxido dismutase
RAM	Reacção adversa medicamentosa
RHT	Reacções hipersensibilidade tardia
TCR	Receptores das células T
HLA	Antigénio linfocítico humano
APC	Células apresentadoras de antigénio
MHC	Complexo <i>Major</i> de histocompatibilidade
DL _{co}	Capacidade de difusão do monóxido de carbono

TFP Testes de função pulmonar

CPT Capacidade pulmonar total

VR Volume residual

CVF Capacidade vital forçada

TPA Toxicidade pulmonar por amiodarona

DEA Desmetilamiodarona

PIB Pneumonia induzida por bleomicina

MTX Metotrexato

NAC *N*-acetilcisteína

PDGFR Factor de crescimento derivado de plaquetas

FGFR Receptores dos factores de crescimento de fibroblastos

VEGFR Receptores endoteliais vasculares de factores de crescimento

ÍNDICE GERAL

I.	INTRODUÇÃO	10
II.	FIBROSE PULMONAR	12
2.1.	Classificação de DPIs	13
2.2.	Mecanismos fisiopatológicos da FP	15
2.2.1.	Mecanismos de lesão citotóxica.....	18
2.2.2.	Mecanismos imuno-mediados.....	21
2.3.	Factores de risco.....	25
2.4.	Diagnóstico.....	28
III.	FÁRMACOS INDUTORES DE FIBROSE PULMONAR	32
3.1.	Fármacos não-citotóxicos.....	32
3.1.1.	Amiodarona	32
3.1.2.	Nitrofurantoína	34
3.2.	Fármacos citotóxicos.....	35
3.2.1.	Bleomicina.....	35
3.2.2.	Ciclofosfamida.....	37
3.2.3.	Metotrexato (MTX)	38
IV.	TRATAMENTO DA FIBROSE PULMONAR.....	40
4.1.	Tratamentos sem potencial reconhecido	40
4.1.1.	Terapêutica anti-inflamatória.....	40
4.1.2.	Terapêutica antioxidante.....	41
4.2.	Tratamentos recomendados.....	42
4.2.1.	Pirfenidona.....	42
4.2.2.	Nintedanib.....	44
4.3.	Tratamentos paliativos	45
	CONCLUSÃO	48
	BIBLIOGRAFIA.....	50

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 1- Classificação consensual multidisciplinar de doenças pulmonares intersticiais (DPIs)	14
--	----

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Classificação das doenças pulmonares intersticiais.....	15
Figura 2- Mediadores inflamatórios com efeitos pró/antifibróticos.....	20
Figura 3- Metabolismo e bioativação de xenobióticos (Castell et al., 2005)	21
Figura 4 - Reconhecimento específico de células T de compostos transportadores de fármacos conceito hapteno/pro-hapteno (Schnyder & Pichler, 2009)	24

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1-Classificação das reacções adversas medicamentosas (Schnyder & Pichler, 2009) .	22
Tabela 2-Critérios de diagnóstico para pneumonite por hipersensibilidade (Patel, Ryu, & Reed, 2001).....	31

I. INTRODUÇÃO

A fibrose pulmonar (FP) é uma doença crónica, progressiva, fibrosante, limitada aos pulmões em que ocorre espessamento, cicatrização e rigidez do tecido pulmonar impossibilitando a transferência de oxigénio para a corrente sanguínea de forma eficaz. Os pulmões são órgãos altamente susceptíveis a lesão por receberem débito cardíaco e estarem expostos a agentes que podem causar alterações de origem reversível ou irreversível como é o caso da fibrose pulmonar. Os distúrbios fibróticos pulmonares ocorrem geralmente no interstício pulmonar e são denominados como doença intersticial pulmonar (DPI). A classificação da fibrose pode ser de etiologia desconhecida, como a fibrose pulmonar idiopática (FPI), e de etiologia conhecida, como a fibrose pulmonar induzida por uma reacção adversa medicamentosa. Existem mais de 380 fármacos descritos que causam toxicidade pulmonar, e este número irá aumentar consideravelmente à medida que novos agentes são desenvolvidos. Os fármacos potenciadores de lesão fibrótica dividem-se em citotóxicos e não-citotóxicos. Entre muitas descrições de toxicidade pulmonar, os fármacos citotóxicos que irão receber maior destaque neste trabalho serão a bleomicina, ciclofosfamida e metotrexato e não-citotóxicos, em que se inserem a amiodarona e a nitrofurantoína. Os mecanismos de lesão envolvidos na FP são de origem citotóxicos ou imuno-mediados, sendo que a classificação destas reacções imunológicas mediadas por células T segue a de *Gell* e *Coombs*. O desenvolvimento de reacções pulmonares adversas a fármacos torna-se imprevisível e idiossincrática, mas existem factores de risco que podem ser amplamente divididos entre os que estão relacionados com as características do medicamento ou características individuais. O diagnóstico das doenças pulmonares induzidas por fármacos é muitas vezes de exclusão e a identificação do agente causador da citotoxicidade é essencial para prevenir a progressão da doença. Os métodos de confirmação do diagnóstico da doença pulmonar induzida por fármacos centram-se na reexposição ao fármaco, testes de estimulação linfocitária (TTL) e o teste de migração de leucócitos (LMT). O diagnóstico das manifestações clínicas faz-se através de técnicas de imagiologia como a radiografia ao tórax e tomografia computadorizada de alta resolução (TAC-AR), estudos da função ventilatória, broncoscopia e biópsia cirúrgica pulmonar. A suspensão do fármaco causador é a terapêutica mais importante, contribuindo para um prognóstico positivo. Uma vez instalada a FP o seu tratamento será baseado em *guidelines* da FPI, uma vez que o processo irreversível de fibrose já se encontra instalado. Até à presente data nenhum agente anti-inflamatório ou imunomodulador mostrou ter benefício

nos doentes com fibrose pulmonar, assim, os únicos tratamentos que demonstraram algumas evidências positivas foram a pirfenidona e o nintedanib que são os únicos fármacos aprovados. Salienta-se ainda a importância do tratamento das co-morbilidades. Para simplificação da identificação do agente causador de toxicidade pulmonar existe uma lista de medicamentos que são relatados e estão disponíveis no *site* continuamente actualizado *PNEUMOTOX*. O objectivo deste trabalho é a identificação dos medicamentos que provocam toxicidade pulmonar, assim como os seus mecanismos fisiopatológicos. O papel da classe farmacêutica é importante na detecção da toxicidade pulmonar de medicamentos com perfis estabelecidos de toxicidade, e a sua orientação pode ser útil para minimizar a potencial morbidade e mortalidade por doenças respiratórias induzidas por fármacos, assim como o encaminhamento dos doentes para a classe médica.

II. FIBROSE PULMONAR

A FP é uma doença resultante do espessamento, cicatrização e rigidez do tecido pulmonar. O termo clínico para descrever a cicatrização tecidual do pulmão é a fibrose. Os alvéolos e os vasos sanguíneos dos pulmões são responsáveis pelo aporte de oxigénio para o cérebro, o coração e outros órgãos do corpo essencial para a homeostasia. À medida que os tecidos pulmonares cicatrizam e ficam mais espessos, fica mais difícil transferir o oxigénio para a corrente sanguínea, gerando hipoxemia e consequente hipoxia tecidual. A FP resulta de condições agudas e crónicas no interstício pulmonar. O processo da progressão da FP pode ser dividido em três fases gerais: a fase de lesão inicial, a fase inflamatória e a fase fibrótica. Estes eventos, por vezes, sobrepõem-se.

- *Fase de lesão inicial* - o contacto com poeiras inorgânicas, vapores tóxicos, factores genéticos, factores não identificados considerados idiopáticos, fármacos e radiação. Estes estímulos lesivos podem desencadear a activação ou lesão das células epiteliais alveolares, promovendo as reacções inflamatórias no interstício pulmonar. As células inflamatórias induzem a produção e libertação de vários factores mitogénicos e fibrinogénicos, que actuam sobre as células intersticiais, provocando a sua proliferação, diferenciação e consequente libertação de citocinas, factores de crescimento, que contribuem para a formação de tecido fibrótico em resposta à lesão (Kolahian, Fernandez, Eickelberg, & Hartl, 2016).

- *Fase inflamatória* - as células do epitélio alveolar lesionadas actuam com as células residentes pulmonares, facilitando a libertação de mediadores inflamatórios que recrutam outras células que envolvem o processo de FP. A presença de neutrófilos, eosinófilos, linfócitos, mastócitos, monócitos e macrófagos alveolares é uma característica histológica marcante da fase inicial das doenças fibróticas pulmonares e estas células são fontes de grandes quantidades de mediadores. Os macrófagos são células importantes no desenvolvimento de FP, uma vez que produzem grandes quantidades de interleucinas (IL), como a IL-8 que tem acção quimiotáctica para os neutrófilos; produzem o aumento do factor de crescimento derivado das

plaquetas (PDGF) e do factor *beta* transformador do crescimento (TGF- β) que se trata de um potente agente fibrótico, induzindo a produção de várias proteínas de matriz através dos fibroblastos e miofibroblastos. A IL-4 activa as células mononucleares e fibroblastos, estimula a síntese de colagénio e promove o processo patogénico da FP (D.Hewitson, 2007).

- **Fase fibrótica** - a acumulação de proteínas de matriz extracelular (MEC) é essencial para a cicatrização, e em processos fibróticos normais, existe um equilíbrio entre a formação e degradação da matriz. Em condições fibróticas, existe um desequilíbrio, ocorre o aumento da produção e diminuição da degradação de proteína de matriz. Esta degradação ocorre predominantemente pela actividade de enzimas proteolíticas como as metaloproteinases, sendo que os inibidores da metaloproteinases também são de extrema importância no remodelamento da matriz, na consequência da sua inibição (Darren J. Fernandes, John V. Bonacci, 2006).

No pulmão, a acumulação excessiva de colagénio intersticial, principalmente do tipo I, III e IV, é responsável pela destruição da arquitectura pulmonar e consequente falha na troca gasosa. As células epiteliais alveolares, designados como pneumócitos do tipo II, são determinantes no processo fibrótico, uma vez que são as principais produtoras de factores fibrogénicos (Iwano et al., 2002).

2.1. Classificação de DPIs

A origem da etiologia da FP pode ser determinada, mas é classificada como idiopática na maioria dos casos. Quando a causa da fibrose pulmonar é desconhecida, e determinados critérios radiológicos e/ou patológicos são atendidos, a doença é denominada como idiopática. Existem mais de 200 doenças pulmonares conhecidas como doenças pulmonares intersticiais (DPI), como estas doenças afectam o interstício pulmonar, as DPI são classificadas como um grupo. Muitas DPIs possuem características semelhantes às da fibrose pulmonar idiopática e a maioria resulta em FP. Se a fibrose pulmonar for consequência de um efeito adverso a um medicamento ou exposição a um agente que cause fibrose pulmonar, a

causa da doença não será considerada idiopática, e é classificada como etiologia conhecida. (Daba, El-Tahir, Al-Arifi, & Gubara, 2004) (Baldi et al., 2012) (Ganesh Raghu et al., 2011)

Os fármacos surgiram como indutores significativos da doença pulmonar, como agentes etiológicos de DPI, e oferecem uma explicação coerente para um número considerável de casos de DPI observados na prática clínica e a sua suspensão dá origem muitas vezes a melhoria ou cura. Além da necessidade da identificação dos fármacos causadores de fibrose pulmonar, assim como as suas manifestações clínicas, actualmente, é necessário mais investigação para um diagnóstico mais precoce das doenças pulmonares induzidas por fármacos. Os objectivos principais ao se estabelecer uma classificação para as DPI são o agrupamento de doenças de acordo com critérios específicos, como critérios clínicos, radiológicos e histopatológicos com a sua padronização, de forma a facilitar a realização de registos epidemiológicos para determinar a frequência das DPI na população. A *American Thoracic Society* e a *European Respiratory Society* propuseram uma classificação em 2002. Nesta classificação (Tabela 1), foram determinadas duas categorias, as DP de causas conhecidas e as DPI de causas desconhecidas, sendo que esta última foi subdividida em pneumonias intersticiais idiopáticas (PIIs), doenças granulomatosas e outras doenças. (Society, 2002)

adaptado da *American Thoracic Society/European Respiratory Society*

DPIs com causas conhecidas	DPIs com causas desconhecidas
Exposições ambientais e ocupacionais, fármacos, doenças do tecido conjuntivo, doenças infecciosas e neoplasias	Doenças granulomatosas (sarcoidose); Pneumonias intersticiais idiopáticas (fibrose pulmonar idiopática) Entidades específicas, definidas por achados anatomopatológicos (por exemplo, proteinose alveolar, histiocitose pulmonar de células de Langerhans e linfangioleiomiomatose)

Quadro 1- Classificação consensual multidisciplinar de doenças pulmonares intersticiais (DPIs)

A FP pode ter várias causas, conforme mostrado na Figura 2, existem quatro categorias gerais que podem levar ao desenvolvimento de doenças fibróticas do pulmão: doenças de causa desconhecida ou não determinada, doenças sistémicas auto-imunes, associadas à exposição a um agente que cause a fibrose pulmonar e as doenças com componente genético. O tratamento e o prognóstico dependem do subtipo, sendo o

diagnóstico e a classificação fulcrais. A determinação da etiologia é importante para a remoção do estímulo, no caso das DPI de etiologia conhecida, porém não orienta as doenças de causa idiopática e não estabelece semelhanças entre doenças com diferentes etiologias. Quanto à classificação com base no comportamento da doença, para os clínicos é necessário o tratamento de acordo com a evolução e resposta esperada. Porém esta classificação é simplista, ignora as diferentes etiologias que podem ser importantes para o tratamento e prognóstico. (Ryerson & Collard, 2013)

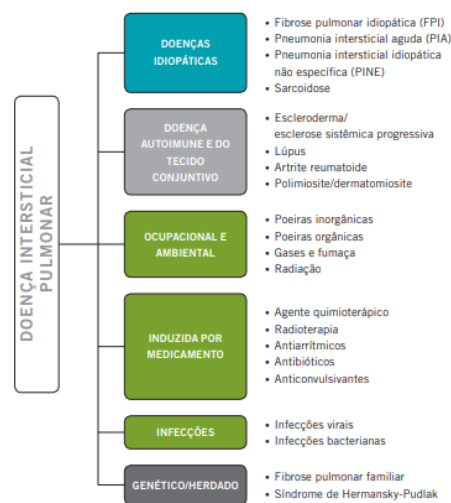


Figura 1 - Classificação das doenças pulmonares intersticiais

http://www.pulmonaryfibrosis.org/docs/default-source/patient-informationuides/patient_info_guide_por_2013.pdf?sfvrsn=2 visualizado a 03/04/2017

Na maioria das DPI de causa conhecida, a inflamação crónica e fibrose é provocada a presença de um irritante persistente de origem conhecida como os fármacos, substâncias químicas tóxicas, radiações que desencadeiam o processo de fibrose pulmonar. Após a lesão epitelial alveolar, ocorre uma re-epitelização alveolar rápida e eficiente promovida pelos pneumócitos tipo II (PII) e por células indiferenciadas que regeneram o epitélio. Contudo, os PII produzem muitas citocinas e factores de crescimento, tais como o TGF- β , a IL-8 e a proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1). A expressão aumentada de TGF- β na sua forma activa induz a proliferação de fibroblastos com produção de colagénio tipo I (Chapman, 2004; Gharaee-Kermani, Gyetko, Hu, & Phan, 2007). Entre as isoformas existentes de TGF- β , o TGF- β 1 está envolvido na progressão da fibrose e é capaz de regular outras citocinas tais como, factor de crescimento epitelial (FGE), factor de crescimento derivado de plaquetas

(PDGF), factor de crescimento fibroblástico (FGF), factor de necrose tumoral (TNF) e IL-1. Na FP humana e experimental, o TGF- β é expresso em PII e em macrófagos alveolares (Broekelmann, Limper, Colby, & McDonald, 1991; Laurent, McAnulty, Hill, & Chambers, 2008), induz a diferenciação de miofibroblastos que aparecem após a conclusão de fenómenos inflamatórios iniciais estimula a produção de matriz extracelular por células mesenquimais e inibe a degradação da matriz. Existem múltiplos locais de lesão epitelial alveolar que são substituídos por focos de proliferação fibroblástica e de diferenciação em miofibroblastos com deposição exuberante de matriz extracelular, destruição das unidades alvéolos-capilares e diminuição ou perda da função do órgão (Geiser, 2003; Iwano et al., 2002). A contracção dos filamentos citoplasmáticos de α -actina dos miofibroblastos parece ser responsável pela retracção dos septos. O tipo de reparação a ser desenvolvido após uma agressão ao epitélio alveolar depende do nível de integridade da barreira epitelial, pois tanto a regeneração e a cicatrização dependem de interacções complexas entre células endoteliais, epiteliais alveolares, fibroblastos, macrófagos alveolares, factores de coagulação, citocinas e factores de crescimento. A perda da integridade alvéolo-capilar durante a lesão pulmonar aguda estimula a actividade pró-coagulante e a deposição excessiva de fibrina que, se não removida totalmente, favorece a deposição posterior de colagénio após a migração e acumulação de fibroblastos. O processo cicatricial resulta na deposição de fibras de colagénio, que são os principais constituintes da matriz extracelular. Apesar de sua grande diversidade no tecido conjuntivo, as principais são as fibras dos tipos I, II e III, que são fibrilares, e as dos tipos IV, V e VI, que são não-fibrilares ou amorfas. O colagénio I, principal proteína estrutural do interstício pulmonar, é produzido em grande quantidade durante reacções fibróticas e, a sua deposição como substituto ao colagénio tipo III inicialmente produzido, provoca perda da arquitectura alveolar normal e contribui para a diminuição da complacência pulmonar, a redução das trocas gasosas e demais alterações funcionais pulmonares (Pardo, 2006; Galen B. Toews, 1999). A resposta fibroproliferativa parece ocorrer quase que imediatamente após o início da lesão, numa tentativa de reparar a lesão à parede alvéolo-capilar. À medida que progride a reparação, os fibroblastos sintetizam e depositam quantidades aumentadas de matriz extracelular, que é intensificada pela libertação e acção de diversos factores de crescimento e citocinas (Souza, Santos, Negri, Zin, & Rocco, 2003). A restauração da arquitectura pulmonar normal ou o desenvolvimento de fibrose progressiva dependem do equilíbrio entre as actividades anti e pró-fibróticas (Geiser, 2003). Existem dois principais mecanismos que estão envolvidos na degradação do colagénio extracelular, a fagocitose

mediada pelos receptores e a degradação mediada por proteases e metaloproteinases (MMP) (Ask, Martin, Kolb, & Gauldie, 2006). As metaloproteinases são enzimas responsáveis pelo remodelamento da matriz extracelular e são expressas em baixos níveis pela maioria das células mesenquimais dos tecidos adultos normais. Quando activadas, são rapidamente bloqueadas por inibidores teciduais específicos de MMP, pois o aumento da sua actividade pode destruir a arquitectura de um órgão, inclusive do pulmão. As collagenases são as metaloproteinases-1 (MMP-1), metaloproteinases-8 (MMP-8), metaloproteinases-13 (MMP-13) e são responsáveis pela clivagem dos colagénios I, II e III, cujos fragmentos resultantes são mais susceptíveis à digestão pelas gelatinases (MMP-2 e MMP-9), facilitando a sua remoção do tecido (Corbel, Boichot, & Lagente, 2000). A MMP-2 ou gelatinase A é distribuída no parênquima pulmonar, enquanto a MMP-9 ou gelatinase B é encontrada nos macrófagos intra-alveolares e células epiteliais alveolares. As MMP-2 e MMP-9 degradam o colagénio IV, o maior constituinte da membrana basal. Elas apresentam-se aumentadas no lavado broncoalveolar (LBA) e nas células inflamatórias do parênquima pulmonar na fase inicial da fibrose induzida por bleomicina, sugerindo um papel importante na degradação da membrana basal e facilitando a migração de células inflamatórias (Kim, Choeng, Ahn, & Cho, 2009). Diferentemente da fase inicial, na fase tardia (14 a 28 dias), os PII foram a principal fonte da MMP-2, sugerindo um papel importante nessa fase, na formação de fibrose e reparação celular. A apoptose também colabora com o processo de remodelamento através da redução do número de células do tecido de granulação intersticial e intra-alveolar e, do número excessivo de PIIs (G. B. Toews, 2001). Existem vários mecanismos envolvidos na iniciação e propagação da fibrose pulmonar, entre estes, fazem parte os mecanismos de lesão citotóxicos e imuno-mediados, e podem estar envolvidos de forma independente ou combinada na expressão tecidual das diferentes formas de lesão pulmonar.

2.2.1. Mecanismos de lesão citotóxica

- *Desequilíbrio de citocinas.*

A fase inflamatória e a manutenção da FP justifica-se com o modelo Th1 / Th2. As células T são subdivididas em células Th1 e Th2 de acordo com a produção específica de citocinas. As células Th1 secretam IL-2, IFN- γ e TNF- β , enquanto as células Th2 produzem IL-4, IL-5, IL-6, IL-9 e IL-10 (Tsoutsou et al., 2006). As células Th1 desencadeiam reacções de hipersensibilidade retardadas e auxiliam na síntese de IgG e têm envolvimento no combate às infecções microbianas e virais, mas também podem causar lesões teciduais. As células Th2 promovem a síntese de IgE, activam os eosinófilos e exercem efeitos anti-inflamatórios, uma vez que regulam negativamente os efeitos funcionais mediados pelas células Th1 através da libertação de IL-10 (Sziksz et al., 2015). As células Th1 produtoras de IFN- γ ou IL-2 predominam durante a formação de alveolites. Em contraste, o padrão do tipo Th2 está associado à activação local de mecanismos alérgicos e a respostas fibroproliferativas. De facto, uma alteração para células Th2 com libertação concomitante de IL-10, IL-6 e IL-4 está envolvida na patogénese das doenças de hipersensibilidade pulmonar bem como nas DPIs evoluindo para a fibrose pulmonar (Delaunois, 2004). No pulmão, a produção de citocinas e a expressão de receptores de citocinas estão sob controlo biológico complexo, incluindo *feedback* negativo e positivo pelas próprias citocinas. Entre várias citocinas em diversas condições fibróticas, IL-4, IL-13 e TGF- β recebem atenção significativa na FP. Cada uma destas citocinas pode exibir actividade pró-fibrótica significativa, actuando através do recrutamento, activação e proliferação de fibroblastos, macrófagos e miofibroblastos (Wilson & Wynn, 2009). A IL-4, citocina do tipo 2 está estabelecida como citocina pró-inflamatória e encontra-se elevada em casos de FP. Os receptores IL-4 estão presentes em fibroblastos pulmonares e a sinalização de IL-4 provoca o aumento da concentração de proteínas da MEC e deposição de colagénio (Semenzato, Adami, Maschio, & Agostini, 2000). A IL-4 tem a capacidade de promover a diferenciação de células T em células do tipo Th2, fornecendo uma fonte de várias citocinas do tipo 2 promovendo as vias de reparação e as respostas pró-fibróticas (Wynn, Yugandhar, & Clark, 2013). A IL-4 aumenta a produção de TGF- β a partir da maturação dos eosinófilos e através da presença de IL-5, que mobiliza, recruta e promove a maturação de eosinófilos. A IL-5 também aumenta a produção de IL-13, que por sua vez aumenta a actividade do TGF- β , contribuindo para o processo de FP (Fernandez & Eickelberg, 2012). A IL-13 partilha várias propriedades com a IL4, mas é considerada a

citocina chave no processo fibrinogénico em muitas condições fibrosantes. A IL-13 é um potente indutor da metaloproteinase MMP-9 e indutora da expressão do TGF- β 1, sendo que a ativação do TGF- β 1 é mediado por mecanismos dependentes de MMP-9 (Kaviratne et al., 2004). A IL-13 pode diferenciar os fibroblastos em α -actina do músculo liso (α -SMA), expresso nos miofibroblastos. A IL-13 também tem efeitos sobre a fibrogénese, já que aumenta a expressão de moléculas de adesão e de citocinas inflamatórias em fibroblastos pulmonares humanos e é crítica para o recrutamento de células inflamatórias. De facto, a expressão pulmonar de IL-13 causa uma resposta inflamatória mononuclear e eosinofílica, metaplasia de células de muco e hiper-responsividade das vias aéreas não-específicas. Os níveis de IL-13 estão aumentados no LBA de pacientes com FP, desta forma, a literatura demonstra que a FP desenvolve-se quando existe um maior perfil Th2 (Wynn et al., 2013). O TGF- β tem o efeito estimulante na deposição de matriz extracelular de qualquer citocina. O TGF- β é a citocina com papel relevante durante o desenvolvimento de fibrose pulmonar que foi determinado em estudos imuno-histoquímicos localizados em células epiteliais brônquicas e pneumócitos tipo II nos pulmões de doentes com FPI e modelos de fibrose pulmonar induzida por bleomicina (Sziksz et al., 2015). Múltiplas fontes de TGF- β parecem estar activadas durante o desenvolvimento de FP, sendo a sua principal fonte os com macrófagos. O TGF- β é quimiotáctico para fibroblastos e células polimorfonucleares. O TGF- β existe em três isoformas nos humanos, o TGF- β 1-2-3, e continua a existir uma evidência de que, destas isoformas, o TGF- β -1 desempenha um importante papel na fibrogénese em numerosos distúrbios fibróticos, incluindo a FPI (Fernandez & Eickelberg, 2012). Embora todas as isoformas sejam potentes estimuladores da produção de colagénio através dos fibroblastos *in vitro*, apenas a expressão génica de TGF- β 1 está aumentada no pulmão de murganhos após a exposição com bleomicina (Coker & Laurent, 1998). O TGF- β 1 é o indutor mais potente da produção de MEC e promove a diferenciação de fibroblastos em miofibroblastos, uma das células essenciais no processo fibrótico (Laurent et al., 2008). A sobre-expressão de TGF- β 1 é suficiente para conduzir o processo de fibrose progressiva e demonstrou, mais recentemente, regular a apoptose de células epiteliais, dependendo da composição da MEC.

	Profibrotic	Antifibrotic
Growth factors	TGF- β	
	PDGF	
	CTGF	
	IGF	HGF
	FGF	
	EGF	
Cytokines	VEGF	
	IL-1	
	IL-4	
	IL-5	
	IL-6	
	IL-13	
	IL-17	IL-7
	IL-19	IL-10
	IL-20	IL-12
	IL-21	IL-22
	IL-24	IFN- γ
	IL-33	
	TNF- α	
	CCL2	
	CCL3	
CCL4		
CCL20		

Figura 2- Mediadores inflamatórios com efeitos pró/antifibróticos

ReviewArticle Fibrosis Related Inflammatory Mediators: Role of the IL-10 Cytokine

Family, visualizado a 02-01-2017

- ***Oxidantes ou desequilíbrio de antioxidantes***

A activação metabólica leva à produção de metabolitos electrofílicos reactivos ou espécies activadas de oxigénio (ROS) como o anião superóxido (O_2^-), peróxido de hidrogénio (H_2O_2) e radical hidroxilo (OH^-). As ROS resultam em disfunção celular e peroxidação lipídica quando os sistemas de defesa antioxidantes disponíveis estão sobrecarregados. O fluido de revestimento epitelial contém um grande número de antioxidantes, como ácido ascórbico, glutatona, proteínas de ligação a metais tais como a ceruloplasmina e transferrina e enzimas antioxidantes como superóxido dismutase (SOD). A deficiência e a alteração do estado antioxidante da glutatona pulmonar podem ser factores que influenciam a lesão pulmonar e subsequente fibrose pulmonar (Daba et al., 2004; Delaunois, 2004). Por outro lado, as membranas são compostas principalmente de fosfolípidos e proteínas. Os fosfolípidos da membrana são ricos em ácidos gordos polinsaturados que são altamente susceptíveis a lesões oxidativas dando origem à peroxidação lipídica, seguida de inflamação e reparação, o que, em algumas circunstâncias, podem ser processos excessivos ou descontrolados e que dão origem à FP (Ferreira, A.L.A.; Matsubara, 1997). A potencial ligação covalente de metabolitos electrofílicos reactivos a macromoléculas como enzimas e ácidos nucleicos, dá origem a disfunções celulares ou mutações pelo processo de citotoxicidade directa. A acumulação de fármacos nas células leva à fragmentação do DNA e à geração de células

atípicas (Castell, Donato, & Gómez-Lechón, 2005). A lesão inicia-se nos pneumócitos tipo I e a vulnerabilidade da célula tipo II depende do estado do seu ciclo celular. Se a célula do tipo II estiver no fase G₀, a célula é resistente à lesão o que significa que se a célula estiver em fase de proliferação ou diferenciação ocorre metaplasia exagerada atípica. A exposição repetida ao fármaco aumenta a probabilidade de que as células do tipo II sejam expostas nos períodos de proliferação e diferenciação tornando-as vulneráveis. Quando ocorrem as lesões diminuem as concentrações das substâncias antioxidantes celulares, o que aumenta a probabilidade de toxicidade na presença de oxigénio. As evidências histológicas da citotoxicidade são características dos efeitos dos medicamentos quimioterapêuticos em virtude da atipia marcada que é verificada nos pneumócitos tipo II. Desencadeia-se uma reacção inflamatória marcada no interstício com a adesão de neutrófilos às células endoteliais vasculares e a sua migração, com subsequente fibrose (Delaunois, 2004).

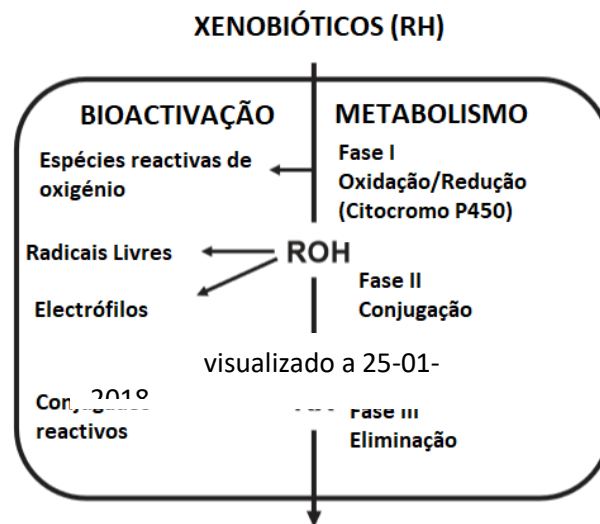


Figura 3- Metabolismo e bioativação de xenobióticos (Castell et al., 2005)

2.2.2. Mecanismos imuno-mediados

Em 1972, a Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu reacção adversa a medicamento como uma resposta nociva e indesejada a um fármaco que ocorre com doses normalmente utilizadas para profilaxia, diagnóstico ou terapêutica de doenças, ou para alteração de uma função fisiológica. As reacções de hipersensibilidade são classificadas através da descrição de sinais e sintomas reprodutíveis, desencadeados pela exposição a um

estímulo definido em doses individuais bem toleradas. A alergia é uma forma de hipersensibilidade, mediada por mecanismos imunológicos, podendo ser mediadas por anticorpos ou por células (Regateiro, 2016). Existem várias classificações para as reacções adversas a medicamentos (RAMs) disponíveis. A classificação geral clássica, descrita por *Rawlins e Thompson* divide as reacções em dois grupos principais: reacções do tipo A e reacções do tipo B. Aproximadamente 80% das RAMs pertencem a reacções tipo A e são consideradas previsíveis, dose-dependentes e comuns e relacionados às propriedades farmacológicas do fármaco. As reacções do tipo B correspondem a cerca de 10-15% de todas as RAMs e são incomuns, são consideradas imprevisíveis, não são dose-dependentes e normalmente não-relacionadas com as propriedades farmacológicas da substância, sendo classificadas como reacções idiossincráticas. As reacções de hipersensibilidade a fármacos são, portanto, reacções adversas a medicamentos que são dependentes de um ou mais mecanismos imunológicos, sendo classificadas como reacções imuno-mediadas. (Schwaiblmair et al., 2012)(Rawlins, 1981)

Tipo de RAM	Tipo de reacções
Tipo A (Previsíveis em 80% dos casos)	<ul style="list-style-type: none">• Efeitos farmacológicos adversos• Interações farmacológicas
Tipo B (não-previsíveis)	<ul style="list-style-type: none">• Não imuno-mediadas• Imuno-mediadas:<ul style="list-style-type: none">-Tipo I: HP mediada por IgE-Tipo II: Citotoxicidade mediada por IgG-Tipo III: Deposição de imuno-complexos-Tipo IV: HP mediada por células T

Tabela 1-Classificação das reacções adversas medicamentosas (Schnyder & Pichler, 2009)

As reacções alérgicas são, frequentemente, classificadas de acordo com o sistema de classificação de *Gell & Coombs*. As reacções do tipo I ou as chamadas reacções do tipo imediato são mediados por anticorpos IgE específicos de fármacos e causam principalmente vasodilatação, aumento de permeabilidade vascular com o aumento da produção de muco e broncoconstrição, contribuindo para o recrutamento eosinofílico. Os sintomas normalmente ocorrem em menos de 1 h após a administração do medicamento. As reacções menos comuns tipo II são baseadas mecanismos citotóxicos mediados por imunoglobulinas IgG, representando principalmente a discrasia de células sanguíneas. As reacções tipo III, por outro

lado, são mediadas por formação de imunocomplexos, que podem-se ligar a células endoteliais, dando origem à deposição de imunocomplexos nas paredes vasculares, na membrana basal dos pulmões e/ou rins com activação do complemento e induzir processos inflamatórios. Finalmente, reacções do tipo IV são conhecidos como reacções de hipersensibilidade tardia (RHT) e podem ter manifestações clinicas diferentes consoante o seu subtipo, sendo mediadas por linfócitos T específicos para fármacos. Para todos os tipos de RHT, o envolvimento de células T é necessário, pois as células T, estas infiltram-se no tecido e causam lesões aos órgãos produzindo diversas citocinas. O envolvimento de células T específicas de fármacos pode ser demonstrado pelo isolamento de clones de células T reactivos a fármacos originários de biópsias de lesões de hipersensibilidade e de sangue periférico de pacientes hipersensíveis (Adam, Pichler, & Yerly, 2011). A forma como os fármacos desencadeiam a sequência da activação da resposta adaptativa, é baseado no reconhecimento dos fármacos pelas células T. A maioria dos fármacos são pequenas moléculas, uma característica essencial para que se difundam através das membranas celulares atingindo alvos intracelulares ou para a absorção e biodisponibilidade quando administradas pela via oral. Alguns fármacos têm pesos moleculares inferiores a 1 kDa e são demasiado pequenos para se comportarem como antigénios, mas vários modelos têm sido propostos para explicar o reconhecimento de pequenos fármacos pelos receptores específicos dos linfócitos, como os modelos de haptenação, pró-haptenação e o conceito *p-i* (Utrecht & Naisbitt, 2013). No conceito de haptenação existe a formação de complexos, através de ligações covalentes entre proteínas autólogas de alto peso molecular e uma molécula de baixo peso molecular não imunogénica, como um pequeno fármaco, criando “neoantigénios” com epítomos que podem ser reconhecidos pelos receptores do sistema imunitário. O tipo de molécula, a sua localização e a concentração das moléculas modificadas tem grande influência sobre o tipo de resposta imunitária, o que pode levar a uma grande heterogeneidade de respostas imunológicas e quadros clínicos. O conceito de pró-haptenação é semelhante ao de haptenação (ligação covalente a proteínas e formação de neoantigénios), mas é precedido pela metabolização do fármaco (Regateiro, 2016). Uma implicação que decorre da necessidade da metabolização do fármaco é a de que a imunogenicidade e as manifestações clínicas podem restringir-se aos locais onde ocorre a metabolização do medicamento o que pode explicar sintomas específicos no órgão ou tecido que ocorrem em algumas HS a fármacos. Os fenómenos de haptenação e pró-haptenação não foram demonstrados para a generalidade dos fármacos e não explicam a existência de reacções a fármacos quimicamente

não reactivos ou não metabolizados (Gruchalla, 2003). Em 2002, *Werner J. Pichler* propôs um novo modelo de reconhecimento específico a que chamou “*p-i concept*” de “*Pharmacologic interaction of drugs with Immune receptors*”. Segundo o modelo de *p-i*, os fármacos não funcionam como antigénios, mas causam reacções de hipersensibilidade ao ligarem-se directamente ao receptor das células T (TCR) ou ao antígeno linfocítico humano (HLA), induzindo a activação e a proliferação clonal de linfócitos T após contacto com as células apresentadoras de antígenos (APC) (Yun, Cai, Lee, & Pichler, 2016).

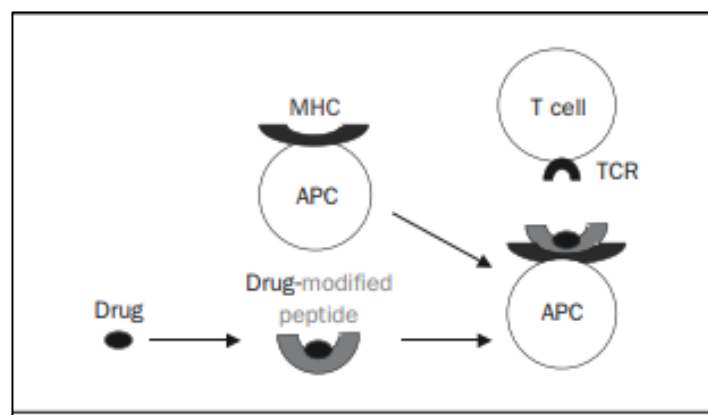


Figura 4 - Reconhecimento específico de células T de compostos transportadores de fármacos conceito hapteno/pro-hapteno (Schnyder & Pichler, 2009)

A patogénese da fibrose pulmonar com etiologia conhecida pela reacção a fármacos integra-se nesta classificação, na HP de fase aguda, a inflamação do parênquima pulmonar é mediada principalmente por uma resposta tipo III. As citocinas Th1 pró-inflamatórias, em fases agudas, activam os macrófagos alveolares, causando um influxo de linfócitos CD8 + nos pulmões, provocando o aparecimento de granulomas na parede brônquica e nos ductos alveolares, a presença de altas concentrações de IgG específica para antígeno no soro também é verificada, assim como o aumento dos neutrófilos pulmonares. Em fases subagudas e crónicas das reacções HP na fibrose pulmonar induzida por fármacos, são caracterizadas por uma resposta imunitária mediada por células T com o aumento da migração de células T e desenvolvimento de uma alveolite característica, através de uma resposta imunitária semelhante a Th2, que promove o desenvolvimento da fibrose pulmonar (Schnyder & Pichler, 2009).

2.3. Factores de risco

Os factores de risco podem ser amplamente divididos entre os que estão relacionados com o medicamento - natureza do fármaco, via administração e grau de exposição – e os factores individuais - idade, sexo, susceptibilidade genética e exposição a radioterapia ou oxigenoterapia. No entanto, a situação é bastante complexa e não é apenas um factor que aumenta o risco de hipersensibilidade a fármacos, mas sim a interacção entre vários factores. (Schwaiblmair et al., 2012)

Factores relacionados com o medicamento:

- Natureza do fármaco - um importante factor de risco para hipersensibilidade a fármacos é a estrutura química e o peso molecular. Fármacos com pesos moleculares elevados e com maior complexidade estrutural são mais prováveis de serem imunogénicos. A maioria dos fármacos tem um pequeno peso molecular, menos de 1 kDa, mas pode tornar-se imunogénico através da formação de haptenos. Nem todos os fármacos são alergénicos, são intrinsecamente quimioactivos e podem ser metabolizados em espécies reactivas que são responsáveis pela sensibilização clínica definitiva. Vários grupos funcionais na molécula do fármaco aumentam o risco de formação de intermediários quimicamente reactivos.
- Via de administração - administração tópica, intramuscular e intravenosa são mais propensas a causar reacções de hipersensibilidade. A administração oral é menos provável de resultar em hipersensibilidade ao medicamento.
- Grau de exposição -dose, duração, frequência - há alguma evidência de que a sensibilização tem maior expressão com doses mais altas de medicamento e administrações prolongadas, mas não há evidências clínicas

para a maioria dos medicamentos com relação à dependência da dose. Os ciclos intermitentes de doses moderadas de medicamentos também são importantes na predisposição à reacção alérgica porque predispõem à sensibilização. Uma dose limite foi identificada apenas para alguns medicamentos. Para amiodarona e bleomicina, a toxicidade foi considerada apenas em administrações com altas doses, mas vários estudos recentes de efeitos adversos após exposições a doses baixas destes fármacos tendem a sugerir que há nenhuma dose real segura. Para a maioria dos fármacos não há evidências da dosagem ou duração do tratamento relação à probabilidade de desenvolvimento de efeitos, ou seja, o desenvolvimento permanece em grande parte inesperado e idiossincrático (Camus, Foucher, Bonniaud, & Ask, 2001).

- Interação com fármacos – O papel dos fármacos administrados concomitantemente pode ser importante. Medicamentos da mesma classe terapêutica podem frequentemente induzir um padrão semelhante de toxicidade pulmonar através do seu possível impacto nos sistemas do citocromo P450, vias de desintoxicação ou alterações farmacocinéticas do medicamento ofensivo (Camus et al., 2001). Associações perigosas foram relatadas com a co-administração de cisplatina e bleomicina, o que pode aumentar o risco de doença pulmonar intersticial induzida por bleomicina.

Factores individuais:

- Idade e sexo – Ambos os extremos de idade estão associados à toxicidade medicamentosa. O doente idoso é mais susceptível a desenvolver doença pulmonar grave, uma vez que apresenta diminuição da função renal, a perfusão de sangue do fígado é diminuída e existe alteração da função metabólica. *Simpson et al.* demonstrou que a toxicidade pulmonar da bleomicina, tinha associada uma taxa de mortalidade aumentada em faixas etárias superiores a 40 anos, especialmente aqueles com função renal na faixa mais baixa do normal, o risco de o desenvolvimento de toxicidade fatal pode exceder 10%. A maioria dos estudos mostrou que as mulheres são mais

afectadas por alergias em comparação com os homens -65-70 em comparação a 30-35%. As diferenças podem, no entanto, depender da faixa etária considerada, tipo de reacção e da prevalência da utilização do medicamento.

- Susceptibilidade genética - o facto de que apenas uma minoria de indivíduos sujeitos a um medicamento é afectada por uma reacção alérgica sugere que factores individuais predisponentes genéticos e/ou ambientais são importantes. Dada a base imunitária destas reacções, na predisposição genética o objecto de estudo principal é o complexo de histocompatibilidade no cromossomo 6. O HLA desempenha um papel central na apresentação de antígenos no reconhecimento de células T. Em certos distúrbios imunológicos, o padrão de apresentação do alelo HLA de classe II confere resistência e susceptibilidade no início da doença. Assim, indivíduos que possuem certos antígenos HLA têm maior risco de reacções alérgicas ou de hipersensibilidade a fármacos específicos (Pichler & Hausmann, 2017). No entanto, é importante notar que cada gene HLA geralmente contribui para o risco de desenvolver a reacção de hipersensibilidade, e geralmente não é necessário nem suficiente por si só para predispor à reacção. A importância dos genes HLA na predisposição a reacções alérgicas é ainda mais enfatizada pelas diferenças na incidência dessas reacções entre grupos étnicos. Os factores genéticos e intrínsecos afectam a predisposição a certos fármacos - absorção, distribuição, metabolismo e excreção (Pichler, Naisbitt, & Park, 2011). Várias enzimas CYP e de conjugação que metabolizam xenobióticos demonstraram estar presentes no pulmão. Os polimorfismos no CYP são reconhecidos por causar variações nas respostas individuais a fármacos. O desenvolvimento das DPIs pode ser atribuído a uma capacidade metabólica reduzida devido às enzimas CYP. Portanto, a genotipagem antes da prescrição de medicamentos pode ser clinicamente útil para prevenção de DPI (Utrecht & Naisbitt, 2013).

- Radiação e oxigenoterapia - O tecido pulmonar é vulnerável aos efeitos tóxicos do oxigénio e lesões provocadas por oxigénio ocorrem facilmente. Os pulmões têm sistemas antioxidantes para proteger contra lesões nos tecidos por espécies reactivas de oxigénio através do processo do *stress* oxidativo, que em alguns casos pode ser insuficiente desencadeando um processo patológico (Lopes, Noronha, & Mafort, 2010). Existem numerosas condições que dão origem à doença pulmonar intersticial e podem causar reacções com espécies de reactivas oxigénio e resultando em lesão pulmonar. A perturbação do equilíbrio oxidante/antioxidante é importante na patogénese da lesão pulmonar aguda.

2.4. Diagnóstico

A falta de conhecimento clínico sobre a fibrose pulmonar continua sendo uma preocupação. Esta falta de conhecimento complica-se com o facto de existirem mais de 200 tipos diferentes de doenças intersticiais pulmonares. O conhecimento limitado sobre as causas e a compreensão inadequada sobre a progressão da doença têm causado diagnósticos incorrectos de muitas doenças intersticiais pulmonares. Foi somente em 1999 que a *American Thoracic Society* (ATS) e a *European Respiratory Society* (ERS), em colaboração com o *American College of Chest Physicians* (ACCP), descreveram as características clínicas e patológicas específicas da fibrose pulmonar idiopática (Ganesh Raghu *et al.*, 2011). Em 2011, a ATS, ERS, *Japanese Respiratory Society* (JRS), e a *Latin American Thoracic Society* (ALAT) definiram directrizes baseadas em evidências para o diagnóstico e controle da fibrose pulmonar idiopática, ajudando a padronizar o diagnóstico e o tratamento da doença. Em geral, o diagnóstico da fibrose pulmonar é baseado em três factores:

1. Avaliação etiológica, que pode ser conhecida e desconhecida de doenças intersticiais pulmonares.
2. Presença de um padrão de pneumonia intersticial usual pela tomografia computadorizada de alta resolução em pacientes não submetidos à biópsia cirúrgica de pulmão.

3. Combinações específicas de padrões na tomografia computadorizada de alta resolução e biópsia cirúrgica de pulmão em pacientes submetidos à biópsia cirúrgica de pulmão.

O profissional de saúde utilizará uma série de exames diagnósticos e avaliações para ajudar a determinação da fibrose pulmonar e do tipo de fibrose pulmonar. A exclusão das causas conhecidas de doenças fibróticas do pulmão também pode requerer um exame físico minucioso e uma história clínica baseada nas co-morbilidades, uso de medicamentos, exposições ambientais e história familiar.

- **História clínica e exame físico e imagiologia:** a história clínica detalhada e exame físico são essenciais para detecção de factores predisponentes da doença, como os factores ambientais, ocupacionais, familiares ou outras doenças podem ter contribuído para o desenvolvimento da doença. A radiografia ao tórax de rotina poderá ser utilizada como exame de triagem. No entanto, entre 5% e 15% dos pacientes com cicatrização significativa apresentarão raios-X normais e não será possível diagnosticar a fibrose pulmonar somente com o uso da radiografia. Geralmente, é difícil inferir o histórico histopatológico da reacção medicamentosa a partir do padrão de imagem (Schwaiblmair et al., 2012). A TAC-AR é mais sensível que a radiografia de tórax para definir as anormalidades radiográficas, mas raramente é específica para a etiologia de um fármaco, um estudo relatou evidências anormais na TAC-AR em todos os doentes e evidências anormais na radiografia em 74%. Na radiografia torácica, a FP caracteriza-se por opacidades reticulares, mais marcadas na base e frequentemente associada a padrão em “favo de mel” e perda de volume do lobo inferior. É também importante rever todas as radiografias prévias para se avaliar a progressão ou a estabilidade da doença. A TAC-AR é de indiscutível importância para o diagnóstico de FP. Esta destaca os doentes com DPI daqueles que têm outras alterações menos específicas. Quando a clínica é típica e a TAC-AR característica de DPI, pode fazer-se um diagnóstico com confiança em mais de 50% dos casos, sem necessidade de recorrer a biópsia pulmonar (du Bois, 2012).

- **Testes de função pulmonar:** medem a quantidade total de ar nos pulmões e avaliam o fluxo de ar pulmonar. Existem dois componentes importantes nas avaliações da função pulmonar: (1) a espirometria, que mede os volumes inspirados e expirados pelos pulmões e a taxa com que isso ocorre e (2) a capacidade de difusão, ou DL_{CO} , que mede a capacidade de difusão do oxigénio para a corrente sanguínea. As anormalidades patológicas da FP podem levar a um profundo comprometimento da fisiologia pulmonar. Os testes de função pulmonar (TFP) podem apresentar de um defeito ventilatório obstrutivo com comprometimento da difusão secundária à fibrose pulmonar. A maioria dos fármacos causa um padrão de doença pulmonar restritiva com diminuição da capacidade pulmonar total (CPT), volume residual (VR), capacidade vital forçada (CVF) e a DL_{CO} demonstrando uma perturbação patológica alvéolo-capilar (Tsoutsou et al., 2006).

- **Broncoscopia:** A broncoscopia com LBA é um método de diagnóstico clínico minimamente invasivo e bem tolerado que pode ser útil na avaliação de doentes com DPI. Embora não seja um método de confirmação de diagnóstico por si só, quando combinado com dados clínicos e imagiológicos, o diagnóstico provável muitas vezes pode ser atingido. Os resultados diferenciais celulares do LBA com padrão celular linfocítico (15%), neutrofílico (3%), eosinofílico (2%) ou misto são determinantes no diagnóstico (Lehne & Lote, 1990).

- **Biópsia cirúrgica do pulmão:** a biópsia cirúrgica do pulmão pode ser uma ferramenta diagnóstica importante para a avaliação de pacientes com suspeita de uma doença fibrótica do pulmão e geralmente é considerada o “padrão ouro” para o diagnóstico. A biópsia de pulmão em conjunto com a TAC-AR também pode ajudar a determinar o grau de progressão da doença. Geralmente, a biópsia pode ser realizada em um procedimento minimamente invasivo com o uso de cirurgia torácica vídeo-assistida.

No caso da FP induzida por fármacos, a interrupção do fármaco causador é frequentemente seguida de melhoria espontânea, enquanto falhas na avaliação da relação causal entre o medicamento e a doença pulmonar pode levar a lesão pulmonar fibrosante e irreversível ou morte. O diagnóstico é geralmente baseado no (1) Historial da exposição ao medicamento com a sua correcta identificação, a sua dose e a sua duração de administração. (2) Padrões clínicos, imagiológicos e histopatológicos consistentes com observações anteriores com o mesmo medicamento. (3) Exclusão de outras doenças pulmonares. (4) Melhoria após a descontinuação do medicamento suspeito e (5) Recorrência dos sintomas na reexposição. Através dos testes de diagnóstico *in vitro* é possível confirmar o diagnóstico clinico, os testes de diagnóstico mais úteis incluem o teste de estimulação linfocitário (TTL) e teste da migração dos leucócitos (LMT). O teste de provocação é um método *in vivo* que não é eticamente aceite mas por vezes pode ser utilizado. A partir de testes *in vitro*, TTL e LMT são bioensaios que ajudam a confirmar a presença de linfócitos sensibilizados por fármacos. O TTL verifica o crescimento de linfócitos sensibilizados após o uso de um fármaco na estimulação antigénica, enquanto o LMT identifica as citocinas ou quimiocinas produzidas por linfócitos sensibilizados após o uso de um fármaco para estimulação antigénica (Matsuno, 2012).

<p>Critérios <i>major</i></p> <ol style="list-style-type: none">1. Historial de sintomas compatíveis com o aparecimento da pneumonite por hipersensibilidade após a exposição ao antigénio;2. Confirmação da exposição ao agente causal através da investigação do historial de terapêuticas, lavado broncoalveolar;3. Alterações compatíveis nos exames imagiológicos (radiografia ao tórax ou TCAR);4. Alterações histológicas compatíveis com a presença da doença, através de biópsia pulmonar.
<p>Critérios <i>minor</i></p> <ol style="list-style-type: none">1. Crepitações basilares;2. Diminuição da capacidade de difusão (DLCO);3. Hipoxemia em repouso/exercício.

Tabela 2-Critérios de diagnóstico para pneumonite por hipersensibilidade (Patel, Ryu, & Reed, 2001)

III. FÁRMACOS INDUTORES DE FIBROSE PULMONAR

As doenças intersticiais do pulmão induzidas por fármacos são comuns e existem cerca de 350 fármacos conhecidos responsáveis pelo seu aparecimento. O número de fármacos com capacidade de causar as patologias pulmonares continuam a aumentar, assim como novos agentes estão a ser desenvolvidos. Devido ao facto de que os fármacos causais serem utilizados em diversos cuidados de saúde é relevante o interesse destas reacções adversas. Para minimizar o potencial de morbidade e mortalidade da patologia respiratória induzida por fármacos todos os profissionais de saúde devem estar familiarizados com possíveis reacções medicamentosas (Foucher et al., 1997; Schwaiblmair et al., 2012).

Os fármacos podem ser classificados em não-citotóxicos e citotóxicos.

3.1. Fármacos não-citotóxicos

3.1.1. Amiodarona

A amiodarona é um agente antiarrítmico comumente usado para tratar arritmias supraventriculares e ventriculares. O grande volume de distribuição dá origem a um início de acção mais lento por via oral (dois a três dias) e uma semi-vida de eliminação longa (até seis meses). Este fármaco é um composto que contém iodetos que tendem a acumular-se em vários órgãos, incluindo os pulmões sendo por este motivo associado à toxicidade pulmonar por amiodarona (TPA). A amiodarona é metabolizada em desmetilamiodarona (DEA) pelo sistema enzimático do citocromo P450 maioritariamente no fígado. O mecanismo de toxicidade pulmonar é impulsionado pela acumulação da amiodarona e do metabolito, DEA nos tecidos pulmonares. Esta acumulação dá origem a lesões citotóxicas directas e reacções imunológicas indirectas. Os efeitos directos apoiam-se no facto de que a amiodarona induz a produção de radicais O_2 reactivos, que podem lesionar directamente as células, por outro lado, tratando-se de um potente inibidor da fosfolipase leva à acumulação de fosfolípidos nas membranas celulares e no surfactante pulmonar (Chan & King, 2009). Normalmente, os pulmões de doentes com TPA demonstram uma pneumonia intersticial difusa na observação microscópica. Há hiperplasia de pneumócitos de tipo II e alargamento de septos alveolares com infiltrado inflamatório celular e diferentes graus de fibrose intersticial. Uma evidência

característica é a acumulação de macrófagos "espumosos" com presença de lípidos nos espaços alveolares. No entanto, deve-se notar que os macrófagos espumosos foram relatados em pacientes não-tóxicos em terapia crónica com amiodarona (23). Assim, Myers *et al* concluíram que, embora os macrófagos alveolares espumosos sejam característicos da TPA, estes não são específicos para esta condição porque não distingue os pacientes tóxicos daqueles simplesmente expostos à amiodarona. O efeito imunológico indirecto é suportado pela presença de células T citotóxicas no LBA de doentes com TPA diagnosticado. A TPA é uma lesão pulmonar comum, com uma prevalência entre 1% e 15% da população administrada com este medicamento e apresenta sintomas que incluem dispneia progressiva, mal-estar, tosse não produtiva e dor torácica. O risco de toxicidade deste fármaco aumenta com as altas concentrações plasmáticas de amiodarona. Embora a toxicidade possa ocorrer após o início do tratamento, está associado um maior risco (5-15%) a indivíduos com administrações de doses diárias iguais ou superiores a 400 mg por períodos superiores a dois meses ou com doses mais baixas, geralmente de 200 mg por dia, por períodos superiores a dois anos (1,6%) (Suga, 2007). A TPA é mais frequente em homens e o risco aumenta com a idade, sendo que indivíduos com doença pulmonar pré-existente parecem ser mais susceptíveis, existem ainda diferenças étnicas ou raciais na susceptibilidade a TPA. Há evidências de que a exposição ao O₂ suplementar, especialmente em altas concentrações, isoladamente ou combinada com ventilação mecânica, pode potenciar a TPA. Uma vez diagnosticada a TPA, o medicamento deve ser descontinuado e a resolução será lenta, podendo ocorrer algum grau de agravamento antes da observação de melhorias. Isto é atribuído à longa semi-vida de eliminação do fármaco e à tendência de concentração em tecidos como o pulmão. O prognóstico da doença pulmonar da amiodarona geralmente é favorável quando diagnosticado precocemente. No entanto, uma doença mais avançada pode ser fatal ou resultar em fibrose pulmonar. Em termos de monitorização e prevenção os pacientes que começam a terapia com amiodarona devem ser informados sobre potenciais efeitos adversos e devem informar prontamente quaisquer novos sintomas respiratórios. Devem ser sujeitos a uma radiografia de tórax inicial e teste de função pulmonar, incluindo um DL_{CO}. Estes exames de base servem como pontos de referência úteis se a toxicidade for questionada. (Sweidan, Singh, Dang, Lam, & Datta, 2016) . Actualmente não há medidas comprovadas para prevenir TPA. A única estratégia que parece ser eficaz é a administração de doses mais baixas possíveis. Experimentalmente, num modelo animal, a vitamina E mostrou

reduzir a extensão da lesão pulmonar após a administração de amiodarona mas não foi considerado uma estratégia preventiva efectiva. (Foucher et al., 1997)

3.1.2. Nitrofurantoína

A nitrofurantoína é um agente antibacteriano de longo espectro frequentemente utilizado no tratamento de infecções do tracto urinário. Este medicamento antimicrobiano geralmente é usado na profilaxia a curto prazo de infecções adquiridas por procedimentos ou métodos de diagnóstico invasivos, na prevenção a longo prazo de infecções do tracto urinário recorrentes e no tratamento da cistite aguda ou recorrente. A dose diária de nitrofurantoína para adultos é de 50-100 mg por via oral e é considerado um medicamento seguro. As reacções adversas mais comuns associadas à nitrofurantoína, para além da alteração da cor da cor da urina, são náuseas (8%), dor de cabeça (6%) e flatulência (1.5%). Entre as reacções adversas raras associadas à nitrofurantoína (<1 %), a lesão pulmonar é a mais grave. (Singh, Singh, & Sidhu, 2013) O mecanismo de toxicidade pulmonar por nitrofurantoína não é totalmente conhecido, existem vários mecanismos sugeridos com base em estudos clínicos, experimentais e em animais e incluem a lesão directa das células parenquimatosas pulmonares através de mecanismos oxidantes, a lesão induzida por nitrofurantoína que é acelerada em situações de hiperoxia, a lesão epitelial alveolar mediada por linfócitos T e a lesão directa das células endoteliais pulmonares por libertação de espécies reactivas de oxigénio. A reacção pulmonar pode ser aguda, subaguda ou crónica. A apresentação mais comum é aguda, o que ocorre em mais de 80% dos casos e é caracterizada por tosse seca, dor torácica e dispneia, febre, fadiga e erupções cutâneas. Quase todas as reacções agudas ocorrem no prazo de 1 mês após o início do tratamento com nitrofurantoína e tratamentos com duração superior 6 meses geralmente apresentam uma apresentação crónica com fibrose pulmonar. Geralmente é mais frequente no sexo feminino e em faixas etárias mais avançadas, sendo que o aumento da frequência de administração está associado a uma toxicidade superior (Mullerpattan, Dagaonkar, Shah, & Udwadia, 2013). A mortalidade associada à lesão pulmonar induzida por nitrofurantoína de fase aguda é geralmente inferior (0,5%) a lesões pulmonares crónicas (8%) (Goemaere, Grijm, van Hal, & den Bakker, 2008). A toxicidade pulmonar crónica por nitrofurantoína caracteriza-se pela presença de fibrose intersticial que pode apresentar padrão reticular no parênquima pulmonar generalizado o que normalmente está associado ao processo de fibrose estabelecido e irreversível. Observou-se a resolução destas alterações após

6 semanas a 1 ano após a interrupção do medicamento. Cerca de 47% dos pacientes com reacções agudas são assintomáticos no prazo de 1 dia após a interrupção do medicamento; 88% respondem dentro de 2 dias e quase todos dentro de 3 dias. As reacções crónicas geralmente demoram algumas semanas para se manifestarem no entanto, 60% podem ter doença residual. O papel dos corticosteróides não está estabelecido no seu tratamento mas podem ser úteis em casos graves com hipoxemia (Goemaere et al., 2008)(Rosenow, 1994).

3.2. Fármacos citotóxicos

As complicações pulmonares induzidas por agentes quimioterapêuticos variam entre gravidade de início precoce/leve a início tardio/grave. A quimioterapia de início precoce induz lesão pulmonar é uma reacção inflamatória de hipersensibilidade, manifestando-se através de uma pneumonite aguda que pode ser resolvido com a descontinuação do agente agressor. O início tardio doença pulmonar induzida por quimioterapia ocorre na maioria dos doentes e apresenta-se 2 meses após o início da terapêutica com a manifestação mais comum de fibrose pulmonar (Daba et al., 2004).

3.2.1. Bleomicina

A bleomicina é um dos primeiros medicamentos reconhecidos como uma causa de doença pulmonar. É um antibiótico isolado através da *Streptomyces verticillus*, o polipéptido da bleomicina é utilizado em larga escala em regimes de quimioterapia para tratamentos citostáticos em vários tipos de tumores. A sua citotoxicidade ocorre através da indução de radicais livres, formando um complexo com o Fe (II), o qual é subsequentemente oxidado a Fe (III), resultando em redução de oxigénio para os radicais livres. Estes radicais livres causam quebra de ligações no DNA que conduzem à morte celular. O fármaco pode ser desactivado através da enzima hidrolase de bleomicina, que é encontrada predominantemente no fígado, baço, medula óssea e no intestino. Devido à falta desta enzima nos pulmões, a toxicidade induzida por bleomicina ocorre predominantemente neste órgão. O efeito secundário mais grave e dose-limitante da bleomicina é a indução de toxicidade pulmonar. A pneumonite de hipersensibilidade intersticial pode progredir para fibrose pulmonar e tem sido associada ao uso da bleomicina. Em geral, cerca de 4% dos doentes tratados com bleomicina

desenvolvem fibrose, o que pode ser devido a factores de risco, como a dose cumulativa de bleomicina, idade, concentração de oxigénio inspirado, radioterapia e multi-regimes de quimioterapia, particularmente aqueles que incluem a ciclofosfamida. A idade do individuo quando ocorre o tratamento com bleomicina é um factor de risco importante, se a idade for inferior a 7 anos de idade a propensão em desenvolver toxicidade pulmonar é superior.

O mecanismo e patogénese da pneumonia induzida por bleomicina (PIB) tem sido intensamente estudado em animais, mas os dados de estudos em humanos são escassos. Em animais, observado o primeiro evento ocorrido é a lesão endotelial da vasculatura pulmonar acompanhada por edema. Isto é seguido por um influxo de células inflamatórias tais como neutrófilos, macrófagos e linfócitos no parênquima pulmonar e em seguida por fibroblastos que conduzem ao aparecimento da fibrose pulmonar. O mecanismo de PIB inclui a produção de intermediários de oxigénio reactivos (radicais livres), a indução de apoptose e indução de citocinas, tais como IL -1 β libertados por macrófagos alveolares. Os radicais livres contribuem para as lesões endoteliais e são produzidos directamente pela bleomicina após oxidação do complexo de Fe (II) a Fe (III) e por leucócitos mononucleares activados. A bleomicina também oxida o ácido araquidónico, o que pode contribuir para a inflamação acentuada, podendo também afectar a deposição de colagénio pela estimulação do crescimento de fibroblastos. Após a lesão das células endoteliais e a subsequente infiltração de células inflamatórias no interstício, os fibroblastos são activados com deposição de colagénio. Devido ao facto da bleomicina induzir sua toxicidade parcialmente por indução de radicais livres, a administração de altas concentrações de oxigénio inspirado pode potenciar a sua toxicidade. Estudos demonstraram, animais tratados com bleomicina e 70% de oxigénio durante 72 horas, a mortalidade foi de 90% quando comparado com 15% nos animais que receberam somente bleomicina. A taxa de mortalidade dos pacientes com PIB foi avaliada em cerca de 3% de todos os doentes tratados com bleomicina. A PIB começa gradualmente durante o tratamento, mas foi relatada a ocorrência até 6 meses após a descontinuação da terapêutica. Os doentes apresentam inicialmente com uma tosse, dispneia de esforço não produtivo e às vezes febre, com pneumonia progressiva, dispneia em repouso, taquipneia e pode ocorrer cianose (Schwarz & King, 2011). O prognóstico da PIB melhorou como consequência da detecção precoce, mas a taxa de mortalidade é de aproximadamente 25%. Casos considerados de toxicidade leve respondem positivamente à descontinuação da terapêutica com bleomicina. O tratamento com corticosteróides parece ser útil em doentes

com toxicidade aguda provocada pela bleomicina, enquanto os doentes com fibrose crónica provocada pela bleomicina são menos propensos à resposta com corticosteróides.

3.2.2. Ciclofosfamida

A ciclofosfamida é um agente alquilante de primeira geração da classe das oxazafosforinas. Pertencendo ao grupo das mostardas nitrogenadas tem a propriedade de se tornar fortemente electrofílica e formar ligações covalentes estáveis, por alquilação de várias porções nucleofílicas. A ciclofosfamida actua através do seu principal metabolito, a mostarda fosforamida activa por diversos mecanismos. A ciclofosfamida é bem absorvida após administração oral, com uma biodisponibilidade superior a 75 %. O composto principal é amplamente distribuído com baixa ligação às proteínas plasmáticas (20%). A semi-vida de ciclofosfamida é de 6 a 9 horas, e é eliminada na urina sendo excretada principalmente através dos seus metabolitos. A ciclofosfamida é rapidamente metabolizada, dando origem a espécies alquilantes activas pelo sistema de oxidase do retículo endoplasmático liso dos hepatócitos e as concentrações máximas de metabolitos no plasma podem ser observadas 2-3 horas após uma dose intravenosa. Os mecanismos exactos pelos quais a lesão pulmonar induzida por ciclofosfamida causa o aumento observado na expressão TGF- β e a regulação positiva associada da síntese de colagénio e fibrose irreversível permanecem obscuras. A nível celular, o fármaco é capaz de desencadear a apoptose e induzir efeitos citotóxicos. A geração de radicais livres de oxigénio reactivos pode ser considerado um outro mecanismo de acção, assim como a lesão citotóxica directa do DNA e a indução da peroxidação lipídica. (Mark, Lehimgar Zadeh, & Ragsdale, 1978). A lesão pulmonar induzida por ciclofosfamida parece ser rara. No entanto, o risco pode ser aumentado pelo uso concomitante de radiação, oxigenoterapia ou combinação com outros fármacos com potencial toxicidade pulmonar. Estes factores também podem confundir tentativas de estimar a incidência de lesão pulmonar induzida por ciclofosfamida pura. A incidência da toxicidade pulmonar estimada é inferior a 1%, e pode ocorrer de 2 semanas a 13 anos após administração de ciclofosfamida uma vez que a sua metabolização é maioritariamente hepática e em menor grau no pulmão. A capacidade de metabolizar localmente a ciclofosfamida varia com o tecido pulmonar sendo que a susceptibilidade à fibrose pulmonar induzida por ciclofosfamida pode depender de diferenças genéticas no metabolismo pulmonar, justificando a ausência de uma relação dose-

resposta clara para o desenvolvimento de toxicidade pulmonar. Existem dois padrões clínicos distintos de toxicidade pulmonar associados à ciclofosfamida: uma pneumonite aguda que ocorre no início do tratamento, e um processo fibrótico crónico e progressivo que pode ocorrer após terapêuticas prolongadas. A pneumonite de início precoce apresenta pacientes com tosse e dispneia dentro de um período de seis meses após o início da terapia, a febre e a fadiga também podem estar presentes. As radiografias de tórax e tomografia computadorizada apresentam inflamação intersticial e/ou opacidades de vidro fosco pulmonar. A interrupção do fármaco é imprescindível para a restauração completa da função pulmonar. No caso de pneumopatia e fibrose tardia verifica-se a toxicidade pulmonar de início tardio se desenvolve em pacientes que receberam tratamento prolongado ao longo de vários meses a anos com doses relativamente baixas de ciclofosfamida. A doença pulmonar pode não ser diagnosticada até seis anos após a descontinuação da ciclofosfamida.

3.2.3. Metotrexato (MTX)

O MTX é um citotóxico da classe dos antimetabolitos, um inibidor da dihidrofolato redutase. O metotrexato é um análogo do ácido fólico que inibe a proliferação celular induzindo uma deficiência intracelular aguda de coenzimas através da ligação à enzima dihidrofolato redutase que inibe a redução intracelular de folato para tetrahydrofolato, bloqueando assim o processo necessário para a biossíntese de timidina e purina. A diminuição da síntese de precursores de nucleotídeos (bases púricas) que integram DNA e RNA afecta a reparação e replicação de ácidos nucleicos e consequentemente a proliferação de linfócitos. O metotrexato tem propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras além dos seus efeitos antiproliferativos. Como um análogo de ácido fólico que antagoniza a proliferação celular, sendo administrado em distúrbios inflamatórios e neoplásicos. Aproximadamente 1% a 7% dos pacientes que recebem tratamento com MTX desenvolverão efeitos adversos pulmonares. O reconhecimento imediato da pneumonite intersticial é essencial para impedir a progressão para fibrose pulmonar (Jakubovic, Donovan, Webster, & Shear, 2013). As acções postuladas que originam as lesões incluem o efeito tóxico directo do metotrexato nas reacções pulmonares e as reacções imuno-mediadas. (Daba et al., 2004) As condições pulmonares associadas ao uso de metotrexato, incluem a bronquiolite obliterante com pneumonia organizadora (BOOP), lesão pulmonar aguda com edema pulmonar não cardiogénico, fibrose

pulmonar, que pode ser rapidamente progressiva e a bronquite com hiper-reatividade respiratória. Os sintomas nos pacientes apresentam-se com febre, tosse, dispneia e crepitação inspiratória ocorrendo entre um a cinco meses após terapêutica. Os pacientes com baixas doses de metotrexato apresentam risco aumentado de infecções oportunistas, portanto, a exclusão de infecções oportunistas é importante no diagnóstico diferencial visto que se trata de um diagnóstico de exclusão. O prognóstico da toxicidade pulmonar induzida pelo metotrexato é favorável, associado apenas a 1% de mortalidade. A toxicidade pulmonar por via intravenosa e oral ocorre após doses únicas, bem como administração a longo prazo, e a pneumonite pode ocorrer até 4 semanas após descontinuação da terapêutica.

IV. TRATAMENTO DA FIBROSE PULMONAR

No caso da fibrose pulmonar induzida por fármacos a suspensão do fármaco causador da patologia é necessária, se não ocorrerem melhorias com a suspensão as *guidelines* de tratamento serão as indicadas para a fibrose pulmonar idiopática, uma vez que a fibrose já se encontra instalada. As orientações do comité de ATS/ERS/JRS/ALAT de 2015 foram baseadas em evidências publicadas anteriormente para determinar a qualidade e a força de opções de tratamento existentes (Jurgen Behr, 2013). A força de uma recomendação reflecte a medida em que o tratamento médico confere de forma segura efeitos benéficos que compensam os efeitos indesejáveis de um tratamento, nos doentes para os quais as recomendações se destinam (Jürgen Behr & Richeldi, 2013). Todas as terapêuticas disponíveis para a FP actualmente são limitadas pela falta de compreensão clara da fisiopatologia da doença, da presença de muitos projectos de estudo diferentes, de grupos de pacientes heterogêneos com certezas de diagnósticos discutíveis, durações de estudos variáveis, diferenças na administração da medicação, doses e duração do tratamento assim como a falta de controlos de placebo. Assim o tratamento da FP divide-se em tratamentos sem potencial reconhecido e com potencial sob investigação.

4.1. Tratamentos sem potencial reconhecido

4.1.1. Terapêutica anti-inflamatória

As primeiras hipóteses abrangiam o conceito de que a fibrose pulmonar representa o estágio final de uma cascata inflamatória iniciada após a lesão alveolar e que a fibrogénese após essa alveolite era mediada por vários mediadores inflamatórios. Evidências recentes sugerem que a inflamação não é necessária nem suficiente para a progressão da fibrose, não aumenta a sobrevida e o seu uso está associado ao agravamento de co-morbilidades pelos seus efeitos secundários. São responsáveis por suprimirem a imunidade humoral e celular diminuindo as moléculas pró-inflamatórias. (Rafii & , Maya M. Juarez , Timothy E. Albertson, 2013) As recomendações contra o seu uso na FP são um facto, porém, na ausência de terapêuticas alternativas, os corticosteróides podem ser considerados uma opção razoável em alguns doentes porque há consciência das complicações e co-morbilidades associadas à FP. A maioria dos doentes com exacerbações agudas de FP devem ser administrados com

corticosteróides, mas os corticosteróides podem não ser razoáveis em minoria. Nas exacerbações agudas são utilizadas altas doses de corticosteróides mas não existem ensaios controlados para avaliar a sua eficácia. Pelo exposto, pacientes com FP nunca devem ser tratados com corticosteróides em monoterapia. Além dos corticosteróides, outros fármacos citotóxicos e imunossupressores foram utilizados, incluindo a ciclofosfamida e a azatioprina. A azatioprina é um imunossupressor que bloqueia a proliferação das células B e T e diminui os monócitos e granulócitos circulantes que favorece a supressão da citotoxicidade de células-mediadas e atrasa a resposta de hipersensibilidade através da inibição dos linfócitos T sendo geralmente considerada como tendo um efeito menos potente e mais lento em relação à ciclofosfamida. Até ao momento, o seu uso em associação com corticosteróides não mostrou benefícios, nem está recomendado. A ciclofosfamida é um agente quimioterapêutico citotóxico que foi testado associado com corticosteróides e imunomoduladores, mas sem evidência de benefícios terapêuticos e com potenciais efeitos adversos significativos. A ciclofosfamida é um dos agentes imunossupressores mais estudados na fibrose pulmonar. *Tashkin et al* quantificaram o efeito do tratamento da ciclofosfamida na progressão da doença em pacientes com fibrose pulmonar extensa, mas o efeito não permaneceu após a cessação do tratamento. A terapêutica prolongada com ciclofosfamida por via oral está associada a uma toxicidade pulmonar substancial, por este motivo um benefício no tratamento a curto prazo não condiz necessariamente com melhores resultados a longo prazo. Recentemente, um estudo que incluía doentes tratados com azatioprina, *N*-acetilcisteína (NAC) e corticosteróide foi excluído após a constatação de que, naquele grupo, comparativamente ao placebo, estava associada maior mortalidade (11% vs. 1%), mais hospitalizações (29% vs. 8%), eventos adversos mais graves (31% vs. 9%) e nenhuma diferença nos parâmetros de função pulmonar. Este estudo, assinala o fim da combinação de corticosteróides e imunossupressores como tratamento da FPI.

4.1.2. Terapêutica antioxidante

Em indivíduos saudáveis o *stress* oxidativo é bloqueado por diversos antioxidantes como é o caso da molécula de glutathione. Na FP, quantidades exageradas de oxidantes são encontradas e os níveis de glutathione estão reduzidos. O *stress* oxidativo acentua a inflamação e a fibrose, tendo um papel importante na patogénese da doença e deste modo, a eficácia do

tratamento com antioxidantes foi avaliada. A NAC é um tripéptido com potente acção antioxidante e é responsável pelo aumento da síntese de glutatona que tem como característica a diminuição da resposta fibrótica em modelos animais de fibrose pulmonar. A verdadeira eficácia de NAC em monoterapia no tratamento da FP não será determinada até que os resultados sejam conhecidos (Todd *et al.*, 2012). Portanto, o uso de antioxidantes na fibrose pulmonar é aceite simplesmente porque a doença tem um prognóstico complicado e os antioxidantes não são tóxicos, resultando num tratamento com relação risco/benefício positivo. No entanto, são necessários mais estudos para comparar a monoterapia com a terapêutica combinada com antioxidantes (Gogali & Wells, 2010). Na ausência de outras opções terapêuticas clínicas, o uso de corticosteróides, imunomoduladores e antioxidantes em terapêutica tripla foram ainda considerados como opção de tratamento. A combinação de corticosteróides, azatioprina e NAC foi o tratamento de escolha e recomendado como uma opção terapêutica em directrizes, até os resultados do estudo PANTHER se tornaram conhecidos. Este estudo demonstrou maior mortalidade e maior número de admissões hospitalares em doentes que receberam a terapêutica tripla em comparação com o tratamento controlado com placebo. Assim sendo, esta terapêutica tripla não é recomendada. Por outro lado, As recomendações para a monoterapia com NAC são um “não fraco” e para a terapia tripla um “não forte”(Datta, Scotton, & Chambers, 2011).

4.2. Tratamentos recomendados

A terapêutica anti-fibrótica na FP deu origem a ensaios bem controlados na doença para testar a hipótese de que medicamentos antifibróticos seriam eficazes. Os resultados até o momento são positivos para a pirfenidona e para o nintedanib (Mazzei, Richeldi, & Collard, 2015; Myllärniemi & Kaarteenaho, 2015).

4.2.1. Pirfenidona

É o único fármaco aprovado para o uso clínico em doentes com FPI (Albera, Ferrero, Rindone, Zanotto, & Rizza, 2013). É um fármaco, administrado via oral, com propriedades antipiréticas, analgésicas, anti-inflamatórias, anti-fibróticas, antioxidantes e anti TGF- β 1, responsável pela inibição da proliferação de fibroblastos, acumulação de MEC, citocinas pró-

fibróticas como a IL-6, IL-8, IL-12 e TNF- α , o que foi demonstrado em vários estudos *in vitro* e *in vivo* (Adamali & Maher, 2012; Cottin, 2012; Hilberg, Simonsen, du Bois, & Bendstrup, 2012). Como a fibrose é um processo irreversível, o objectivo desta terapêutica é retardar a sua progressão. A eficácia clínica foi avaliada em três estudos randomizados controlados por placebo, em doentes com o FPI na Europa, nos Estados Unidos com os estudos CAPACITY e no Japão. Os resultados dos estudos CAPACITY mostraram que a pirfenidona, em doses de 2403 mg / 24 h, reduz a progressão da doença em 30%, e reduz o declínio na CVF em 30% e existe uma melhoria significativa na resistência ao exercício, determinada pelo 6_{MWT} . Até à data, a pirfenidona é um fármaco com eficácia confirmada no tratamento da FP. Em 2011, foi aprovado pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) para o tratamento de FP leve a moderada, em doentes com CVF > 50% e DLco > 35%. Existem mais estudos actualmente a decorrer, de modo a confirmar a eficácia do fármaco e otimizar sua as suas indicações (Fujimoto, Kobayashi, & Azuma, 2015). Em relação às suas propriedades, cerca de 50-58% da pirfenidona liga-se às proteínas plasmáticas e é metabolizada pelo citocromo P450 e por o CYP1A2. O principal metabolito é 5-*carboxi*-Pirfenidona e é inactivo. A sua farmacocinética é linear e a sua concentração máxima sanguínea é atingida ao fim de 1/2h, em relação à semivida média é de aproximadamente 2-4 horas, sendo a sua eliminação maioritariamente renal (95%). (CHMP, sem data)O tratamento foi, geralmente, bem tolerado mas foram descritos alguns efeitos adversos mais comuns como as alterações gastrointestinais, fotossensibilidade, *rash* cutâneo, alterações em parâmetros hepáticos e tonturas. Os parâmetros hepáticos devem ser vigiadas antes do início do tratamento e mensalmente nos primeiros 6 meses de tratamento e, posteriormente, trimestralmente. As alterações hepáticas tendem a reverter após a cessação do tratamento. As principais contra-indicações são a hipersensibilidade, a administração concomitante com fluvoxamina, gravidez e a hepatopatia ou nefropatia graves. As recomendações para a Pirfenidona são um “sim fraco” devido aos custos elevados, efeitos colaterais e inconsistente melhoria da função pulmonar (Potts & Yogaratnam, 2013; G Raghu, Johnson, Lockhart, & Mageto, 1999).

4.2.2. Nintedanib

Nintedanib é um inibidor de tirosina quinase que actua nos receptores de factores de crescimento, inibe especificamente receptores dos factores de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR), receptores dos factores de crescimento de fibroblastos (FGFR) e receptores endoteliais vasculares dos factores de crescimento (VEGFR). Alguns mecanismos da fibrogénese actuam através dos receptores da tirosina-quinase, sendo a inibição destes receptores o alvo de alguns tratamentos para a fibrose pulmonar e desta forma o nintedanib reduz a progressão da doença e o declínio pulmonar bloqueando as vias de sinalização envolvidas no processo fibrótico. (Robalo Cordeiro et al., 2016). O ensaio TOMORROW demonstrou que o nintedanib, com uma dose de 150 mg duas vezes por dia, foi eficaz na redução do declínio CFV, na prevenção de exacerbações agudas, preservando a qualidade de vida dos doentes. Por outro lado, outros ensaios denominados como INPULSIS-1 e INPULSIS-2, demonstraram que o nintedanib apresentou redução de 68% das exacerbações agudas associadas. Os efeitos adversos mais frequentes durante estes ensaios foram diarreia, náuseas e vómitos. Nintedanib é aprovado nos EUA e na UE para o tratamento dos pacientes com FPI, independentemente da gravidade da doença, a marca OFEV®. (Robalo Cordeiro et al., 2016) (Adamali & Maher, 2012). Apesar de mais de uma década de esforços para alterar o curso dramático desta doença e dos avanços significativos na compreensão da sua fisiopatologia, os mecanismos subjacentes à FP permanecem mal compreendidos. No entanto, os avanços que têm sido feitos proporcionam esperança para a descoberta e desenvolvimento de modalidades de tratamento eficazes no futuro. A natureza da lesão na fibrose pulmonar é tal que, mesmo que existisse uma terapêutica que revertesse o processo fibrótico, não iria restaurar a função e estrutura pulmonar. Assim, o objectivo do tratamento não é apenas melhorar a função pulmonar, mas direccionar a sua redução ou impedir a progressão da doença, melhorando a sobrevida dos doentes, os seus sintomas e identificar e tratar as comorbilidades. Há necessidade absoluta de mais estudos a longo prazo para determinar a segurança e eficácia das opções de tratamento para a FP.

4.3. Tratamentos paliativos

Os cuidados paliativos visam melhorar a qualidade de vida dos doentes e familiares perante a inevitabilidade desta doença progressiva. Assim, é importante identificar, avaliar e tratar os principais sintomas, como dor, dispneia ou tosse, considerar os efeitos adversos e custos da medicação, descontinuar fármacos que não são eficazes e reavaliar os doentes frequentemente. De forma semelhante a outras doenças pulmonares crónicas, existem evidências de que a reabilitação pulmonar pode melhorar, a curto prazo, a tolerância ao exercício, o estado de saúde e qualidade de vida. Além dos tratamentos farmacológicos, também existem opções de tratamentos para os doentes com fibrose pulmonar (Xaubet et al., 2013).

- **Reabilitação pulmonar** - Há um crescente número de estudos que atribuem um benefício modesto à reabilitação pulmonar nos doentes com FPI. Esta envolve uma intervenção multidisciplinar com o condicionamento aeróbico, flexibilidade, treino de força, palestras educativas, intervenções nutricionais, e apoio psicossocial. A reabilitação pulmonar é segura e eficaz, alivia os sintomas, reduz a duração das hospitalizações, aumenta a tolerância ao exercício, a qualidade de vida e diminui a ansiedade e depressão. Este tratamento é importante na doença pulmonar crónica, aumentando a qualidade de vida dos pacientes contudo, não há benefício na sobrevivência a longo prazo. Estes programas são multidisciplinares, sendo executados por enfermeiros, terapeutas respiratórios, fisioterapeutas, nutricionistas e outros profissionais (Egan, 2011). É útil nos doentes em estádios precoces e, em contraste, parece ter benefícios mais pronunciados em doentes com pior estado funcional e tem recomendação fraca, com baixa qualidade da evidência (Society, 2002).

- **Tratamento da tosse** - Na FP, a tosse pode se tornar um sintoma incapacitante. Devido à frequente presença de refluxo gastro-esofágico nestes doentes, o tratamento empírico é largamente utilizado; porém, a tosse decorre da própria doença na maioria das vezes. A tosse associa-se a estados de doença mais avançados e sinaliza a doença progressiva, e é expressa por

diminuição da CVF e SpO₂. Os antitússicos habituais são ineficazes, mas a talidomida, um derivado do ácido glutâmico, aliviou a tosse num pequeno estudo. É uma observação comum o fato de que os corticosteróides suprimem a tosse em pacientes com FP.

- **Tratamento da dispneia** - a dispneia tem um papel central na diminuição da qualidade de vida na FP e está associada com a depressão respiratória. A utilização de oxigénio para os pacientes hipoxémicos, nem sempre verifica melhorias.

- **Tratamento de fadiga, ansiedade e depressão** – os doentes com FP sentem fadiga e mais frequentemente ansiedade e depressão. Quando a dispneia é acompanhada de ansiedade, o tratamento dos factores psicológicos e o uso de ansiolíticos são importantes. Os sintomas são persistentes e correlacionam-se com a dispneia, qualidade do sono e CVF.

- **Oxigenoterapia complementar** - a fibrose inibe a transferência adequada de oxigénio para a corrente sanguínea. A hipoxemia é comum nos doentes com FP e pode ter um impacto sobre a saúde e qualidade de vida, associando-se a níveis de energia reduzidos e défices no funcionamento social e físico durante o dia. O médico pode determinar se um paciente necessita de oxigénio complementar através da avaliação do nível de saturação de oxigénio na corrente sanguínea para manter as funções normais do organismo. A recomendação pelo comité ATS/ERS para a oxigenoterapia a longo prazo nos doentes com FPI e hipoxemia clinicamente significativa é forte (Jurgen Behr, 2013). Recomenda-se a oxigenoterapia para todos os doentes que manifestem hipóxia nocturna, no repouso ou induzida pelo exercício. A oxigenoterapia é benéfica aumentando a sobrevida, função neurofisiológica, capacidade de exercício e diminui a sensação de dispneia.

- **Transplante de pulmão** – os pacientes com FP têm uma sobrevida de 2,5-5,0 anos. O transplante pulmonar confere uma maior sobrevida e representa a melhor opção de tratamento disponível actualmente. A

mortalidade em lista de espera após 1 ano é de aproximadamente 40%, evidenciando que muitos pacientes são encaminhados tardiamente, perdendo-se o momento adequado para a indicação do transplante. Nos últimos anos, factores prognósticos foram estabelecidos e centralizam-se na procura de biomarcadores prognósticos. Nos Estado Unidos, a FP representa a segunda entidade patológica, a seguir ao enfisema, mais prevalente nos transplantes pulmonares e é o único tratamento disponível para os estádios avançados da FP, permitindo melhoria funcional e aumento da sobrevida. As taxas de sobrevivência de cinco anos após o transplante de pulmão são estimadas em 50 a 56%. Embora os resultados do transplante na FPI sejam piores do que em muitas outras doenças pulmonares, é a única alternativa terapêutica eficaz, superando todas as terapêuticas farmacológicas. Assim, os doentes com FP progressiva devem ser propostos para transplante pulmonar, independentemente do tratamento farmacológico, se não tiverem contra-indicações. A recomendação do transplante em doentes seleccionados com FP é forte. As directrizes gerais recomendam que doentes sintomáticos, com menos de 65 anos, devem ser referenciados para transplante se apresentarem DLCO inferior a 35 a 39% do previsto, dessaturação durante o 6MWT de pelo menos 88% e diminuição da CVF de pelo menos 10%, ao longo de um período de 6 meses. No entanto, as directrizes para referência para transplante da *Internacional Society for Heart and Lung Transplantation* recomendam que se avalie precocemente os doentes com FP (histológica ou imagiológica), independentemente da CVF. Até ao momento não há nenhum estudo definitivo, prospectivo, randomizado, que confirme o benefício do transplante pulmonar. A sobrevivência cinco anos após o transplante pulmonar na FPI, é de 50%. Embora o transplante do pulmão seja, actualmente, o único tratamento disponível, os benefícios devem ser cuidadosamente equilibrados com as desvantagens, que são a limitada disponibilidade de doadores de órgãos, o risco sempre presente de infecção ou rejeição, e a necessidade ao longo da vida de terapia imunossupressora (Kozu R, Jenkins S & ; 2011)

CONCLUSÃO

A fibrose pulmonar é uma doença progressiva e com um prognóstico desfavorável, os mecanismos fibroproliferativos em resposta à lesão reflectem uma interacção extremamente complexa entre vários mecanismos celulares e de sinalização diferentes, sendo a fibrose pulmonar, uma consequência do desequilíbrio de diferentes processos - lesão epitelial e endotelial, inflamação e resposta imunitária à lesão e mecanismos de reparação descontrolados. A importância relativa destas vias depende da sua classificação, que pode ser de origem desconhecida ou conhecida. Existem mais de 380 fármacos reconhecidos implicados na doença pulmonar intersticial. Com um número crescente de fármacos terapêuticos disponíveis, a lista de medicamentos responsáveis pela doença pulmonar grave também aumenta. O prognóstico é variável e depende do medicamento específico e da gravidade clínica, fisiológica e patológica subjacente da doença pulmonar. O prognóstico está, portanto, ligado ao grau de FP. Por este motivo, é importante que os médicos estejam familiarizados com as doenças iatrogénicas para as quais os seus doentes estão em risco. Além dos desafios para a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos na FP, os avanços nas terapêuticas são limitados por vários factores. Porém, até ao momento a pirfenidona e o nintedanib são os únicos fármacos aprovados para os doentes com FP. Assim, as recomendações contra o uso dos seguintes agentes são fortes: corticosteróides e imunomoduladores combinados como a azatioprina e a ciclofosfamida. As recomendações contra o uso dos seguintes agentes são fracas, pelo que podem ser usados numa minoria de doentes, como a monoterapia com acetilcisteína ou a combinação desta com azatioprina e prednisolona. A FP está frequentemente associada a co-morbilidades e sintomas que afectam a sua qualidade de vida e devem ser detectadas e tratadas precocemente. Actualmente existe um crescente número de estudos que atribuem um benefício modesto à reabilitação pulmonar nos doentes com FP, sendo útil no alívio dos sintomas e melhoria da qualidade de vida. Até à presente data, o transplante pulmonar é o único tratamento disponível para os estádios avançados da FP, permitindo a melhoria funcional e aumento da sobrevida. Porém, a selecção dos doentes para transplante deve ser cuidadosamente equilibrada com as desvantagens, dada a limitada disponibilidade de doadores de órgãos, o risco sempre presente de infecção, rejeição e a necessidade ao longo da vida de terapêutica imunossupressora. Desta forma, os cuidados paliativos assumem especial relevância nestes doentes, pelo que o tratamento da

tosse e dispneia são indispensáveis na sua qualidade de vida e, como tal, os corticosteróides podem ser benéficos na tosse crónica.

Os farmacêuticos também precisam ser informados sobre a FP para uma melhor abordagem nas questões aos pacientes sobre seu estado de saúde actual, possível progressão da doença, tratamentos farmacológicos actuais e futuros, importância da conformidade com medicamentos e seus efeitos adversos, assim como o uso de medicamentos não sujeitos a receita médica para tratamento das co-morbilidades. Muitas vezes, os doentes precisarão de assistência para obter equipamentos médicos de oxigenoterapia de longa duração. Se o doente for fumador, o farmacêutico pode auxiliar nos programas de cessação tabágica e na sua educação. Uma vez que o FP é irreversível e apenas alguns medicamentos estão disponíveis para tratamento, os farmacêuticos podem incentivar à participação em ensaios clínicos. Os doentes também têm tendência a perder peso porque comer torna-se desconfortável, sendo essencial aconselhar uma dieta saudável e nutricionalmente rica com calorias adequadas. A vacinação para a pneumonia e gripe dos doentes e seus familiares também se tornam importantes uma vez que as infecções respiratórias podem agravar os sintomas da FP. Os farmacêuticos precisam estar disponíveis em situações de emergência e devem recomendar os doentes a procurar apoio médico imediatamente quando as complicações respiratórias se desenvolvem. As melhorias dos resultados nas doenças crónicas após tratamento exigem maior atenção e a sua monitorização para evitar a ocorrência de novos eventos adversos induzidos por medicamentos. Os efeitos pulmonares secundários associados a medicamentos, ocorrem mais frequentemente em doentes com factores de risco subjacentes previsíveis e os farmacêuticos devem ter um papel activo na identificação de doentes com maior risco de toxicidade pulmonar induzida por medicamentos, assim como na informação sobre o uso a longo prazo de medicamentos com perfis de toxicidade pulmonar estabelecidos.

BIBLIOGRAFIA

- Adam, J., Pichler, W. J., & Yerly, D. (2011). Delayed drug hypersensitivity: Models of T-cell stimulation. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *71*(5), 701–707.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03764.x>
- Adamali, H. I., & Maher, T. M. (2012). Current and novel drug therapies for idiopathic pulmonary fibrosis. *Drug Design Develop Ther*, *6*, 261–272.
- Albera, C., Ferrero, C., Rindone, E., Zanotto, S., & Rizza, E. (2013). Where do we stand with IPF treatment? *Respiratory Research*, *14*(SUPPL. 1), S7. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-14-S1-S7>
- Ask, K., Martin, G. E. M., Kolb, M., & Gauldie, J. (2006). Targeting genes for treatment in idiopathic pulmonary fibrosis: challenges and opportunities, promises and pitfalls. *Proceedings of the American Thoracic Society*, *3*(4), 389–393.
<https://doi.org/10.1513/pats.200602-021TK>
- Baldi, B. G., Pereira, C. A. de C., Rubin, A. S., Santana, A. N. da C., Costa, A. N., Carvalho, C. R. R., ... Pimenta, S. P. (2012). Destaques das diretrizes de doenças pulmonares intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, *38*(3), 282–291. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132012000300002>
- Behr, J. (2013). Evidence-based treatment strategies in idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Review*, *22*(128), 163–168.
<https://doi.org/10.1183/09059180.00001013>
- Behr, J., & Richeldi, L. (2013). Recommendations on treatment for IPF. *Respiratory Research*, *14*(SUPPL. 1), 2–5. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-14-S1-S6>
- Broekelmann, T. J., Limper, a H., Colby, T. V., & McDonald, J. a. (1991). Transforming growth factor beta 1 is present at sites of extracellular matrix gene expression in human pulmonary fibrosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *88*(15), 6642–6646. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.15.6642>
- Camus, P. H., Foucher, P., Bonniaud, P. H., & Ask, K. (2001). Drug-induced infiltrative lung disease. *The European respiratory journal. Supplement*, *32*, 93s–100s.
- Castell, J. V., Donato, M. T., & Gómez-Lechón, M. J. (2005). Metabolism and bioactivation of toxicants in the lung. The in vitro cellular approach. *Experimental and Toxicologic Pathology*, *57*(SUPPL. 1), 189–204. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2005.05.008>
- Chan, E. D., & King, T. E. (2009). Amiodarone pulmonary toxicity Author. *UpToDate*, *16*(2),

- 1–15. [https://doi.org/10.1016/S0272-5231\(03\)00144-8](https://doi.org/10.1016/S0272-5231(03)00144-8)
- Chapman, H. A. (2004). Disorders of lung matrix remodelling. *Journal of Clinical Investigation*, 113(2), 148–157. <https://doi.org/10.1172/JCI200420729>
- Coker, R. K., & Laurent, G. J. (1998). Pulmonary fibrosis: Cytokines in the balance. *European Respiratory Journal*, 11(6), 1218–1221. <https://doi.org/10.1183/09031936.98.11061218>
- Corbel, M., Boichot, E., & Lagente, V. (2000). Role of gelatinases MMP-2 and MMP-9 in tissue remodeling following acute lung injury. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas médicas e biológicas / Sociedade Brasileira de Biofísica ... [et al.]*, 33(7), 749–754. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2000000700004>
- Cottin, V. (2012). Changing the idiopathic pulmonary fibrosis treatment approach and improving patient outcomes. *European Respiratory Review*, 21(124), 161–167. <https://doi.org/10.1183/09059180.00001112>
- D.Hewitson, I. A. D. T. (2007). Fibroblast Differentiation in Wound Healing and Fibrosis. *International Review of Cytology*, 257, 143–179.
- Daba, M. H., El-Tahir, K. E., Al-Arifi, M. N., & Gubara, O. A. (2004). Drug-induced pulmonary fibrosis. *Saudi Medical Journal*, 25(6), 700–706. <https://doi.org/10.1289/ehp.845525>
- Darren J. Fernandes, John V. Bonacci, A. G. S. (2006). Extracellular Matrix, Integrins, and Mesenchymal Cell Function in the Airways. *Current Drug Targets*, 7(5).
- Datta, A., Scotton, C. J., & Chambers, R. C. (2011). Novel therapeutic approaches for pulmonary fibrosis. *British Journal of Pharmacology*, 163(1), 141–172. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01247.x>
- Delaunois, L. M. (2004). Mechanisms in pulmonary toxicology. *Clinics in Chest Medicine*, 25(1), 1–14. [https://doi.org/10.1016/S0272-5231\(03\)00122-9](https://doi.org/10.1016/S0272-5231(03)00122-9)
- du Bois, R. M. (2012). An earlier and more confident diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Review*, 21(124), 141–146. <https://doi.org/10.1183/09059180.00000812>
- Egan, J. J. (2011). Follow-up and nonpharmacological management of the idiopathic pulmonary fibrosis patient. *European Respiratory Review*, 20(120), 114–117. <https://doi.org/10.1183/09059180.00001811>

- Fernandez, I. E., & Eickelberg, O. (2012). The Impact of TGF- β on Lung Fibrosis. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 9(3), 111–116.
<https://doi.org/10.1513/pats.201203-023AW>
- Ferreira, A.L.A.; Matsubara, L. S. (1997). Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. *Medicina*, 43(1), 61–68.
<https://doi.org/10.1590/S0104-42301997000100014>
- Foucher, P., Biour, M., Blayac, J. P., Godard, P., Sgro, C., Kuhn, M., ... Camus, P. (1997). Drugs that may injure the respiratory system. *European Respiratory Journal*, 10(2), 265–279. <https://doi.org/10.1183/09031936.97.10020265>
- Fujimoto, H., Kobayashi, T., & Azuma, A. (2015). Idiopathic Pulmonary Fibrosis : Treatment and Prognosis, 9, 179–185. <https://doi.org/10.4137/CCRPM.S23321.TYPE>
- Geiser, T. (2003). Idiopathic pulmonary fibrosis--a disorder of alveolar wound repair? *Swiss medical weekly*, 133(29–30), 405–411. <https://doi.org/2003/29/smw-09986>
- Gharaee-Kermani, M., Gyetko, M. R., Hu, B., & Phan, S. H. (2007). New Insights into the Pathogenesis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Potential Role for Stem Cells in the Lung Parenchyma and Implications for Therapy. *Pharmaceutical Research*, 24(5), 819–841. <https://doi.org/10.1007/s11095-006-9216-x>
- Goemaere, N. N. T., Grijm, K., van Hal, P. T. W., & den Bakker, M. A. (2008). Nitrofurantoin-induced pulmonary fibrosis: A case report. *Journal of Medical Case Reports*, 2, 1–5. <https://doi.org/10.1186/1752-1947-2-169>
- Gogali, A., & Wells, A. U. (2010). New pharmacological strategies for the treatment of pulmonary fibrosis. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 4(6), 353–366. <https://doi.org/10.1177/1753465810379454>
- Gruchalla, R. S. (2003). 10. Drug allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 111(2 SUPPL. 2), 548–559. <https://doi.org/10.1067/mai.2003.93>
- Hilberg, O., Simonsen, U., du Bois, R., & Bendstrup, E. (2012). Pirfenidone: Significant treatment effects in idiopathic pulmonary fibrosis. *Clinical Respiratory Journal*, 6(3), 131–143. <https://doi.org/10.1111/j.1752-699X.2012.00302.x>
- Iwano, M., Plieth, D., Danoff, T. M., Xue, C., Okada, H., & Neilson, E. G. (2002). Evidence that fibroblasts derive from epithelium during tissue fibrosis. *Journal of Clinical Investigation*, 110(3), 341–350. <https://doi.org/10.1172/JCI200215518>
- Jakubovic, B. D., Donovan, A., Webster, P. M., & Shear, N. H. (2013). Methotrexate-induced pulmonary toxicity. *Canadian Respiratory Journal*, 20(3), 153–155.

<https://doi.org/10.1155/2013/527912>

- Kaviratne, M., Hesse, M., Leusink, M., Cheever, A. W., Davies, S. J., McKerrow, J. H., ... Wynn, T. A. (2004). IL-13 Activates a Mechanism of Tissue Fibrosis That Is Completely TGF- Independent. *The Journal of Immunology*, 173(6), 4020–4029.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.6.4020>
- Kim, J. Y., Choeng, H. C., Ahn, C., & Cho, S.-H. (2009). Early and Late Changes of MMP-2 and MMP-9 in Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis. *Yonsei Medical Journal*, 50(1), 68. <https://doi.org/10.3349/ymj.2009.50.1.68>
- Kolahian, S., Fernandez, I. E., Eickelberg, O., & Hartl, D. (2016). Immune mechanisms in pulmonary fibrosis. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 55(3), 309–322. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2016-0121TR>
- Kozu R, Jenkins S, S. H., & ; (2011). Effect of disability level on response to pulmonary APSR, rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirol.*, 1196–202.
- Laurent, G. J., McAnulty, R. J., Hill, M., & Chambers, R. (2008). Escape from the Matrix: Multiple Mechanisms for Fibroblast Activation in Pulmonary Fibrosis. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 5(3), 311–315. <https://doi.org/10.1513/pats.200710-159DR>
- Lehne, G., & Lote, K. (1990). Pulmonary toxicity of cytotoxic and immunosuppressive agents: A review. *Acta Oncologica*, 29(2), 113–124.
<https://doi.org/10.3109/02841869009126530>
- Lopes, A. J., Noronha, A. J., & Mafort, T. T. (2010). Mecanismos de defesa do aparelho respiratório. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto UERJ*, 9, 10–17. Obtido de http://revista.hupe.uerj.br/detalhe_artigo.asp?id=157
- Mark, G. J., Lehimgar Zadeh, A., & Ragsdale, B. D. (1978). Cyclophosphamide pneumonitis. *Thorax*, 33(1), 89–93. <https://doi.org/10.1136/thx.33.1.89>
- Matsuno, O. (2012). Drug-induced interstitial lung disease: Mechanisms and best diagnostic approaches. *Respiratory Research*, 13, 1–9. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-13-39>
- Mazzei, M. E., Richeldi, L., & Collard, H. R. (2015). Nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 9(3), 121–129. <https://doi.org/10.1177/1753465815579365>
- Mullerpattan, J. B., Dagaonkar, R. S., Shah, H. D., & Udwardia, Z. F. (2013). Fatal nitrofurantoin lung. *Journal of Association of Physicians of India*, 61(OCT), 758–760.

- Myllärniemi, M., & Kaarteenaho, R. (2015). Pharmacological treatment of idiopathic pulmonary fibrosis – preclinical and clinical studies of pirfenidone, nintedanib, and N-acetylcysteine. *European Clinical Respiratory Journal*, 2(1), 26385.
<https://doi.org/10.3402/ecrj.v2.26385>
- Pardo, A. (2006). Matrix Metalloproteases in Aberrant Fibrotic Tissue Remodeling. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 3(4), 383–388.
<https://doi.org/10.1513/pats.200601-012TK>
- Patel, A. M., Ryu, J. H., & Reed, C. E. (2001). Hypersensitivity pneumonitis: Current concepts and future questions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 108(5), 661–670. <https://doi.org/10.1067/mai.2001.119570>
- Pichler, W. J., & Hausmann, O. (2017). Classification of Drug Hypersensitivity into Allergic, p-i, and Pseudo-Allergic Forms. *International Archives of Allergy and Immunology*, 171(3–4), 166–179. <https://doi.org/10.1159/000453265>
- Pichler, W. J., Naisbitt, D. J., & Park, B. K. (2011). Immune pathomechanism of drug hypersensitivity reactions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 127(3 SUPPL.), S74–S81. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.11.048>
- Potts, J., & Yogaratnam, D. (2013). Pirfenidone: A Novel Agent for the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Annals of Pharmacotherapy*, 47(3), 361–367.
<https://doi.org/10.1345/aph.1R337>
- Rafii, R., & , Maya M. Juarez , Timothy E. Albertson, A. L. C. (2013). A review of current and novel therapies for idiopathic pulmonary fibrosis. *Journal of Thoracic Disease*, 5(1), 48–73. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2012.12.07>
- Raghu, G., Collard, H. R., Egan, J. J., Martinez, F. J., Behr, J., Brown, K. K., ... Schünemann, H. J. (2011). An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 183(6), 788–824.
<https://doi.org/10.1164/rccm.2009-040GL>
- Raghu, G., Johnson, W. C., Lockhart, D., & Mageto, Y. (1999). Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: results of a prospective, open-label Phase II study. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 159(4 Pt 1), 1061–1069. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.159.4.9805017>
- Rawlins, M. (1981). Type, Pharmacokinetic Predictable, Pharmacology Augmented, Dose-dependent Morbidity High, Mortality. *British Medical Journal*, 282(March), 974–976.

- Regateiro, F. (2016). Mecanismos imunopatológicos das reações de hipersensibilidade a fármacos, 63–78.
- Robalo Cordeiro, C., Campos, P., Carvalho, L., Campinha, S., Clemente, S., Figueiredo, L., ... Morais, A. (2016). 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 Patológica. *Revista Portuguesa de Pneumologia*, 22(2), 112–122. <https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2016.01.003>
- Rosenow, E. C. (1994). Drug-induced pulmonary disease. Em *Disease-a-Month* (Vol. 40, pp. 258–310). [https://doi.org/10.1016/0011-5029\(94\)90025-6](https://doi.org/10.1016/0011-5029(94)90025-6)
- Ryerson, C. J., & Collard, H. R. (2013). Update on the diagnosis and classification of Ild. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 19(5), 453–459. <https://doi.org/10.1097/mcp.0b013e328363f48d>
- Schnyder, B., & Pichler, W. J. (2009). Mechanisms of drug-induced allergy. *Mayo Clinic Proceedings*, 84(3), 268–272. <https://doi.org/10.4065/84.3.268>
- Schwaiblmair, M., Behr, W., Haeckel, T., Märkl, B., Foerg, W., & Berghaus, T. (2012). Drug Induced Interstitial Lung Disease. *The Open Respiratory Medicine Journal*, 6(12), 63–74. <https://doi.org/10.2174/1874306401206010063>
- Schwarz, M. I., & King, T. E. (2011). *Interstitial lung disease*. People's Medical Pub. House. Obtido de https://books.google.pt/books/about/Interstitial_Lung_Disease.html?id=MHfnRWo-WtoC&redir_esc=y
- Semenzato, G., Adami, F., Maschio, N., & Agostini, C. (2000). Immune mechanisms in interstitial lung diseases. *Allergy*, 55(12), 1103–1120. Obtido de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11117267>
- Singh, A., Singh, P., & Sidhu, U. S. (2013). Reversible interstitial lung disease with prolonged use of nitrofurantoin: Do the benefits outweigh the risks? *Lung India : official organ of Indian Chest Society*, 30(3), 212–214. <https://doi.org/10.4103/0970-2113.116271>
- Society, A. T. S. R. (2002). American Thoracic Society American Thoracic Society / European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 166(6), 518–626. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00492002>

- Souza, A. B. de, Santos, F. B. dos, Negri, E. M., Zin, W. A., & Rocco, P. R. M. (2003). Lung tissue remodeling in the acute respiratory distress syndrome. *Journal de Pneumologia*, 29(4), 235–245.
- Suga, M. (2007). Drug-induced lung disease. *Japanese Journal of Clinical Radiology*, 52(10), 1207–1214. <https://doi.org/10.1097/PCR.0b013e31805d0ae5>
- Sweidan, A. J., Singh, N. K., Dang, N., Lam, V., & Datta, J. (2016). Amiodarone-induced pulmonary toxicity – A frequently missed complication. *Clinical Medicine Insights: Case Reports*, 9, 91–94. <https://doi.org/10.4137/CCRep.S39809>
- Sziksz, E., Pap, D., Lippai, R., Béres, N. J., Fekete, A., Szabó, A. J., & Vannay, Á. (2015). Fibrosis Related Inflammatory Mediators: Role of the IL-10 Cytokine Family. *Mediators of Inflammation*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/764641>
- Todd, N. W., Luzina, I. G., Atamas, S. P., Takishima, T., Shimura, S., Orr, C., ... Laurent, G. (2012). Molecular and cellular mechanisms of pulmonary fibrosis. *Fibrogenesis & Tissue Repair*, 5(1), 11. <https://doi.org/10.1186/1755-1536-5-11>
- Toews, G. B. (1999). Cellular Alterations in Fibroproliferative Lung Disease. *Chest*, 116, 112S–116S. https://doi.org/10.1378/chest.116.suppl_1.112S
- Toews, G. B. (2001). Cytokines and the lung. *European Respiratory Journal*, 18(1), 3–17. <https://doi.org/10.1183/09031936.01.00266001>
- Tsoutsou, P. G., Gourgoulisanis, K. I., Petinaki, E., Germenis, A., Tsoutsou, A. G., Mpaka, M., ... Molyvdas, P. A. (2006). Cytokine levels in the sera of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Medicine*, 100(5), 938–945. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2005.06.016>
- Utrecht, J., & Naisbitt, D. J. (2013). Idiosyncratic Adverse Drug Reactions: Current Concepts. *Pharmacological Reviews*, 65(2), 779–808. <https://doi.org/10.1124/pr.113.007450>
- Wilson, M. S., & Wynn, T. A. (2009). Pulmonary fibrosis: Pathogenesis, etiology and regulation. *Mucosal Immunology*, 2(2), 103–121. <https://doi.org/10.1038/mi.2008.85>
- Wynn, T. a, Yugandhar, V. G., & Clark, M. a. (2013). Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol*, 46(2), 26–32. <https://doi.org/10.1002/path.2277>
- Xaubet, A., Ancochea, J., Bollo, E., Fernández-fabrellas, E., Franquet, T., Molina-molina, M., ... Serrano-mollar, A. (2013). Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Archivos de Bronconeumología*, 49(8), 343–353.

Yun, J., Cai, F., Lee, F. J., & Pichler, W. J. (2016). T-cell-mediated drug hypersensitivity: Immune mechanisms and their clinical relevance. *Asia Pacific Allergy*, 6(2), 77–89.
<https://doi.org/10.5415/apallergy.2016.6.2.77>