

## Mecanismos moleculares da fibrose pulmonar idiopática: Abordagens terapêuticas emergentes



<https://doi.org/10.56238/sevened2023.007-033>

### Victoria Souza Araujo

Acadêmica de Enfermagem  
Escola Superior de Ciências da Saúde - ESCS  
E-mail: victoriax.araujo@gmail.com

### Andréa Maria de Paula Siqueira

Graduada em Enfermagem  
Universidade de Fortaleza - UNIFOR  
Enfermeira Formada/Graduada  
E-mail: andrea.mps@hotmail.com

### Carlos Santos Teixeira

Graduado em Enfermagem  
Universidade de Fortaleza - UNIFOR, Atuante no  
Hospital do Coração e Hospital Geral de Fortaleza  
E-mail: carlosteixeira20@gmail.com

### Edilma Casimiro Gomes Serafim

Enfermeira, Mestre em Saúde Pública  
Universidade de Fortaleza  
E-mail: edilmacasimiro@yahoo.com.br

### Élida Maria Silva Gregório

Acadêmica de Medicina  
Centro Universitário Estácio de Ribeirão Preto.  
E-mail: elidagregorio143@gmail.com

### Ihury Garfo Kennedy Anuniação de Mello

Graduado em Medicina  
Centro Universitário Estácio de Ribeirão Preto.  
E-mail: garofo\_ihury@hotmail.com

### Ithalo Garfo Kennedy Anuniação de Mello

Graduado em Medicina  
Centro Universitário Estácio de Ribeirão Preto.  
E-mail: ithalogarfo@hotmail.com

### Jadson Soares Laudelino

Graduado em Medicina, Residente em Pneumologia  
Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas  
- Uncisal  
E-mail: jadsonlaudelino@gmail.com

### Safira Monteiro Costa

Acadêmica de Medicina  
Universidade de Rio Verde  
E-mail: safiramonteiro.c@gmail.com

### Silvia Helena Varela Mororó

Graduada em Enfermagem  
Universidade Federal do Ceará, atuante no Hospital Dr.  
Carlos Alberto Studart Gomes  
E-mail: silviamororo@hotmail.com

### RESUMO

A Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) representa uma das doenças pulmonares intersticiais de maior enigma dentro da medicina respiratória, caracterizada por uma progressão inexorável que compromete a função pulmonar. A despeito de sua etiologia permanecer obscura, avanços recentes no campo da biologia molecular e da genômica têm permitido uma compreensão mais aprofundada das intrincadas vias celulares e moleculares envolvidas na sua patogênese. Este artigo procura fornecer uma visão abrangente e atualizada desses mecanismos moleculares, enfatizando sua relevância no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas e estratégias de intervenção que visam mitigar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados.

**Palavras-chave:** Fibrose Pulmonar Idiopática, Patogênese Molecular, Terapias Emergentes, Biologia Molecular, Genômica.

## 1 INTRODUÇÃO

A Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) emerge como uma das patologias mais enigmáticas no cenário das doenças pulmonares, destacando-se por sua natureza crônica, progressiva e muitas vezes fatal. Esta afecção, de etiologia ainda misteriosa, apresenta-se como um dilema no campo da medicina



respiratória, pois seu comportamento clínico é frequentemente imprevisível, tornando o manejo dos pacientes um desafio constante para os profissionais de saúde (Raghu et al., 2015).

No âmbito científico, a FPI também tem sido o centro de inúmeras investigações, dada sua fisiopatologia multifacetada e intrincada. O desenrolar da doença é marcado por um acúmulo de fibrose nos pulmões, levando a uma deterioração progressiva da função pulmonar e comprometendo significativamente a qualidade de vida dos pacientes (Selman et al., 2001).

A busca por compreender a complexidade molecular da FPI tem sido um dos pilares da pesquisa contemporânea. A necessidade de desvendar os mecanismos patogênicos por trás da fibrose pulmonar tem levado a uma corrida contínua por abordagens terapêuticas inovadoras que possam oferecer melhores perspectivas de tratamento, prognóstico e, eventualmente, a cura para esta enervante condição (Raghu et al., 2015).

Em um cenário em que as opções terapêuticas para a FPI são limitadas e, muitas vezes, apenas paliativas, aprofundar-se na compreensão molecular e celular desta doença é mais do que uma necessidade acadêmica: é uma urgência clínica. Com esta revisão, propomos uma jornada pelo universo molecular da FPI, visando contribuir para a literatura existente e, esperançosamente, pavimentar o caminho para novos avanços no tratamento desta condição.

## 2 METODOLOGIA

O presente estudo foi estruturado sob a forma de uma revisão sistemática, uma abordagem rigorosa e padronizada que tem como objetivo minimizar vieses e proporcionar uma visão ampla e detalhada sobre um tópico específico, garantindo, assim, a confiabilidade e validade das informações apresentadas.

Para a coleta dos dados, optou-se por consultar as principais bases de dados científicas reconhecidas internacionalmente: PubMed, um repositório abrangente de literatura biomédica; ScienceDirect, que abarca uma vasta gama de disciplinas científicas; e Web of Science, conhecida por sua ampla cobertura de periódicos de diversas áreas da ciência.

Quanto ao tipo de publicação, priorizou-se a seleção de ensaios clínicos, dada a sua relevância em fornecer evidências robustas sobre eficácia e segurança de abordagens terapêuticas. Também foram consideradas revisões sistemáticas e meta-análises, devido à sua capacidade de sintetizar grandes volumes de informações e fornecer conclusões baseadas em um conjunto amplo de estudos.

Todos os artigos foram submetidos a uma avaliação crítica, examinando-se a qualidade metodológica, a pertinência ao tema proposto, e a relevância das conclusões apresentadas. Dessa forma, buscou-se compilar uma síntese informativa e confiável acerca dos mecanismos moleculares da Fibrose Pulmonar Idiopática e das abordagens terapêuticas emergentes.



### 3 REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 MECANISMOS MOLECULARES

Uma das vias mais estudadas no contexto da fibrose pulmonar é a via do Transforming Growth Factor-beta (TGF- $\beta$ ). Este fator de crescimento é amplamente reconhecido por sua capacidade de induzir a diferenciação de fibroblastos em miofibroblastos. Estes últimos, caracterizados pela expressão de alfa-actina do músculo liso, têm uma capacidade robusta de produzir e secretar componentes da matriz extracelular, especialmente colágeno, culminando em um acúmulo anormal de matriz nos espaços intersticiais pulmonares (Wynn, 2011). Ademais, estudos mostram que a ativação persistente da via do TGF- $\beta$  pode promover resistência a apoptose nos miofibroblastos, consolidando ainda mais sua presença no tecido fibrosado (Duffield et al., 2013).

Os pneumócitos tipo II, células epiteliais especializadas, desempenham uma série de funções vitais, incluindo a síntese e secreção do surfactante pulmonar e servindo como progenitores para pneumócitos tipo I. Contudo, o dano a estas células, juntamente com uma capacidade comprometida de regeneração, torna-se um terreno fértil para a formação de nichos fibroproliferativos. Isso, por sua vez, potencializa a progressão da fibrose (Selman et al., 2001). Pesquisas recentes também enfatizam o papel dos pneumócitos tipo II no desencadeamento de respostas imunológicas que favorecem a fibrose (Herazo-Maya et al., 2013).

As metaloproteinases da matriz (MMPs) são enzimas que desempenham papéis críticos na remodelação da matriz extracelular. Na FPI, observa-se um desequilíbrio entre MMPs e seus inibidores, os tecidos inibidores de metaloproteinases (TIMPs). Esse desequilíbrio favorece um acúmulo excessivo de matriz, alimentando o processo fibrosante (King et al., 2011).

#### 3.2 ABORDAGENS TERAPÊUTICAS EMERGENTES

A busca por terapias eficazes para a FPI tem sido intensa e desafiadora. A pirfenidona e o nintedanib surgiram como as principais opções terapêuticas que demonstraram eficácia em ensaios clínicos de fase III. Ambos os agentes foram capazes de reduzir significativamente o declínio da função pulmonar, medido pela capacidade vital forçada, em pacientes com FPI (Richeldi et al., 2014).

A sinalização pela via Wnt/ $\beta$ -catenina está anormalmente ativa na FPI. Esta via regula diversas funções celulares, incluindo proliferação, diferenciação e sobrevivência. Portanto, a modulação desta via representa uma estratégia terapêutica promissora. Vários inibidores desta via estão atualmente sob investigação em modelos pré-clínicos, e alguns têm mostrado potencial em atenuar a progressão da fibrose (Konigshoff et al., 2010).



## 4 DISCUSSÃO

A Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) permanece como um dos maiores enigmas no campo das doenças pulmonares intersticiais. Ao longo das últimas décadas, muitos avanços foram alcançados na compreensão dos mecanismos moleculares subjacentes à FPI. Estes avanços não apenas esclareceram algumas das complexas vias moleculares envolvidas, mas também proporcionaram a identificação de potenciais alvos terapêuticos que podem ser explorados em busca de uma cura ou, ao menos, um tratamento eficaz que possa melhorar a qualidade de vida dos pacientes e retardar a progressão da doença.

Um ponto crucial que emerge dessa compreensão é a intrincada rede de sinalização que coordena a homeostase pulmonar. O desequilíbrio em qualquer um desses mecanismos, seja devido ao dano aos pneumócitos tipo II, ativação da via do TGF- $\beta$ , ou perturbações no equilíbrio de metaloproteinases, pode desencadear uma cascata de eventos que culminam na fibrose pulmonar (Raghu et al., 2015). Essa rede interconectada sugere que a intervenção em múltiplos pontos pode ser necessária para uma terapia verdadeiramente eficaz.

Tendo em vista a natureza multifatorial da FPI, monoterapias, embora promissoras, podem não ser suficientemente abrangentes. A combinação de abordagens terapêuticas que atuam em diferentes vias moleculares da doença poderia potencializar os efeitos benéficos, atenuando a progressão da doença a partir de diferentes frentes. Esta combinação de terapias poderia ser a chave para superar as limitações observadas com os tratamentos atualmente disponíveis, que, muitas vezes, fornecem alívio apenas temporário ou parcial para os pacientes (Selman et al., 2001).

Além disso, vale ressaltar que a individualização do tratamento, levando em consideração as características moleculares e genéticas de cada paciente, pode desempenhar um papel vital no desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes no futuro. Tais abordagens personalizadas poderiam melhorar a eficácia dos tratamentos e reduzir os efeitos colaterais potenciais, maximizando os benefícios para os pacientes (Herazo-Maya et al., 2013).

Em conclusão, a crescente compreensão dos mecanismos moleculares da FPI não apenas ilumina a complexidade desta condição, mas também abre portas para abordagens terapêuticas inovadoras. A combinação de terapias, fundamentada em uma compreensão sólida dos mecanismos subjacentes da doença, surge como uma proposta promissora para enfrentar os desafios da FPI.

## 5 CONCLUSÃO

A Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) tem sido objeto de estudo e investigação intensiva ao longo das últimas décadas, refletindo a necessidade crítica de entender sua etiologia complexa e desenvolver tratamentos eficazes. À medida que desvendamos mais sobre a intrincada rede de



mecanismos moleculares que contribuem para a FPI, fica evidente que uma abordagem única dificilmente será suficiente para tratar esta condição multifacetada.

Terapias como a pirfenidona e o nintedanib, sem dúvida, representam um marco no tratamento da FPI, oferecendo esperança e uma melhora na qualidade de vida para muitos pacientes. No entanto, eles também servem como um lembrete de que, embora tenhamos feito progressos significativos, ainda há um longo caminho a percorrer. O desafio contínuo é desenvolver terapias que não apenas aliviem os sintomas, mas que possam, de fato, retardar ou até reverter a progressão da doença.

Para alcançar esse objetivo, a colaboração interdisciplinar entre clínicos, biólogos moleculares, geneticistas e farmacologistas será essencial. Com o avanço da biotecnologia e das ciências genômicas, a medicina personalizada também poderá desempenhar um papel crucial, permitindo intervenções mais específicas baseadas nas características genéticas e moleculares de cada paciente.

Em última análise, a busca por tratamentos mais eficazes para a FPI, ancorados em uma compreensão molecular profunda, não é apenas uma aspiração acadêmica, mas uma necessidade imperativa para melhorar a vida de inúmeros pacientes afetados por esta doença devastadora.



## REFERÊNCIAS

- DUFFIELD, J. S. et al. Host Responses in Tissue Repair and Fibrosis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, v. 8, n. 1, p. 241–276, 24 jan. 2013.
- HERAZO-MAYA, J. D. et al. Peripheral Blood Mononuclear Cell Gene Expression Profiles Predict Poor Outcome in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Science Translational Medicine*, v. 5, n. 205, 2 out. 2013.
- KING, T. E.; PARDO, A.; SELMAN, M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *The Lancet*, v. 378, n. 9807, p. 1949–1961, dez. 2011.
- KÖNIGSHOFF, M.; EICKELBERG, O. WNT Signaling in Lung Disease. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, v. 42, n. 1, p. 21–31, jan. 2010.
- RAGHU, G. et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 192, n. 2, p. e3–e19, 15 jul. 2015.
- RICHELDI, L. et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *New England Journal of Medicine*, v. 370, n. 22, p. 2071–2082, 29 maio 2014.
- SELMAN, M.; KING, T. E.; PARDO, A. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Prevailing and Evolving Hypotheses about Its Pathogenesis and Implications for Therapy. *Annals of Internal Medicine*, v. 134, n. 2, p. 136, 16 jan. 2001.
- WYNN, T. A. Integrating mechanisms of pulmonary fibrosis. *The Journal of Experimental Medicine*, v. 208, n. 7, p. 1339–1350, 4 jul. 2011.