

## Sistema renina angiotensina e fibrose pulmonar idiopática: Qual a ligação?



<https://doi.org/10.56238/interdiinovationscrese-094>

### Fabiola Adélia Perin

Doutora em Patologia pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), cirurgiã torácica do Serviço de Cirurgia Torácica, e de Transplante da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Rio Grande do Sul (RS), Brasil.

### Andresa Thomé Silveira

Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde; Laboratório de Fisiologia Translacional; UFCSPA, RS, Brasil.

### Laura Tibola Marques da Silva

Acadêmica de medicina da UFCSPA; Laboratório de Fisiologia Translacional, UFCSPA, RS, Brasil.

### Katya Rigatto

Doutora em Fisiologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Laboratório de Fisiologia Translacional, UFCSPA, RS, Brasil.

### RESUMO

As doenças pulmonares intersticiais compreendem um grupo heterogêneo de doenças não neoplásicas com vários graus de inflamação e/ou fibrose. Algumas com causas conhecidas, outras com etiologias variadas nem sempre identificadas, as chamadas pneumonias intersticiais idiopáticas. Entre elas, a fibrose pulmonar idiopática (FPI), considerada uma doença fibrótica prototípica<sup>1,2</sup>. A

FPI é uma doença pulmonar progressiva não neoplásica, que apresenta diferentes graus de inflamação e fibrose, cuja manifestação clínica é a dispneia progressiva. A etiologia e o mecanismo fisiopatológico da doença são bastante complexos e não totalmente esclarecidos, dificultando alternativas terapêuticas eficazes. Evidências na literatura demonstram o envolvimento da Angiotensina II (Ang II), o mais estudado peptídeo vasoativo do sistema renina angiotensina envolvido na patogênese da fibrose. Nesse contexto, é possível acreditar que o desequilíbrio do Sistema Renina-Angiotensina (SRA), a favor do eixo fibrosante (Ang II/AT1) esteja associado ao desenvolvimento da fibrose pulmonar (FP) e ao comprometimento funcional dos pacientes. Por outro lado, o eixo contra regulatório e protetor do SRA, os peptídeos Angiotensina 1-7 e Alamandina, podem ser uma alternativa de tratamento da FP. Diante disso, novas interpretações sobre a participação desse sistema na fisiopatologia da FPI poderá contribuir para elucidar os mecanismos envolvidos nesta doença ainda sem cura, de alto custo para o sistema de saúde e principalmente para o desenvolvimento de terapias que melhorem a qualidade de vida desses pacientes.

**Palavras-chave:** Fibrose pulmonar idiopática, Sistema Renina-angiotensina, Terapêutica, Transplante de pulmão.

## 1 INTRODUÇÃO

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é a mais comum das doenças pulmonares intersticiais<sup>3</sup>. Ocorre de forma lenta e irreversível, com alta taxa de mortalidade. Possivelmente, a falta de uniformidade no momento do atendimento ainda dificulta o seu diagnóstico<sup>4</sup>. Atualmente, a hipótese mais aceita para a patogênese da doença é a fibroproliferação e o acúmulo excessivo de matriz extracelular. Tal evento no tecido pulmonar ocorre durante o reparo de lesões epiteliais alveolares com liberação de mediadores pró-inflamatórios<sup>5</sup>.



Dessa forma a FPI pode estar associada ao envelhecimento e a uma condição fibrosante progressiva dos pulmões, também relacionada ao tabagismo<sup>6</sup>. O sexo masculino representa a população mais afetada, geralmente na sexta ou sétima décadas de vida<sup>7</sup>. A perda da elasticidade pulmonar e o espessamento das membranas alveolares leva à limitação da capacidade respiratória. O esforço da musculatura ventilatória acessória para compensar a perda da função de troca gasosa pulmonar ocorre às custas de alto gasto energético, que somado à dificuldade de alimentação causada pela própria dispneia, leva os pacientes à perda ponderal e de massa muscular, bem como da qualidade de vida<sup>8</sup>.

Entre as possíveis causas da FPI algumas evidências emergem para tentar explicar a fisiopatologia da doença. Nesse contexto, o sistema renina-angiotensina (SRA) pode ter um papel chave na modulação do processo fibrótico. Os peptídeos desse sistema apresentam receptores em diversos órgãos-alvo, como coração, vasos sanguíneos e principalmente nos pulmões, podendo estar ligados à membrana, ou solúveis no plasma<sup>9</sup>.

Devido à natureza insidiosa da doença e à falta de sinais clínicos específicos, o diagnóstico da FPI muitas vezes é tardio. Isso atrasa o início do tratamento e compromete a eficácia das intervenções terapêuticas. A identificação de biomarcadores para indicar a presença da doença em estágios mais iniciais seria de grande valia para o sucesso do tratamento, possibilitando um diagnóstico mais preciso e o início precoce da terapia.

## 2 OBJETIVO

Revisar a literatura sobre o papel do sistema renina angiotensina na patogênese, progressão e nos potenciais estratégias terapêuticas para a FPI.

## 3 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura a partir de artigos publicados nas bases de dados: PubMed, LILACS, SciELO e MEDLINE. A pesquisa ocorreu nos meses de agosto e setembro de 2023.

## 4 REVISÃO DA LITERATURA

### 4.1 CONCEITO E EPIDEMIOLOGIA

A FPI é uma doença crônica não infecciosa, progressiva e restrita aos pulmões, sem uma causa definida, em que o tecido pulmonar sadio acaba sendo substituído por tecido cicatricial. Essa substituição de tecido prejudica a função pulmonar e conseqüentemente as trocas gasosas<sup>10</sup>.

A doença intersticial pulmonar possui o pior prognóstico e apresenta mortalidade precoce<sup>11,12</sup>. Além disso, afeta principalmente homens acima de 60 anos e, após o diagnóstico, a sobrevida média é de apenas 3 anos<sup>11</sup>.



Apesar de se tratar de uma doença rara, a mortalidade dos pacientes acometidos vem aumentando mundialmente no século XXI, alcançando entre quatro e dez óbitos/100.000 habitantes em diversos países da Europa, América do Norte, Ásia e Oceania<sup>13</sup>. Nos últimos anos, esse aumento notificado da prevalência e da incidência<sup>14</sup>, associados ao alto índice de mortalidade, têm chamado a atenção para a necessidade de novas alternativas terapêuticas que viabilizem uma melhoria efetiva da qualidade de vida e da longevidade dos pacientes.

No Brasil, poucos dados epidemiológicos estão disponíveis sobre a FPI. Uma das possíveis razões deve-se à dificuldade de diagnóstico, que muitas vezes ocorre por exclusão, e o reduzido número de centros especializados nessa doença. Nesse sentido, a análise temporal da mortalidade no Brasil mostra, entre 1979 e 2014, que os coeficientes de mortalidade estão menores do que em outros países, podendo indicar subnotificação<sup>15</sup>. Ainda assim, o país acompanha a tendência mundial no que se refere ao sexo e a idade das pessoas acometidas pela doença<sup>15</sup>.

#### 4.2 FISIOPATOLOGIA

Na fisiopatologia da fibrose, estão presentes micro lesões que provocam reações inflamatórias, seguidas de uma resposta desordenada na cicatrização. Este processo é caracterizado por diferentes graus de ativação de fibroblastos, acúmulo de colágeno que causam espessamento do interstício e rigidez pulmonar<sup>16</sup>. Como consequência, ocorre espessamento das paredes alveolares e distorção da arquitetura pulmonar<sup>17</sup>. Histologicamente, apresenta aspecto irregular, com áreas preservadas, áreas de fibrose e formações semelhantes a favos de mel que se alternam no parênquima. Normalmente a região subpleural, parasseptal e as bases pulmonares são as mais atingidas<sup>18</sup>.

Além de uma reparação não funcional, devido ao aumento progressivo da deposição de colágeno observa-se a presença de telômeros curtos, associados a desregulação proteica, mitocondrial e ao estresse oxidativo<sup>19</sup>. Em conjunto, esse processo provoca envelhecimento acelerado. Estes, entre outros fatores, ocorrem desde o início e durante a evolução da fibrose mediados também por interleucinas pró-inflamatórias e pelo fator de transformação do crescimento beta (TGF- $\beta$ ), produzidos pela célula de diferentes formas<sup>20</sup>.

Novos estudos têm mostrado que o TGF- $\beta$ 1, expresso pelos macrófagos, está diretamente envolvido na progressão da FPI e, portanto, parece ser um importante alvo para a formulação de uma nova terapêutica<sup>21</sup>. À medida que o mecanismo de reparo avança, a liberação de citocinas e fatores de crescimento intensifica a deposição de tecido intersticial, demonstrando a importância das moléculas presentes no tecido para o desenvolvimento da FPI.

Os eventos iniciais da FPI, caracterizados pela ativação dos fibroblastos, ainda não são totalmente compreendidos, mas a hipótese mais aceita atualmente é a exposição de indivíduos geneticamente suscetíveis a fatores de risco como o tabagismo<sup>11</sup>. Essas alterações que acometem os



pacientes com FPI comprometem a capacidade funcional dos pulmões e repercutem na piora da qualidade de vida<sup>17</sup>.

Nesse cenário inflamatório, o SRA vem crescendo em importância. Além das ações bastante conhecidas sobre o equilíbrio hidroeletrólítico e sobre a pressão arterial, esse sistema tem sido relacionado a processos fibróticos em diversos sistemas.

Classicamente, a ativação do SRA inicia pela ação da enzima renina, produzida pelas células justa glomerulares localizadas na arteríola aferente renal. Uma vez na corrente sanguínea, a renina converte o angiotensinogênio em angiotensina I (Ang I), um decapeptídeo pouco vasoconstritor<sup>22</sup>. Pela ação enzima conversora de angiotensina (ECA), a Ang I é convertida no octapeptídeo angiotensina II (Ang II), que possui efeitos fisiológicos diversos. Entre eles, a Ang II ativa a enzima NADPH oxidase nos vasos e tecidos e provoca estresse oxidativo<sup>23</sup>.

Os efeitos da Ang II são mediados por dois receptores de membrana acoplados à proteína G, denominados receptores AT1 e AT2<sup>23</sup>. O receptor AT1 está envolvido nos efeitos clássicos da Ang II e quando ativado de forma exagerada, podem induzir efeitos deletérios aos tecidos como inflamação, estresse oxidativo e fibrose. A ativação desse receptor induz fibrose, vasoconstrição, retenção de líquido e apoptose<sup>24,25</sup>. As ações da Ang II sobre o receptor AT2, por sua vez, são comumente opostas àquelas sobre o receptor AT1 e a afinidade da Ang II por este receptor é bem menor<sup>26</sup>.

Nos pulmões a Ang II estimula os fibroblastos a sintetizarem matriz extracelular. O colágeno tipo I é a principal proteína da matriz no interstício pulmonar. Quando em excesso, esse colágeno sintetizado por fibroblastos ativados, participa do processo fibrótico. Entre outras ações, provoca espessamento das paredes alveolares e redução da complacência pulmonar. Essas alterações afetam a capacidade respiratória dos pacientes e dificultam a obtenção de oxigênio para a perfusão tecidual<sup>11</sup>.

Nos últimos anos, estudos sobre o SRA vem demonstrando a existência de vários peptídeos que tornam o sistema muito mais complexo. Entre os peptídeos e receptores descobertos podemos citar a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) que cliva a Ang I para formar angiotensina 1-7 (Ang-1-7). A Ang 1-7 liga-se ao receptor Mas e desencadeia efeitos vasodilatadores, antiproliferativos, antifibrótico e anti-inflamatórios<sup>27</sup>. Por estas razões, a Ang 1-7 apresenta capacidade de proteger os pulmões e age como um peptídeo antagonista aos efeitos do eixo representado pela Ang II.

Da mesma forma, em 2013 foi descoberto outros dois componentes do eixo não clássico, a Alamandina (ALA) e o receptor MrgD<sup>28</sup>. A ALA, é um heptapeptídeo análogo à Ang 1-7, diferindo estruturalmente pela substituição do aminoácido aspartato pela alanina na posição 1. Ela pode ainda ser formada pela ação da ECA2 sobre a Ang A, ou pela descarboxilação da Ang 1-7<sup>29</sup>.

A ALA atua por meio do receptor de membrana acoplado à proteína G, denominado MrgD<sup>30</sup>. Este novo eixo, ECA2-ALA-MrgD, parece ser potente na contra regulação dos efeitos do eixo de ECA-Ang II-AT1. A ALA possui efeito antioxidante, anti-inflamatório e antifibrótico, com ações parecidas



à Ang-1-7<sup>31</sup>. Diante disso, tanto o eixo ECA2-Ang-(1-7)-Mas, quanto o ECA2-ALA-MrgD são promessas na promoção de efeitos que se opõem aos efeitos deletérios da participação exagerada da Ang II.

De fato, a FPI pode ser considerada uma doença multifatorial na qual estímulos ambientais ativam fatores endógenos e resultam em um processo de reparo celular desordenado. Uma vez iniciado o processo fibrótico, não há como revertê-lo, e a doença pode apresentar um curso gradual ou rápido. Infelizmente, o declínio na função do órgão é inevitável e, muitas vezes, leva ao óbito<sup>17</sup>.

### 4.3 SINAIS, SINTOMAS E COMPLICAÇÕES

A etiologia da FPI está associada a um processo anormal de reparação após uma lesão nos pulmões. O acúmulo de tecido cicatricial colagenoso causa espessamento do interstício e rigidez pulmonar<sup>11,16</sup> e afeta a capacidade respiratória dos pacientes. Assim, dificulta a obtenção de oxigênio para a perfusão tecidual, representando um grande desafio terapêutico para os pneumologistas.

Os primeiros sinais clínicos das doenças intersticiais pulmonares são inespecíficos. O paciente apresenta tosse, dispneia, fadiga e perda de peso, prejudicando o diagnóstico precoce. Desses, a dispnéia é o mais comum e, inicialmente, manifesta-se associado a esforço físico. Porém, com a progressão da doença, essa dispnéia pode ocorrer até mesmo em repouso. Na ausculta pulmonar podem ser encontrados crepitações telexpiratórias durante a expiração que predominam no terço médio inferior do tórax<sup>8</sup>.

Com o avanço da doença, os pacientes também podem apresentar taquipneia, taquicardia, hipoxemia e aumento das falanges distais dos dedos e unhas das mãos, também denominado como hipocratismo digital<sup>16,32</sup>. Geralmente, quando os sintomas são perceptíveis, os danos pulmonares já estão em um estado avançado, necessitando acompanhamento médico imediato.

Entre as possíveis complicações, a presença da hipertensão pulmonar secundária ocorre nos casos mais avançados da fibrose pulmonar, o que coloca cerca de 60% dos pacientes em avaliação para transplante<sup>8</sup>. Além disso, embolia pulmonar, infecções, lesão pulmonar aguda e neoplasias são as possíveis complicações, que, quando presentes, condicionam uma mortalidade próxima a 100%<sup>33</sup> em curto espaço de tempo.

### 4.4 TRATAMENTO

Com a crescente evolução na compreensão das vias envolvidas no desenvolvimento da FPI, esta é a única doença pulmonar intersticial com terapia já estabelecida<sup>16</sup>. A combinação de N-acetilcisteína, Azatioprina e prednisona foi uma das primeiras tentativas de tratamento para FPI. Entretanto, não houve muito sucesso, piorando o prognóstico e aumentando o risco de mortalidade devido às internações recorrentes<sup>34</sup>.



Outros imunossupressores também foram testados, como a Ciclofosfamida e o Micofenolato que, por sua vez, também não apresentaram benefícios clínicos em pacientes com FPI. Quanto ao uso da Talidomida, um medicamento com propriedades anti-inflamatórias que pode causar malformação congênita, há necessidade de controle sanitário rigoroso. Foi testada em modelo experimental, mas não chegou a ser administrado a pacientes com FPI<sup>35</sup> pelos riscos que representa.

Atualmente, a terapia recomendada para o tratamento de FPI envolve a tentativa de diminuir o processo fibrótico. O Nintedanibe ou a Pirfenidona<sup>36</sup>, terapias de suporte, não interrompem a progressão, nem revertem a fibrose existente. Embora os dois medicamentos sejam eficazes para retardar a progressão da doença<sup>37</sup> e reduzir o declínio da função pulmonar, elas não modificam a taxa de mortalidade e possuem efeitos colaterais debilitantes, como vômito e diarreia<sup>17,38</sup>.

Por outro lado, apesar de serem medicamentos recomendados internacionalmente<sup>14</sup> para o tratamento da FPI, o Sistema Único de Saúde (SUS) não fornece estes medicamentos. Eles não fazem parte dos medicamentos aprovados pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS<sup>39</sup>.

Devido ao caráter crônico da FPI, iniciar a terapia precocemente pode representar a eficácia terapêutica. Isso evitaria modificações significativas na arquitetura pulmonar. Além disso, neste contexto de gravidade, após a COVID-19 e a necessidade de entender o vírus da SARS-CoV-2, ficou um pouco mais clara a participação do SRA na doença pulmonar.

Nesse sentido, dados da literatura demonstram que o receptor da enzima conversora de angiotensina tipo 2 (ECA-2) representa uma das formas de entrada do vírus na célula pulmonar<sup>40</sup>. Esse achado deixa claro o forte impacto da participação do SRA na fisiopatologia pulmonar.

De fato, resultados demonstram também que pacientes com FPI apresentam um desequilíbrio plasmático entre os eixos dos componentes do SRA. Quando comparados a indivíduos saudáveis, os pacientes com FPI apresentaram concentração plasmática de Ang I, Ang II, Ang-(1-7) semelhantes. No entanto, a concentração plasmática de ALA estava quase quatro vezes mais baixa nesses pacientes<sup>41</sup>. Esses resultados indicam que, possivelmente, na FPI há um desequilíbrio entre a participação do eixo clássico (ECA-AngII-AT1) e do eixo contemporâneo (ECA2-Ang 1-7/ALA-Mas/MrgD) do SRA. Muito possivelmente, a ALA tem efeito protetivo contra a fibrose pulmonar.

Além disso, a literatura também aponta para a maior expressão dos receptores AT1 e menor do receptor Mas no tecido pulmonar de pacientes com FPI<sup>42</sup>. Em conjunto, esses achados indicam que o eixo protetor, representado pela ALA e Ang-(1-7), está provavelmente menos ativo nesses pacientes.

Considerando estes achados nos pacientes com FPI, a ALA pode ser uma alternativa de tratamento, mesmo que coadjuvante, ao que vem sendo preconizado e está atualmente disponível. Mais estudos são necessários, tanto de caráter preventivo quanto curativo, que avaliem o papel de reguladores endógenos na fisiopatologia da FPI. A administração de um anti-inflamatório como a ALA



poderá, no futuro, ser considerada uma estratégia terapêutica para diminuir, quiçá cessar, a evolução dessa doença limitante.

Com o avançar da doença, a única opção que pode aumentar a sobrevida desses pacientes é o transplante pulmonar<sup>43</sup>, é urgente encontrar alternativas de tratamento que melhorem o prognóstico. Historicamente, o primeiro transplante de pulmão realizado na América Latina foi em maio de 1989, na cidade de Porto Alegre, hoje um centro de referência para transplantes<sup>44</sup>.

Entretanto, no Brasil, essa opção ainda é muito limitada. São poucos os centros de referência para este tipo de transplante e poucos são os doadores<sup>45</sup>. Existe uma dificuldade em encontrar a compatibilidade necessária para a realização de um transplante. Assim, no Brasil, 146 pacientes adultos aguardam na lista de espera de transplante de pulmão<sup>46</sup>. Independentemente do tratamento proposto, a associação com o programa de reabilitação pulmonar em pacientes sintomáticos é essencial para a capacidade física e para a qualidade de vida destes pacientes<sup>43</sup>.

## **5 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS:**

Nos últimos anos, com os avanços tecnológicos em saúde, inúmeras estratégias vêm sendo estudadas e utilizadas visando o retardo na progressão da doença e na melhora da qualidade de vida destes pacientes. Nesse contexto, o SRA pode representar um importante alvo terapêutico, tendo como protagonista o peptídeo endógeno alamandina, que se opõe aos efeitos da Ang II. Diminuir o processo inflamatório pode ser uma estratégia promissora para impedir o avanço da fibrose.



## REFERÊNCIAS

- Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic pulmonary fibrosis. In: The New England Journal of Medicine [Internet]. European Respiratory Society; 2018. p. 1811–23. Available from: <http://erspublications.com/lookup/doi/10.1183/2312508X.10009414>
- Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2018 Sep 1;198(5):e44–68. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201807-1255ST>
- Pereira CAC, Cordero S, Resende AC. Progressive fibrotic interstitial lung disease. J Bras Pneumol [Internet]. 2023 Jul 24;49(5):e20230098. Available from: <https://jornaldepneumologia.com.br/details/3858/en-US/progressive-fibrotic-interstitial-lung-disease>
- Moss BJ, Ryter SW, Rosas IO. Pathogenic Mechanisms Underlying Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Annu Rev Pathol Mech Dis [Internet]. 2022 Jan 24;17(1):515–46. Available from: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-pathol-042320-030240>
- Meltzer EB, Noble PW. Idiopathic pulmonary fibrosis. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 2008 Dec 26;3(1):8. Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-3-8>
- Funke M, Geiser T. Idiopathic pulmonary fibrosis: the turning point is now! Swiss Med Wkly [Internet]. 2015 May 29;145(May):1–13. Available from: <http://doi.emh.ch/smw.2015.14139>
- Baddini-Martinez J, Pereira CA. Quantos pacientes com fibrose pulmonar idiopática existem no Brasil? J Bras Pneumol. 2015;41(6):560–1.
- Baddini-Martinez J, Baldi BG, Costa CH da, Jezler S, Lima MS, Rufino R. Update on diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. J Bras Pneumol [Internet]. 2015 Oct;41(5):454–66. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1806-37132015000500454&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132015000500454&lng=en&tlng=en)
- Albashir AAD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS) Inhibitors and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). South Med J. 2021;114(1):51–6.
- SBPT. Fibrose Pulmonar Idiopática [Internet]. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. 2023. Available from: <https://sbpt.org.br/portal/publico-geral/doencas/fibrose-pulmonar-idiopatica/>
- Mikolasch TA, Garthwaite HS, Porter JC. Update in diagnosis and management of interstitial lung disease. Clin Med (Northfield Il) [Internet]. 2017 Apr 1;17(2):146–53. Available from: <https://www.rcpjournals.org/lookup/doi/10.7861/clinmedicine.17-2-146>
- Oliveira DS, Araújo Filho J de A, Paiva AFL, Ikari ES, Chate RC, Nomura CH. Idiopathic interstitial pneumonias: review of the latest American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. Radiol Bras [Internet]. 2018 Oct 18;51(5):321–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/0100-3984.2016.0134>
- Hutchinson JP, McKeever TM, Fogarty AW, Navaratnam V, Hubbard RB. Increasing Global Mortality from Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the Twenty-First Century. Ann Am Thorac Soc [Internet]. 2014 Oct;11(8):1176–85. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1513/AnnalsATS.201404-145OC>



Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Antoniou KM, Bissell BD, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(9):E18–47.

Algranti E, Saito CA, Silva DRM e, Carneiro APS, Bussacos MA. Mortality from idiopathic pulmonary fibrosis: a temporal trend analysis in Brazil, 1979-2014. *J Bras Pneumol* [Internet]. 2017 Dec;43(6):445–50. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1806-37132017000600445&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132017000600445&lng=en&tlng=en)

Cottin V, Wollin L, Fischer A, Quaresma M, Stowasser S, Harari S. Fibrosing interstitial lung diseases: Knowns and unknowns. *Eur Respir Rev* [Internet]. 2019;28(151):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0100-2018>

Martinez FJ, Collard HR, Pardo A, Raghu G, Richeldi L, Selman M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2017 Dec 21;3(1):17074. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrdp201774>

Pereira JM. Fibrose Pulmonar Idiopática. *Acta Radiológica Port* [Internet]. 2016;28(108):1. Available from: [https://www.sprmn.pt/revista/arp108/pdf/ARP\\_108\\_artigo\\_opiniao.pdf](https://www.sprmn.pt/revista/arp108/pdf/ARP_108_artigo_opiniao.pdf)

Selman M, Pardo A. When things go wrong: exploring possible mechanisms driving the progressive fibrosis phenotype in interstitial lung diseases. *Eur Respir J* [Internet]. 2021 Sep;58(3):2004507. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.04507-2020>

Phan THG, Paliogiannis P, Nasrallah GK, Giordo R, Eid AH, Fois AG, et al. Emerging cellular and molecular determinants of idiopathic pulmonary fibrosis. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2021;78(5):2031–57. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03693-7>

Fernandez IE, Eickelberg O. The Impact of TGF- $\beta$  on Lung Fibrosis. *Proc Am Thorac Soc* [Internet]. 2012 Jul 15;9(3):111–6. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1513/pats.201203-023AW>

Bitker L, Burrell LM. Classic and Nonclassic Renin-Angiotensin Systems in the Critically Ill. *Crit Care Clin* [Internet]. 2019 Apr;35(2):213–27. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S074907041830770X>

Ferreira AJ, Shenoy V, Yamazato Y, Sriramula S, Francis J, Yuan L, et al. Evidence for angiotensin-converting enzyme 2 as a therapeutic target for the prevention of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(11):1048–54.

Kawai T, Forrester SJ, O'Brien S, Baggett A, Rizzo V, Eguchi S. AT1 receptor signaling pathways in the cardiovascular system. *Pharmacol Res* [Internet]. 2017 Nov;125(12):4–13. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043661817304607>

Ferreira AJ, Santos RAS, Raizada MK. Angiotensin-(1-7)/Angiotensin-Converting Enzyme 2/Mas Receptor Axis and Related Mechanisms. *Int J Hypertens* [Internet]. 2012;2012:1–2. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/ijhy/2012/690785/>

Hussain M, Awan FR. Hypertension regulating angiotensin peptides in the pathobiology of cardiovascular disease. *Clin Exp Hypertens* [Internet]. 2018 May 19;40(4):344–52. Available from: <https://doi.org/10.1080/10641963.2017.1377218>



Grobe JL, Mecca AP, Lingis M, Shenoy V, Bolton TA, Machado JM, et al. Prevention of angiotensin II-induced cardiac remodeling by angiotensin-(1-7). *Am J Physiol Circ Physiol* [Internet]. 2007 Feb;292(2):H736–42. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpheart.00937.2006>

Lautner RQ, Villela DC, Fraga-Silva RA, Silva N, Verano-Braga T, Costa-Fraga F, et al. Discovery and Characterization of Alamandine. *Circ Res* [Internet]. 2013 Apr 12;112(8):1104–11. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.113.301077>

Qaradakhi T, Apostolopoulos V, Zulli A. Angiotensin (1-7) and Alamandine: Similarities and differences. *Pharmacol Res* [Internet]. 2016 Sep;111:820–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2016.07.025>

Villela DC, Passos-Silva DG, Santos RAS. Alamandine: A new member of the angiotensin family. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014;23(2):130–4.

de Carvalho Santuchi M, Dutra MF, Vago JP, Lima KM, Galvão I, de Souza-Neto FP, et al. Angiotensin-(1-7) and Alamandine Promote Anti-inflammatory Response in Macrophages In Vitro and In Vivo. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2019 Feb 21;2019:1–14. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2019/2401081/>

RUBIN AS, MOREIRA JDS, PORTO NDS, IRION KL, MOREIRA RF, SCHEIDT B. Fibrose pulmonar idiopática: características clínicas e sobrevida em 132 pacientes com comprovação histológica. *J Pneumol* [Internet]. 2000 Apr;26(2):61–8. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-35862000000200004&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-35862000000200004&lng=pt&tlng=pt)

Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, Brown KK, Kaner RJ, King TE, et al. Acute Exacerbations of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2007 Oct 1;176(7):636–43. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.200703-463PP>

Raghu G, Anstrom KJ, King TE, Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, Azathioprine, and N-Acetylcysteine for Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2012;366(21):1968–77. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/nejmoa1113354>

Glass DS, Grossfeld D, Renna HA, Agarwala P, Spiegler P, DeLeon J, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Current and future treatment. *Clin Respir J* [Internet]. 2022 Feb 10;16(2):84–96. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/crj.13466>

Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, Garcia CAC, Azuma A, Behr J, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2015 Jul 15;192(2):e3–19. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201506-1063ST>

Perelas A, Silver RM, Arrossi A V., Highland KB. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020 Mar;8(3):304–20. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30480-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30480-1)

CONITEC CN de I de T no S. Pirfenidona para o tratamento de fibrose pulmonar idiopática (FPI). Conitec. 2018;420.

CONITEC CN de I de T no S. Esilato de Nintedanibe para o Tratamento de Fibrose Pulmonar Idiopática. Conitec [Internet]. 2018;102. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt->



br/midias/consultas/relatorios/2018/sociedade/20210107\_resoc102\_nintedanibe\_fibrose\_pulmonar\_idiopatica.pdf

Ingraham NE, Barakat AG, Reilkoff R, Bezdicek T, Schacker T, Chipman JG, et al. Understanding the renin–angiotensin–aldosterone–SARS-CoV axis: a comprehensive review. *Eur Respir J* [Internet]. 2020 Jul;56(1):2000912. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00912-2020>

Sipriani TS, dos Santos RAS, Rigatto K, Taís Salvi S, Robson Augusto Souza dos S, Katya R. The Renin-Angiotensin System: Alamandine is reduced in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Cardiol Cardiovasc Med* [Internet]. 2019 Nov 20;4(3):210–5. Available from: <https://www.heighpubs.org/jccm/jccm-aid1070.php>

Raup D, Fernandes RS, Antunes KH, Perin FA, Rigatto K. Impact of angiotensin II type 1 and G-protein-coupled Mas receptor expression on the pulmonary performance of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Peptides* [Internet]. 2020 Nov;133:170384. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0196978120301339>

Amaral AF, Colares P de FB, Kairalla RA. Idiopathic pulmonary fibrosis: current diagnosis and treatment. *J Bras Pneumol* [Internet]. 2023 Jun 20;49(4):e20230085. Available from: <https://jornaldepneumologia.com.br/details/3847/en-US/idiopathic-pulmonary-fibrosis--current-diagnosis-and-treatment>

SANTA CASA CELEBRA 30 ANOS DO PRIMEIRO TRANSPLANTE DE PULMÃO DA AMÉRICA LATINA. Santa Casa de Porto Alegre. 2019.

Machuca TN, Schio SM, Camargo SM, Lobato V, Costa CDO, Felicetti JC, et al. Prognostic Factors in Lung Transplantation: The Santa Casa de Porto Alegre Experience. *Transplantation* [Internet]. 2011 Jun 15;91(11):1297–303. Available from: <https://journals.lww.com/00007890-201106150-00024>

Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO). Registro Brasileiro de Transplantes. *Assoc Bras Transpl Órgãos* [Internet]. 2023;2(XXIV). Available from: <https://site.abto.org.br/conteudo/rbt/>