



Doença pulmonar intersticial - identificação e tratamento da exacerbação

Eduardo de Biasio Milano, Bruno Augusto Goulart Campos, Paulo Roberto Araujo Mendes, Matheus Cestari, Carolinne Cristina Capelli, Julia Freitas Leitão Gudwin



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n12p3025-3051>

Artigo recebido em 10 de Novembro e publicado em 30 de Dezembro

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

RESUMO

As doenças pulmonares intersticiais (DPIs) são constituídas de um grupo heterogêneo de condições caracterizadas por inflamação e fibrose progressiva do parênquima pulmonar, afetando principalmente os alvéolos, o interstício e os capilares pulmonares. Estas doenças apresentam etiologias diversas, incluindo fatores ambientais, ocupacionais, doenças autoimunes e causas idiopáticas, como a fibrose pulmonar idiopática (FPI), a forma mais estudada e prevalente. A FPI é associada ao padrão histológico de pneumonia intersticial usual (PIU), cuja identificação é frequentemente realizada por meio da tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR), considerada padrão-ouro no diagnóstico.

As exacerbações agudas, frequentes na FPI, configuram-se como complicações graves que se manifestam por deterioração súbita da função respiratória, com alta mortalidade, frequentemente superior a 50% em três meses. O manejo dessas exacerbações requer integração multidisciplinar e estratégias terapêuticas que incluem suporte ventilatório, corticosteroides e, em alguns casos, imunossupressores. Terapias emergentes, como antifibróticos e biológicos direcionados, demonstram potencial, mas ainda carecem de validação clínica robusta.

Os avanços em biomarcadores e nas técnicas "ômicas", como a proteômica, têm fornecido perspectivas promissoras para a personalização do diagnóstico e do tratamento. No entanto, desafios persistem, como a padronização de critérios diagnósticos e o acesso limitado a terapias em alguns contextos. A sistematização do conhecimento sobre DPIs e suas complicações, aliada a esforços contínuos em pesquisa, é essencial para melhorar os desfechos clínicos e a qualidade de vida dos pacientes, tornando-se um pilar fundamental para o avanço na abordagem dessas doenças.

Palavras-chave: Doença pulmonar intersticial, Exacerbação de doenças pulmonar intersticial

Interstitial Lung Disease - Identification and Treatment of Exacerbation

ABSTRACT

Interstitial lung diseases (ILDs) encompass a heterogeneous group of conditions characterized by inflammation and progressive fibrosis of the lung parenchyma, primarily affecting the alveoli, interstitium, and pulmonary capillaries. These diseases have diverse etiologies, including environmental and occupational factors, autoimmune disorders, and idiopathic causes, such as idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), the most studied and prevalent form. IPF is associated with the histological pattern of usual interstitial pneumonia (UIP), whose identification is often achieved through high-resolution computed tomography (HRCT), regarded as the gold standard in diagnosis.

Acute exacerbations, frequently observed in IPF, are severe complications characterized by a sudden deterioration in respiratory function and high mortality, often exceeding 50% within three months. Managing these exacerbations requires a multidisciplinary approach and therapeutic strategies that include ventilatory support, corticosteroids, and, in some cases, immunosuppressants. Emerging therapies, such as antifibrotic agents and targeted biologics, show promise but still lack robust clinical validation.

Advances in biomarkers and "omics" techniques, such as proteomics, offer promising perspectives for personalized diagnosis and treatment. However, challenges remain, including the standardization of diagnostic criteria and limited access to therapies in certain settings. The systematization of knowledge about ILDs and their complications, coupled with ongoing research efforts, is essential to improving clinical outcomes and the quality of life for patients, becoming a cornerstone in advancing the approach to these diseases.

Keywords: Interstitial lung diseases, Exacerbation of interstitial lung diseases

Instituição afiliada – HOSTIPAL DE CLINICAS UNICAMP

Autor correspondente: Eduardo de Biasio Milano edubm_hotmial.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



LISTA DE ABREVIÇÕES E SIGLAS

DPI: Doenças Pulmonares Intersticiais.

FPI: Fibrose Pulmonar Idiopática.

PIU: Pneumonia Intersticial Usual.

PH: Pneumonite de Hipersensibilidade.

PINE: Pneumonia Intersticial Não Específica.

SBPT: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.

ATS: American Thoracic Society.

ERS: European Respiratory Society.

TCAR: Tomografia Computadorizada de Alta Resolução.

SDRA: Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo.

LBA: Lavado Broncoalveolar.

TNF- α : Fator de Necrose Tumoral Alfa.

TGF- β : Fator de Crescimento Transformador Beta.

KL-6: Glicoproteína expressa em células pulmonares, usada como biomarcador para DPIs fibrosantes.

DAA: Dano Alveolar Agudo.

DTC: Doenças do Tecido Conjuntivo.

IL-6: Interleucina-6.

CVF: Capacidade Vital Forçada.

SDD: Síndrome de Disfunção Diafragmática.

INTRODUÇÃO

As doenças pulmonares intersticiais (DPIs) compreendem um grupo heterogêneo de condições que afetam predominantemente o parênquima pulmonar, sendo caracterizadas por inflamação e fibrose progressiva. Esse grupo inclui doenças de causas conhecidas, como as relacionadas à exposição ocupacional ou ambiental, doenças autoimunes e medicações, além de formas idiopáticas, como a fibrose pulmonar idiopática (FPI) (BALDI; CASTRO PEREIRA, 2020). Devido à sua complexidade clínica e à ampla diversidade de etiologias, as DPIs representam um desafio significativo no campo da pneumologia, demandando estratégias diagnósticas e terapêuticas específicas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2019).

Entre os diversos aspectos das DPIs, as exacerbações agudas emergem como um dos eventos mais críticos, associadas a alta morbidade e mortalidade. Essas exacerbações, caracterizadas por piora súbita e inexplicável da função respiratória, apresentam critérios não uniformemente estabelecidos para diagnóstico e manejo, o que limita a capacidade de intervenção precoce e impacta negativamente o prognóstico dos pacientes (RUBIN, 2021). Dessa forma, a escolha do tema justifica-se pela relevância clínica das exacerbações, que representam um importante foco para avanços na prática clínica e pesquisa científica.

O presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre as DPIs, com enfoque nas exacerbações agudas. São abordados tópicos relacionados à identificação dessas condições, fisiopatologia subjacente, métodos diagnósticos e estratégias terapêuticas. Além de sistematizar o conhecimento disponível, este estudo busca contribuir para a compreensão e manejo das DPIs, promovendo a melhoria do cuidado clínico aos pacientes acometidos.

METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma revisão bibliográfica qualitativa sobre doença pulmonar intersticial, com enfoque na identificação e no tratamento de exacerbações. Utilizamos as bases de dados PubMed e SciELO. Os descritores utilizados na busca foram: "Doença pulmonar intersticial", "Exacerbação" e "Tratamento". A pesquisa foi delimitada ao período dos últimos dezesseis anos, considerando artigos publicados em português, inglês ou espanhol. Foram incluídos estudos originais, revisões sistemáticas e metanálises que abordassem diretamente a identificação e o manejo de exacerbações na doença pulmonar intersticial. Excluíram-se estudos de caso únicos, publicações sem relação direta com as exacerbações e artigos duplicados entre as bases de dados. A análise dos resultados seguiu critérios de relevância e qualidade metodológica, buscando identificar estratégias diagnósticas e terapêuticas descritas nos estudos selecionados.

DISCUSSÃO

As doenças pulmonares intersticiais (DPIs) constituem um grupo heterogêneo de condições que afetam predominantemente o parênquima pulmonar, envolvendo a região alveolar, o interstício e os capilares pulmonares. Essas condições são classificadas em categorias amplas, como DPIs de etiologia conhecida, doenças autoimunes associadas, pneumonite de hipersensibilidade (PH) e as formas idiopáticas, nas quais a causa permanece indeterminada (GEA et al., 2018). Entre as DPIs idiopáticas, destaca-se a fibrose pulmonar idiopática (FPI), que apresenta um padrão histológico de pneumonia intersticial usual (PIU) e se caracteriza por progressão lenta e irreversível (RAGHU et al., 2018).

A PH, por sua vez, é desencadeada por uma resposta imune a partículas inalatórias, como fungos ou proteínas animais, e sua apresentação pode variar de formas agudas a crônicas, com risco significativo de evolução para fibrose irreversível (MORELL et al., 2018). Já as DPIs associadas a doenças autoimunes, como a esclerose sistêmica e a artrite reumatoide, frequentemente apresentam manifestações intersticiais que impactam negativamente a qualidade de vida e o prognóstico dos pacientes (SALAMONI et al., 2020).

A prevalência e a incidência das DPIs variam amplamente de acordo com a doença específica, região geográfica e critérios diagnósticos. A fibrose pulmonar idiopática, por exemplo, afeta cerca de 13 a 20 indivíduos por 100.000 habitantes em países desenvolvidos, com maior prevalência entre homens idosos (HUTCHINSON et al., 2015). Por outro lado, a PH apresenta uma prevalência ainda incerta, mas está associada a atividades ocupacionais ou ambientais específicas, como a avicultura e a manipulação de compostos orgânicos (MORELL et al., 2018).

As DPIs possuem um impacto significativo na saúde pública devido ao seu curso frequentemente progressivo e às limitações funcionais que impõem, resultando em alta utilização de recursos de saúde e taxas de hospitalização elevadas (GEA et al., 2018). Além disso, as exacerbações agudas dessas condições contribuem substancialmente para a morbimortalidade, destacando a necessidade de estratégias diagnósticas e terapêuticas eficazes (SALAMONI et al., 2020).

A inflamação e a fibrose desempenham papéis centrais na fisiopatologia das DPIs. Em condições como a PH, a exposição a antígenos inalatórios ativa células imunes,

resultando em inflamação intersticial crônica e remodelamento tecidual (MORELL et al., 2018). Na FPI, entretanto, a inflamação é secundária, com predomínio de mecanismos pró-fibróticos, como a ativação persistente de fibroblastos e miofibroblastos, que produzem matriz extracelular em excesso, levando à rigidez pulmonar e comprometimento funcional (RAGHU et al., 2018). Esses processos são regulados por mediadores bioquímicos, como o fator de crescimento transformador beta (TGF- β), que promove a transição epitelial-mesenquimal e a deposição de colágeno. A interação complexa entre inflamação, resposta imune e fibrose reflete a diversidade fenotípica e prognóstica das DPIs, evidenciando a necessidade de abordagens individualizadas para seu manejo (HUTCHINSON et al., 2015).

A tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) é amplamente reconhecida como uma ferramenta indispensável na avaliação das doenças pulmonares intersticiais (DPIs). Este exame permite a identificação detalhada de padrões específicos de acometimento do parênquima pulmonar, sendo essencial tanto no diagnóstico quanto no manejo dessas condições (RAGHU et al., 2018). Entre os padrões mais frequentemente observados na TCAR, destaca-se o de pneumonia intersticial usual (PIU), caracterizado por faveolamento, espessamento septal e predomínio em regiões subpleurais e bases pulmonares. Este padrão é típico da fibrose pulmonar idiopática (FPI) e tem sido associado a um prognóstico mais reservado (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2019). Como destacado por Raghu et al. (2018), "o reconhecimento de padrões específicos na TCAR é um dos pilares do diagnóstico de DPIs, especialmente em condições como a FPI, onde a abordagem invasiva pode ser evitada se o padrão de PIU estiver claramente definido".

Além disso, a TCAR desempenha um papel crucial na diferenciação entre DPIs fibrosantes e inflamatórias. Por exemplo, na pneumonite por hipersensibilidade, a TCAR frequentemente revela opacidades em vidro fosco, nódulos centrolobulares e áreas de atenuação em mosaico, que refletem inflamação ativa e obstrução das vias aéreas pequenas (MORELL et al., 2018). Por outro lado, em doenças autoimunes, como a esclerose sistêmica, a TCAR pode evidenciar espessamento septal e áreas de faveolamento, sugerindo progressão para fibrose irreversível (SALAMONI et al., 2020).

A correlação dos achados tomográficos com os dados clínicos e laboratoriais é

fundamental para aumentar a acurácia diagnóstica. A Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (2019) destaca que "a interpretação das imagens deve ser realizada em conjunto com radiologistas experientes, sendo a avaliação multidisciplinar um dos pilares do diagnóstico de DPIs". Nos últimos anos, o avanço nas técnicas de imagem tomográfica tem possibilitado a identificação de alterações sutis no parênquima pulmonar, mesmo em estágios iniciais da doença. Isso tem implicações importantes no manejo, permitindo intervenções precoces e potencialmente modificando o curso natural da doença (GEA et al., 2018). Além disso, o uso de softwares avançados para análise quantitativa das imagens tem sido explorado como uma forma de monitorar a progressão da fibrose e avaliar a resposta ao tratamento.

Apesar das contribuições significativas da TCAR, sua interpretação apresenta desafios, especialmente em padrões sobrepostos ou atípicos. Nessas situações, a integração dos achados tomográficos com informações histopatológicas, obtidas por biópsia pulmonar, pode ser necessária para confirmar o diagnóstico (RAGHU et al., 2018).

A tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) desempenha um papel central na avaliação das doenças pulmonares intersticiais (DPIs), sendo essencial para caracterizar padrões de acometimento e orientar diagnósticos. Segundo as diretrizes atuais, os padrões radiológicos das DPIs podem ser subdivididos em quatro categorias principais: padrão de pneumonia intersticial usual (PIU), provável PIU, indeterminado para PIU e sugestivo de outro diagnóstico (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2012; AMERICAN THORACIC SOCIETY; EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY, 2011).

O padrão PIU é altamente específico para a fibrose pulmonar idiopática (FPI) e apresenta características definidas, como faveolamento (*honeycombing*), manifestado por múltiplos espaços císticos subpleurais de paredes espessas, reticulações grossas e predomínio de acometimento basal e subpleural. Além disso, o padrão PIU apresenta ausência significativa de opacidades em vidro fosco, que são minimamente evidentes ou ausentes (LYNCH, 2013; COLLARD et al., 2007).

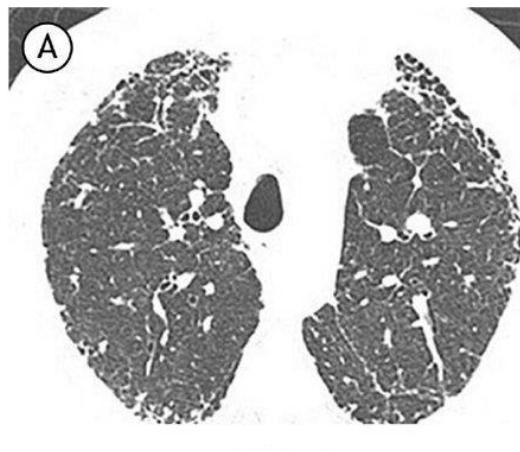


Figura 1 - Descrição: Imagem coronal de TCAR evidenciando distribuição basal e subpleural das alterações fibróticas, com presença de faveolamento e reticulações, típicas do padrão PIU.

Fonte: Feitosa, M. et al. "Pneumonia Intersticial Usual: Padrões Típico, Possível e Inconsistente." *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, vol. 43, no. 5, 2017, pp. 389-395.

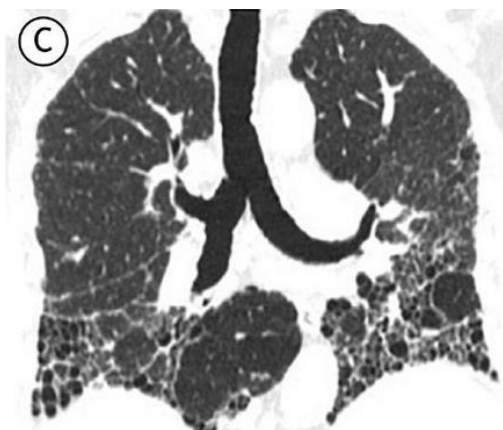


Figura 2 - Descrição: Imagem axial de tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) mostrando predomínio basal e subpleural com faveolamento e padrão reticular característicos do padrão PIU.

Fonte: Feitosa, M. et al. "Pneumonia Intersticial Usual: Padrões Típico, Possível e Inconsistente." *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, vol. 43, no. 5, 2017, pp. 389-395.

Por outro lado, o padrão provável PIU compartilha algumas características do padrão PIU, mas não apresenta faveolamento típico. Nesse caso, predominam as reticulações grossas e a distribuição basal e subpleural, com opacidades em vidro fosco limitadas, frequentemente associadas a áreas fibróticas. A confirmação desse padrão geralmente requer correlação clínica e histopatológica (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2012; FLEISCHNER SOCIETY, 2008).

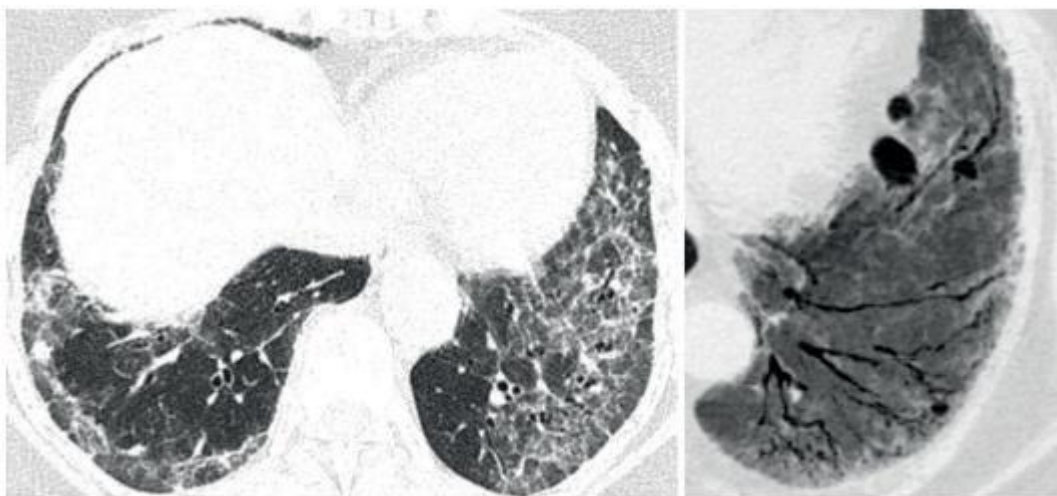


Figura 3 - Descrição: Imagem axial de tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) demonstrando reticulações subpleurais e bronquiectasias de tração nos lobos inferiores, sem presença de faveolamento, características do padrão provável PIU.

Fonte: "Diagnóstico por Imagem das Doenças Pulmonares Intersticiais Fibrosantes."

Pulmão RJ, vol. 1, 2024.

O padrão indeterminado para PIU é empregado quando os achados radiológicos não preenchem os critérios para PIU ou provável PIU, apresentando características inespecíficas, como opacidades em vidro fosco difusas ou irregulares, ausência de faveolamento significativo e acometimento central ou difuso, sem predomínio subpleural. Esses casos frequentemente demandam avaliação multidisciplinar e, em algumas situações, biópsia pulmonar para elucidação diagnóstica (RAGHU *et al.*, 2016; LYNCH, 2013).



Figura 4 - Descrição: Imagem axial de tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) demonstrando alterações intersticiais caracterizadas por reticulações irregulares e opacidades em vidro fosco, sem predomínio de distribuição subpleural ou basal. Não há sinais evidentes de faveolamento.

Fonte: RODRIGUES, R. S.; BARRETO, M. M. Diagnóstico por Imagem das Doenças Pulmonares Intersticiais Fibrosantes. *Pulmão RJ*, v. 32, n. 1, p. 39-49, 2024.

Por fim, o grupo sugestivo de outro diagnóstico abrange padrões tomográficos relacionados a diferentes etiologias. Por exemplo, na pneumonite de hipersensibilidade (PH), observa-se vidro fosco difuso, nódulos centrolobulares e sinais de aprisionamento aéreo, com predominância nas regiões superiores.

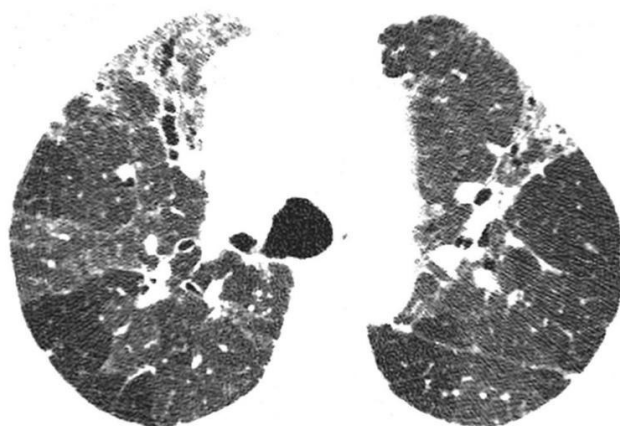


Figura 5 - Descrição: Imagem axial de tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) demonstrando opacidades em vidro fosco e nódulos centrolobulares mal definidos, características da fase aguda da pneumonite de hipersensibilidade.

Fonte: "Pneumonite de Hipersensibilidade Crônica." *Manuais MSD*, 2024. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/multimedia/image/pneumonite-de-hipersensibilidade-cr%C3%B4nica>. Acesso em: 8 dez. 2024.

Na pneumonia intersticial não específica (PINE), as características incluem vidro fosco homogêneo, opacidades reticulares finas e distribuição basal.



Figura 6 - Descrição: Imagem axial de tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) demonstrando opacidades em vidro fosco e espessamento dos septos interlobulares, com distribuição predominantemente basal e simétrica, características da PINE.

Fonte: RODRIGUES, R. S.; BARRETO, M. M. Aspectos Tomográficos das Doenças Pulmonares Fibrosantes. *Pulmão RJ*, v. 22, n. 1, p. 9-14, 2013.

Já na sarcoidose, destacam-se nódulos peribroncovasculares e adenomegalias mediastinais e hilares bilaterais, enquanto a asbestose apresenta opacidades lineares subpleurais e placas pleurais calcificadas, com predomínio basal (TOKUDA *et al.*, 2019; COLLARD *et al.*, 2007).



Figura 7 - Descrição: Imagem axial de tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) demonstrando linfadenopatia hilar bilateral e opacidades nodulares peribroncovasculares, características da sarcoidose pulmonar.

Fonte: LOPES, A. J. et al. A tomografia computadorizada de alta resolução na sarcoidose pulmonar. *Pulmão RJ*, v. 14, n. 2, p. 109-114, 2005.

Embora exista consenso sobre os critérios específicos para PIU e provável PIU, padrões indeterminados e sugestivos de outras condições ainda geram debate, particularmente em relação à interpretação de achados radiológicos e à abordagem diagnóstica apropriada. As limitações na padronização desses critérios tornam necessária a realização de estudos multicêntricos que explorem o uso de inteligência artificial na análise automatizada de imagens e a integração de dados tomográficos com biomarcadores para maior precisão diagnóstica (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2012; RAGHU et al., 2016).

As exacerbações agudas de doenças pulmonares intersticiais (EA-DPI) representam complicações graves e potencialmente fatais, ocorrendo em pacientes com DPIs previamente estáveis ou em progressão lenta. A FPI é a forma de DPI mais frequentemente associada a exacerbações agudas, embora eventos similares também possam ser observados em outras DPIs, como as relacionadas a doenças autoimunes e PH (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2012; AMERICAN THORACIC SOCIETY; EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY, 2011).

Clinicamente, uma exacerbação aguda é definida como uma deterioração súbita ou subaguda do estado respiratório de um paciente com diagnóstico prévio de DPI, sem uma causa alternativa clara, como infecção, embolia pulmonar, insuficiência cardíaca ou outras condições. Embora a exclusão de infecções seja considerada essencial, um quadro infeccioso não necessariamente descarta o diagnóstico de EA-DPI (MATHAI et al., 2022). Essa deterioração ocorre tipicamente ao longo de dias a semanas e é acompanhada por piora na hipoxemia e alterações radiológicas características, como novas opacidades em vidro fosco ou consolidações pulmonares sobrepostas às alterações fibróticas crônicas previamente identificadas em exames de TCAR (CAPELOZZI, 2013; MATHAI et al., 2022).

O diagnóstico de EA-DPI requer uma abordagem multidisciplinar envolvendo pneumologistas, radiologistas e patologistas, permitindo a integração de dados clínicos, laboratoriais e radiológicos. Essa abordagem é crucial para evitar diagnósticos

equivocados e assegurar o início precoce do tratamento adequado (MATHAI et al., 2022).

Há consenso na literatura de que a FPI está associada à maior frequência e gravidade de EA-DPI, com taxas de mortalidade superiores a 50% durante esses eventos. No entanto, há divergências sobre os fatores de risco mais relevantes. Enquanto alguns estudos destacam a idade avançada e a menor capacidade vital forçada (CVF) como fatores de risco significativos, outros enfatizam a influência de gatilhos ambientais e infecciosos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2012; AMERICAN THORACIC SOCIETY; EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY, 2011).

As lacunas na literatura apontam para a necessidade de estudos multicêntricos que explorem as características epidemiológicas das EA-DPI em subtipos menos comuns. Além disso, investigações futuras devem priorizar a padronização de critérios radiológicos e clínicos para o diagnóstico de exacerbações, bem como avaliar o impacto de intervenções terapêuticas específicas nesses pacientes (CAPELOZZI, 2013).

As exacerbações agudas de doenças pulmonares intersticiais (EA-DPI) constituem eventos raros, porém potencialmente fatais, que podem acometer qualquer subtipo de DPI. Embora a epidemiologia varie de acordo com a doença subjacente, a fibrose pulmonar idiopática (FPI) é a DPI mais amplamente investigada nesse contexto, devido à sua maior prevalência e gravidade clínica (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2012; AMERICAN THORACIC SOCIETY; EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY, 2011).

Na FPI, a incidência anual de exacerbações agudas é estimada entre 5% e 15%, configurando uma das principais causas de mortalidade entre esses pacientes. Estudos demonstram que mais de 50% dos indivíduos que experimentam uma exacerbação aguda de FPI vêm a óbito nos três meses subsequentes ao evento, evidenciando a gravidade dessa complicação (COLLARD et al., 2007; LYNCH, 2013). Fatores como idade avançada, redução da capacidade vital forçada (CVF) e uso prévio de oxigenoterapia são comumente associados a um risco aumentado de exacerbações na FPI. Além disso, gatilhos como infecções, exposições ambientais ou intervenções médicas podem

precipitar tais exacerbações, ainda que uma parcela significativa dos casos permaneça idiopática (TOKUDA *et al.*, 2019; UDAGAWA *et al.*, 2018).

Exacerbações agudas também podem ocorrer em outras DPIs, como as associadas a doenças do tecido conjuntivo, pneumonite de hipersensibilidade e asbestose. Contudo, a incidência nesses subgrupos é menos documentada e aparentemente inferior quando comparada à FPI. Relatos indicam que pacientes com essas DPIs frequentemente apresentam desfechos ligeiramente melhores, possivelmente devido à menor extensão de fibrose e ao melhor estado funcional basal desses indivíduos (SONG *et al.*, 2011; RAGHU *et al.*, 2016).

A análise epidemiológica das exacerbações agudas é fundamental para a estratificação de risco e para o planejamento de estratégias de manejo direcionadas aos pacientes com DPI. Aqueles pertencentes ao grupo de alto risco, como indivíduos com FPI e comorbidades cardiovasculares, demandam monitoramento clínico mais rigoroso e abordagens preventivas que visem reduzir a morbidade e a mortalidade associadas a essas exacerbações (LYNCH, 2013; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2012).

Estudos demonstram concordância quanto à FPI ser a DPI mais frequentemente associada a exacerbações agudas, com altas taxas de mortalidade relacionadas aos eventos. Contudo, há divergências sobre os fatores de risco predominantes. Enquanto alguns pesquisadores atribuem importância à idade avançada e à redução da CVF, outros enfatizam o papel dos gatilhos ambientais e infecciosos (AMERICAN THORACIC SOCIETY; EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY, 2011; TOKUDA *et al.*, 2019). Apesar dessas diferenças, existe consenso sobre a necessidade de investigações adicionais para explorar os fatores de risco e os desfechos em DPIs menos comuns.

A escassez de dados robustos sobre a epidemiologia das exacerbações em DPIs além da FPI configura uma lacuna importante na literatura científica. Estudos multicêntricos, que considerem as diferenças regionais e os fatores de risco específicos, são essenciais para preencher essa lacuna e oferecer fundamentos mais sólidos para o manejo clínico dessas condições (UDAGAWA *et al.*, 2018; SONG *et al.*, 2011).

As doenças pulmonares intersticiais (DPIs) são caracterizadas por uma complexa interação entre lesão alveolar inicial, resposta inflamatória exagerada e processos de reparação tecidual anômalos, que resultam em remodelação do parênquima pulmonar e fibrose progressiva. Um dos principais mecanismos fisiopatológicos é a lesão alveolar difusa, que ocorre em resposta a danos repetitivos ao epitélio alveolar, envolvendo disfunção das células epiteliais e morte celular por apoptose (RAICHEV ET AL., 2021). Essa lesão inicial ativa fibroblastos e miofibroblastos, que promovem a deposição de matriz extracelular, levando à perda de elasticidade e ao comprometimento funcional pulmonar (DU BOIS; WELLS, 2017).

A resposta inflamatória exagerada é outro componente fundamental, sendo mediada por citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucinas, que amplificam o recrutamento de células imunes, incluindo macrófagos e linfócitos T (GROSE ET AL., 2020). Em casos como a pneumonite de hipersensibilidade, essa resposta inflamatória crônica frequentemente progride para fibrose irreversível, especialmente na ausência de intervenção precoce (FLETCHER ET AL., 2018).

Diversos fatores podem precipitar a progressão ou exacerbação das DPIs, incluindo infecções virais, exposições ambientais e tratamentos inadequados. Infecções virais, como as causadas pelo vírus Epstein-Barr e outros patógenos respiratórios, têm sido associadas à ativação de vias inflamatórias que exacerbam o dano alveolar (SHULIN ET AL., 2017). Exposições ocupacionais, como sílica e poeiras orgânicas, também são reconhecidas como desencadeantes de lesões pulmonares crônicas, sendo frequentemente subdiagnosticadas em ambientes de trabalho com baixa regulamentação (MORELL ET AL., 2018). Por fim, o uso inadequado de medicamentos, como metotrexato e amiodarona, pode induzir lesões pulmonares tóxicas e agravar a evolução clínica em pacientes predispostos (SPAGNOLO ET AL., 2015).

As exacerbações agudas das doenças pulmonares intersticiais (DPIs) configuram eventos clínicos graves, caracterizados por uma deterioração rápida e inexplicável da função respiratória em pacientes com DPIs previamente estáveis. A identificação precoce dessas exacerbações é essencial para o manejo adequado e para a melhoria do prognóstico dos pacientes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA,

2012; AMERICAN THORACIC SOCIETY; EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY, 2011). Clinicamente, esses episódios manifestam-se frequentemente por uma piora súbita ou progressiva da dispneia, acompanhada de aumento da tosse seca. Em algumas situações, sintomas sistêmicos, como febre baixa, fadiga e mal-estar geral, podem estar presentes, embora sejam inespecíficos e variem entre os indivíduos (RAGHU et al., 2016; COLLARD et al., 2007).

A tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) desempenha um papel central na avaliação radiológica das alterações pulmonares associadas às exacerbações agudas. Entre os achados característicos, destacam-se as opacidades em vidro fosco, que representam áreas de aumento da densidade pulmonar com preservação das estruturas vasculares subjacentes. Essas opacidades frequentemente refletem inflamação alveolar, edema intersticial ou dano alveolar difuso, sendo geralmente sobrepostas às alterações fibróticas preexistentes, como reticulações e faveolamento (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2012; TOKUDA et al., 2019). Além disso, consolidações pulmonares podem ser observadas, caracterizando-se por áreas de opacificação que obscurecem vasos e brônquios subjacentes, indicando a progressão de lesões alveolares associadas ao padrão de dano alveolar agudo (SONG et al., 2011).

As alterações preexistentes em DPIs fibrosantes incluem o faveolamento, que consiste em múltiplos espaços císticos subpleurais com paredes espessas, indicativos de fibrose pulmonar avançada, e as reticulações subpleurais, que correspondem a espessamentos lineares intersticiais, frequentemente localizadas nas regiões basais. Durante as exacerbações agudas, essas alterações podem ser mascaradas por novas opacidades (COLLARD et al., 2007; FLEISCHNER SOCIETY, 2008). A distribuição das opacidades geralmente é periférica e basal, acompanhando as áreas de maior dano preexistente. No entanto, em subtipos de DPIs não fibrosantes, como a pneumonite de hipersensibilidade, essa distribuição pode ser mais difusa (RAGHU et al., 2016).

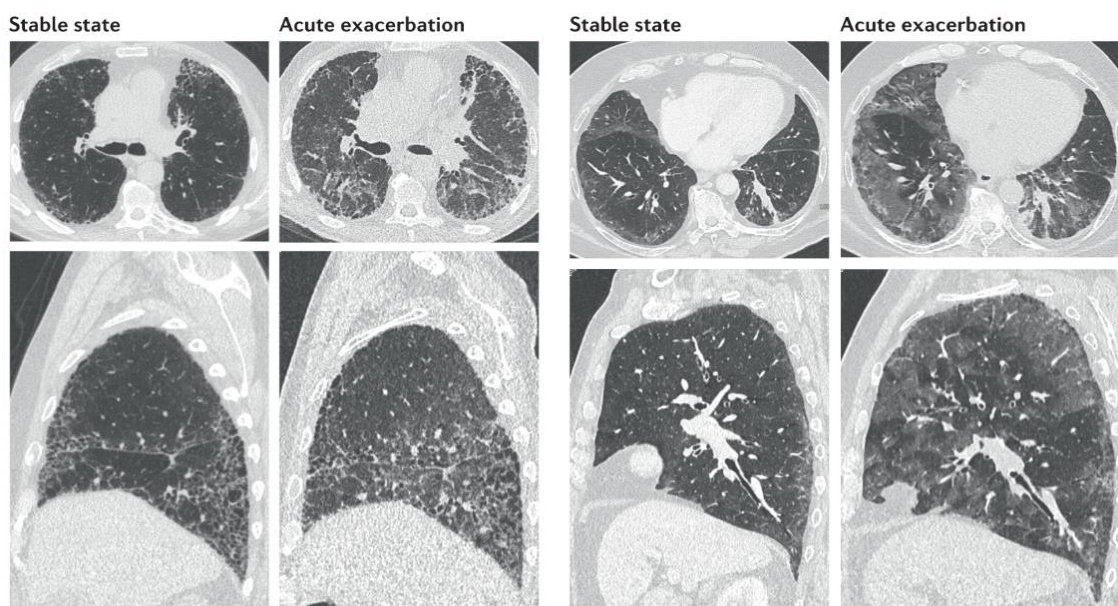


Figura 8 - Tomografias computadorizada de alta resolução do tórax de dois pacientes com DPI com diferença de 14 meses entre a da primeira e segunda coluna e 3 meses entre a terceira e quarta coluna, demonstrando as diferenças de imagem em relação a doença estável com o quadro exacerbado.

Fonte: MATHAI, S. K. et al. Diagnosis and management of interstitial lung disease.

Nature Reviews Rheumatology, v. 18, n. 1, p. 16-29, 2022.

Opacidades em vidro fosco difusas associadas a espessamento septal são mais comuns na pneumonia intersticial não específica (PINE) e em exacerbações relacionadas a doenças autoimunes. O mosaicismo ventilatório, frequentemente observado na pneumonite de hipersensibilidade, reflete o aprisionamento aéreo, enquanto nódulos centrolobulares mal definidos podem surgir em eventos agudos de doenças granulomatosas, como a sarcoidose. Em casos graves, alterações vasculares, como ingurgitamento vascular e dilatação da artéria pulmonar, podem ser identificadas, refletindo hipertensão pulmonar associada ao edema intersticial (TOKUDA et al., 2019; SONG et al., 2011).

A avaliação radiológica tem um papel indispensável na identificação de exacerbações agudas de DPIs. A detecção de novas opacidades ou o agravamento de alterações preexistentes é fundamental para diferenciar essas exacerbações de outras complicações, como infecções ou insuficiência cardíaca. A integração dos achados

radiológicos com dados clínicos e antecedentes do paciente é crucial para uma interpretação precisa e para o estabelecimento de um manejo adequado (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2012; AMERICAN THORACIC SOCIETY; EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY, 2011).

A abordagem diagnóstica das doenças pulmonares intersticiais (DPIs) é um processo complexo, que exige a integração de informações clínicas, radiológicas e laboratoriais. Esse processo multidimensional é fundamental para identificar a etiologia subjacente e diferenciar os diversos tipos de DPIs, possibilitando um manejo adequado e individualizado (BALDI; CASTRO PEREIRA, 2020).

O diagnóstico das DPIs inicia-se com uma avaliação detalhada da história clínica e dos sintomas apresentados pelos pacientes, que frequentemente relatam dispneia progressiva aos esforços e tosse seca persistente. Esses sintomas são comuns, mas inespecíficos (RAGHU ET AL., 2018). A história ocupacional e ambiental desempenha um papel crucial, uma vez que muitas DPIs estão associadas à exposição a agentes específicos, como poeira orgânica, sílica ou amianto (MORELL ET AL., 2018). Além disso, condições autoimunes e o uso de medicamentos potencialmente tóxicos para os pulmões, como o metotrexato, devem ser investigados (SPAGNOLO ET AL., 2015).

A tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) é amplamente reconhecida como um dos principais métodos para avaliação das DPIs, sendo considerada o padrão-ouro para identificar padrões intersticiais. Na fibrose pulmonar idiopática (FPI), por exemplo, observa-se o padrão típico de pneumonia intersticial usual (PIU), caracterizado por opacidades em vidro fosco, faveolamento e predomínio em regiões subpleurais e bases pulmonares (RAGHU ET AL., 2018). Em outras condições, como a pneumonite por hipersensibilidade, são frequentemente observados nódulos centrolobulares e opacidades em mosaico, que refletem uma combinação de inflamação e obstrução bronquiolar (MORELL ET AL., 2018).

Os exames laboratoriais são ferramentas complementares que auxiliam na identificação de doenças sistêmicas associadas às DPIs, como a dosagem de autoanticorpos em casos de condições autoimunes (BALDI; CASTRO PEREIRA, 2020). O lavado broncoalveolar (LBA) é frequentemente utilizado para diferenciar DPIs

inflamatórias de não inflamatórias, além de contribuir para a exclusão de infecções ou neoplasias. Quando o diagnóstico não pode ser estabelecido por métodos menos invasivos, a biópsia pulmonar cirúrgica, realizada por toracoscopia, pode ser necessária para confirmar o diagnóstico, especialmente em casos com padrões atípicos (RAGHU ET AL., 2018).

A avaliação multidisciplinar desempenha um papel central no diagnóstico das DPIs, reunindo pneumologistas, radiologistas e patologistas para discutir os achados clínicos, radiológicos e histopatológicos de forma integrada (BALDI; CASTRO PEREIRA, 2020). Essa abordagem colaborativa melhora a acurácia diagnóstica, especialmente em condições de difícil diferenciação, como entre a FPI e outras doenças intersticiais fibrosantes (GEA ET AL., 2018).

O diagnóstico precoce das DPIs é essencial para melhorar o prognóstico, e a identificação de biomarcadores confiáveis tem sido objeto de crescente interesse científico. Entre os biomarcadores potenciais, destaca-se o surfactante D, uma proteína secretada pelos pneumócitos tipo II, cuja elevação está associada à disfunção epitelial e à progressão da fibrose (BOGATYREV ET AL., 2016). Outros marcadores, como o ácido hialurônico e o KL-6, têm demonstrado utilidade na diferenciação de DPIs fibrosantes e na previsão de piora funcional (NISHIYAMA ET AL., 2017).

Além disso, avanços nas técnicas de "omics", incluindo proteômica e transcriptômica, têm permitido a identificação de assinaturas moleculares específicas, que podem auxiliar na estratificação de risco e no monitoramento terapêutico (TALWAR ET AL., 2021). No entanto, a variabilidade individual e a ausência de padronização ainda limitam a aplicação clínica desses biomarcadores em larga escala.

O tratamento das exacerbações agudas das doenças pulmonares intersticiais (DPIs) exige uma abordagem terapêutica multidimensional, devido à gravidade desses episódios, que são caracterizados por uma deterioração súbita da função respiratória em pacientes previamente estáveis. Esses eventos estão associados a alta mortalidade, o que ressalta a importância de intervenções que incluam estratégias de suporte ventilatório, imunossupressão e terapias emergentes (KREUTER ET AL., 2019).

O suporte ventilatório é a base do manejo inicial das exacerbações agudas. A oxigenoterapia suplementar é frequentemente necessária para corrigir a hipoxemia grave, uma característica comum nesses pacientes (WOO ET AL., 2021). Em casos de insuficiência respiratória mais avançada, a ventilação mecânica não invasiva pode ser utilizada para reduzir o esforço respiratório e melhorar a oxigenação (KONDO ET AL., 2018). No entanto, a ventilação mecânica invasiva deve ser adotada com cautela, pois está associada a elevados índices de mortalidade em pacientes com fibrose pulmonar idiopática (FPI), devido ao risco de barotrauma e progressão da fibrose (CONDOS ET AL., 2020).

Os corticosteroides permanecem como a principal opção terapêutica nas exacerbações agudas, devido à sua eficácia em atenuar a inflamação alveolar e reduzir a lesão tecidual. Doses elevadas de metilprednisolona são frequentemente administradas em pulsoterapia, seguidas por um esquema de desmame gradual (TOKURA ET AL., 2018). Entretanto, a eficácia desses agentes ainda é controversa, especialmente em casos de FPI, onde o processo fibrótico predomina sobre a inflamação (COLLARD ET AL., 2016). A recomendação para o uso de corticosteroides é limitada e não há consenso sobre a dosagem mais apropriada.

Além disso, agentes imunossupressores, como a ciclofosfamida, têm sido utilizados em situações específicas, especialmente em DPIs associadas a doenças autoimunes (TOKURA ET AL., 2018). No entanto, o uso de imunossupressores deve ser avaliado de forma criteriosa, considerando o risco elevado de infecções oportunistas nesses pacientes (KREUTER ET AL., 2019). Em exacerbações em pacientes com FPI, não houve diferença estatisticamente significativa na taxa de mortalidade por todas as causas aos 3 meses entre os grupos que receberam ciclofosfamida e placebo, associado a um aumento na incidência de eventos adversos, incluindo infecções graves. Assim a ciclofosfamida não deve ser adicionada rotineiramente aos corticosteroides no manejo de exacerbações agudas da FPI, devido à falta de benefício em mortalidade e ao perfil de segurança desfavorável. (PESENTI ET AL., 2022).

Terapias emergentes também têm sido investigadas no contexto das exacerbações agudas, incluindo o uso de antifibróticos, como nintedanibe e pirfenidona,

que demonstraram reduzir a progressão da fibrose em doenças como a FPI (KING ET AL., 2019). Estudos preliminares sugerem que esses agentes podem exercer efeitos moduladores durante as exacerbações, embora seu papel específico ainda esteja em avaliação (OKUDA ET AL., 2020).

Outra abordagem promissora envolve o uso de terapias biológicas voltadas a alvos moleculares específicos, como citocinas pró-inflamatórias. Por exemplo, o inibidor de IL-6, tocilizumabe, apresentou resultados promissores em DPLs associadas à artrite reumatoide, mas sua aplicação em exacerbações agudas ainda é limitada (VIJ ET AL., 2020). Além disso, estudos sobre o transplante autólogo de células-tronco mesenquimais estão em desenvolvimento, visando melhorar a regeneração tecidual e a modulação inflamatória (LIANG ET AL., 2019).

O prognóstico das exacerbações agudas em DPLs é reservado, com taxas de mortalidade que podem ultrapassar 50% em casos de FPI (COLLARD ET AL., 2016). Complicações como hipoxemia refratária, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e infecções secundárias são comuns e contribuem significativamente para a morbimortalidade (CONDOS ET AL., 2020).

Pacientes que sobrevivem a esses eventos frequentemente apresentam deterioração funcional persistente, com redução da capacidade pulmonar e maior risco de recorrências (WOO ET AL., 2021). Nesses casos, a integração de cuidados paliativos é fundamental, especialmente em estágios avançados da doença, a fim de melhorar a qualidade de vida e oferecer suporte aos pacientes e suas famílias.

CONCLUSÃO

As doenças pulmonares intersticiais (DPIs) constituem um grupo de condições heterogêneas que representam um significativo desafio clínico, devido à diversidade de etiologias, manifestações clínicas e prognósticos. Ao longo deste trabalho, foram abordados aspectos fundamentais dessas doenças, incluindo sua definição, classificação, fisiopatologia, diagnóstico e manejo, com destaque para as exacerbações agudas, eventos críticos frequentemente associados a alta morbimortalidade.

As DPIs impactam de maneira expressiva a saúde pública, refletindo-se em elevadas taxas de internação, altos custos médicos e considerável comprometimento da qualidade de vida dos pacientes. Apesar dos avanços recentes, especialmente no desenvolvimento de terapias antifibróticas e no aprimoramento das técnicas diagnósticas, ainda existem lacunas relevantes. Entre essas lacunas, destacam-se a necessidade de critérios diagnósticos mais precisos para as exacerbações agudas e a ausência de estratégias terapêuticas padronizadas para essas condições.

Este trabalho reforça a importância da identificação precoce e da abordagem integrada no manejo das DPLs, considerando a complexidade de sua fisiopatologia, caracterizada por processos inflamatórios e fibróticos inter-relacionados. Além disso, enfatiza a relevância de esforços contínuos em pesquisa científica e na formulação de diretrizes baseadas em evidências que contribuam para o aprimoramento do cuidado clínico e para a melhoria dos desfechos em pacientes acometidos por essas doenças.

Conclui-se que, embora os desafios sejam numerosos, o avanço no entendimento das DPLs e a sistematização do conhecimento disponível podem promover melhorias significativas na prática clínica e no prognóstico dos pacientes. Assim, espera-se que este trabalho tenha contribuído para a disseminação de informações relevantes sobre o tema, além de estimular novas iniciativas científicas e clínicas voltadas à melhoria da saúde respiratória.

REFERÊNCIAS

- AMERICAN THORACIC SOCIETY; EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, New York, v. 183, n. 6, p. 788–824, 2011.
- BALDI, B. G.; CASTRO PEREIRA, C. A. Doenças pulmonares intersticiais: aspectos clínicos e terapêuticos. *Revista Brasileira de Pneumologia*, v. 46, n. 3, p. 1–12, 2020.
- CAPELOZZI, V. L. Classificação das Pneumonias Intersticiais Idiopáticas. *Pulmão RJ*, Rio de Janeiro, v. 22, n. 1, p. 4–9, 2013. Disponível em: <https://www.sopterj.com.br>. Acesso em: 08 dez. 2024.
- COLLARD, H. R. et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis: An international working group report. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 194, n. 3, p. 265–275, 2016.
- CONDOS, R. et al. Mechanical ventilation in acute exacerbations of interstitial lung disease: Risks and considerations. *Chest Journal*, v. 158, n. 4, p. 1502–1512, 2020.
- FLEISCHNER SOCIETY. Glossary of Terms for Thoracic Imaging. *Radiology*, Chicago, v. 246, n. 3, p. 697–722, 2008. Disponível em: <https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/radiol.2462070712>. Acesso em: 08 dez. 2024.

- GEA, J.; MÁRQUEZ-MARTÍN, E.; GISPert-MARTÍ, C. Interstitial lung diseases: classification and clinical management. *Archivos de Bronconeumología*, v. 54, n. 6, p. 306–313, 2018.
- HUTCHINSON, J. P. et al. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *European Respiratory Journal*, v. 46, n. 3, p. 795–806, 2015.
- KING, C. S. et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: Current approaches and future directions. *Chest Journal*, v. 156, n. 6, p. 1371–1387, 2019.
- KONDO, Y. et al. Noninvasive ventilation in patients with acute exacerbation of interstitial lung diseases. *Respiratory Medicine*, v. 137, p. 1–5, 2018.
- KREUTER, M. et al. Antifibrotic therapies in acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *The Lancet Respiratory Medicine*, v. 7, n. 2, p. 156–167, 2019.
- LIANG, J. et al. Mesenchymal stem cells for acute exacerbation of pulmonary fibrosis: A phase 2 clinical trial. *Respiratory Research*, v. 20, n. 1, p. 1–12, 2019.
- LYNCH, D. A. Role of CT in the Diagnosis and Management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Radiology*, Chicago, v. 268, n. 1, p. 15–27, 2013.
- MATHAI, S. K.; MATHEWS, A.; ARONSON, L.; BLACKBURN, C. R. Diagnosis and management of interstitial lung disease. *Nature Reviews Rheumatology*, v. 18, n. 1, p. 16–29, 2022. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41584-021-00721-z>. Acesso em: 08 dez. 2024.
- MORELL, F. et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: a multicenter prospective study. *The Lancet Respiratory Medicine*, v. 6, n. 6, p. 464–473, 2018.
- OKUDA, R. et al. Effects of antifibrotic agents in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Review*, v. 29, n. 157, p. 190242, 2020.
- RAGHU, G. et al. 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*, v. 183, p. 788–824, 2011.
- RAGHU, G. et al. Diagnostic Criteria for Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *The Lancet Respiratory Medicine*, v. 4, n. 2, p. 99–108, 2016.
- RAGHU, G. et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 198, n. 5, p. e44–e68, 2018.
- RUBIN, A. S. Exacerbações nas doenças pulmonares intersticiais: uma visão atualizada. *Pneumologia Atual*, v. 35, n. 2, p. 45–56, 2021.

SALAMONI, G. et al. Interstitial lung disease in autoimmune diseases: diagnosis and management. *Revista de Medicina Respiratória*, v. 30, n. 2, p. 85–96, 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, Brasília, DF, 2012.

Disponível em: <https://www.scielo.br>. Acesso em: 08 dez. 2024.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. Diretrizes para o manejo das doenças pulmonares intersticiais. Brasília, 2019.

SPAGNOLO, P. et al. Drug-induced interstitial lung disease. *European Respiratory Journal*, v. 45, n. 3, p. 808–817, 2015.

TOKUDA, S. et al. Environmental Triggers in Acute Exacerbations of Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *Respiratory Research*, v. 20, p. 103–112, 2019.

TOKURA, Y. et al. High-dose corticosteroid therapy for acute exacerbations of interstitial lung disease: A systematic review. *Respiratory Medicine*, v. 146, p. 127–134, 2018.

VIJ, R. et al. Role of biologic agents in the management of connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Journal of Clinical Rheumatology*, v. 26, n. 2, p. 51–58, 2020.

WOO, T. et al. Management and outcomes of acute exacerbations in interstitial lung diseases: A real-world analysis. *Respiratory Investigation*, v. 59, n. 1, p. 16–24, 2021.

PESENTI, A.; DUGUET, A.; DUBIEF, E.; WACRENIER, A.; GRIMALDI, D.; et al. Cyclophosphamide added to glucocorticoids in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis (EXAFIP): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, v. 10, n. 6, p. 490-500, 2022. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(22\)00115-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(22)00115-7/fulltext). Acesso em: 12 dez. 2024.