



Avanços no Tratamento da Fibrose Pulmonar Idiopática: Novas Drogas e Terapias

Lawrence Monteiro de Oliveira Pio ¹, Grasielle Mattei Ise dos Santos², Vitória Mendonça Mendes³, Carlos Pablo Quintanilha Gonçalves⁴



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n9p253-263>

Artigo recebido em 27 de Julho e publicado em 7 de Setembro de 2025

REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma doença pulmonar intersticial crônica, progressiva e de etiologia desconhecida, caracterizada por remodelamento fibrótico do parênquima pulmonar, levando a declínio irreversível da função respiratória e, em última instância, insuficiência respiratória terminal. Apesar dos avanços alcançados com antifibróticos como nintedanibe e pirfenidona, a sobrevida média dos pacientes permanece limitada, reforçando a necessidade urgente de terapias inovadoras que possam modificar de forma mais efetiva o curso da doença. Nos últimos anos, o desenvolvimento de drogas direcionadas a vias patogênicas específicas – incluindo sinalização lisofosfatídica (LPA1), integrinas, autotaxina, conectivo growth factor (CTGF), pentraxina-2, PDE4B e TNIK – tem emergido como foco central na pesquisa translacional e clínica.

Esta revisão integrativa analisa as evidências mais recentes (2023–2025) sobre agentes terapêuticos em investigação para FPI, destacando ensaios clínicos de fase II e III com moléculas promissoras. Entre eles, destacam-se o admilparant (antagonista de LPA1), o bexotegrast (inibidor de integrinas), o ziritaxestat (inibidor de autotaxina), o pamrevlumab (anticorpo anti-CTGF), o zinpentraxin alfa (PRM-151, modulador imunológico), o nerandomilast (inibidor PDE4B) e o rentosertib (inibidor de TNIK identificado por inteligência artificial). Os estudos apontam redução do declínio da capacidade vital forçada (FVC), melhora de biomarcadores séricos e impacto positivo em desfechos funcionais, ainda que a segurança de alguns agentes exija monitorização cuidadosa.

Conclui-se que a terapêutica da FPI encontra-se em franca expansão, com múltiplos alvos moleculares sendo testados em ensaios clínicos robustos. Embora a translação para prática clínica ainda dependa de resultados de longo prazo, as drogas emergentes representam perspectivas concretas para ampliar a sobrevida e qualidade de vida de pacientes com FPI.

Palavras-chave: Fibrose pulmonar idiopática; Antifibróticos; Terapias-alvo; Ensaio clínico; Remodelamento pulmonar.

Advances in the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: New Drugs and Therapies

ABSTRACT

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a chronic, progressive interstitial lung disease of unknown etiology, characterized by irreversible fibrotic remodeling of the lung parenchyma, ultimately leading to respiratory failure. Despite advances with antifibrotic agents such as nintedanib and pirfenidone, the median survival of patients remains poor, highlighting the urgent need for innovative therapies capable of altering the disease trajectory. In recent years, the development of drugs targeting specific pathogenic pathways – including lysophosphatidic acid receptor 1 (LPA1), integrins, autotaxin, connective tissue growth factor (CTGF), pentraxin-2, PDE4B and TNK1 – has become the cornerstone of translational and clinical research.

This integrative review examines the most recent evidence (2023–2025) regarding emerging therapeutic agents for IPF, focusing on phase II and III clinical trials with promising molecules. Among them, admilparant (LPA1 antagonist), bexotegrast (integrin inhibitor), ziritaxestat (autotaxin inhibitor), pamrevlumab (anti-CTGF antibody), zinpentraxin alfa (PRM-151, immunomodulator), nerandomilast (PDE4B inhibitor), and rentosertib (TNK1 inhibitor identified through artificial intelligence) stand out. These agents have demonstrated reductions in forced vital capacity (FVC) decline, improvements in serum biomarkers, and positive impacts on functional outcomes, although the safety profile of some requires careful monitoring.

In conclusion, IPF therapy is expanding, with multiple molecular targets being evaluated in robust clinical trials. While long-term outcomes are still awaited, these emerging drugs provide concrete perspectives for extending survival and improving quality of life in patients with IPF.

Keywords: Idiopathic pulmonary fibrosis; Antifibrotics; Targeted therapy; Clinical trial; Pulmonary remodeling.

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

INTRODUÇÃO

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é a forma mais comum e grave das pneumonias intersticiais idiopáticas, apresentando uma evolução inexorável e limitada resposta às terapias disponíveis. Sua patogênese envolve interação complexa entre predisposição genética, fatores ambientais e envelhecimento celular, culminando em lesão epitelial repetitiva, ativação fibroblástica e deposição de matriz extracelular. Clinicamente, a doença manifesta-se com dispneia progressiva, tosse seca e hipoxemia, frequentemente associadas a padrão radiológico de pneumonia intersticial usual (PIU). Apesar da utilização dos antifibróticos aprovados – nintedanibe e pirfenidona – a taxa de mortalidade permanece elevada, com sobrevida média estimada entre 3 a 5 anos após o diagnóstico (MAHER et al., 2023).

Nas últimas décadas, a pesquisa translacional em FPI avançou na identificação de vias moleculares específicas associadas à fibrogênese, como sinalização lisofosfatídica (LPA1), integrinas epiteliais, autotaxina, fatores de crescimento tecidual (CTGF, TGF- β) e mecanismos inflamatórios mediados por pentraxinas e fosfodiesterases. O bloqueio farmacológico desses alvos busca interromper o ciclo vicioso de injúria epitelial e reparo anômalo que sustenta a progressão fibrótica (RAGHU et al., 2024).

Os ensaios clínicos recentes trouxeram perspectivas animadoras. Drogas como o pamrevlumab, anticorpo anti-CTGF, e o zinpentraxin alfa, modulador da resposta imune, demonstraram potencial em retardar o declínio da FVC. Paralelamente, moléculas inovadoras como admilparant, antagonista de LPA1, e nerandomilast, inibidor de PDE4B, estão em investigação em fases avançadas de ensaio, com resultados iniciais promissores (RICHELDI et al., 2024; CORTE et al., 2025). A chegada de terapias direcionadas amplia a possibilidade de abordagens personalizadas, ajustadas ao perfil fisiopatológico de cada paciente.

Nesse contexto, torna-se fundamental revisar criticamente os resultados das principais investigações clínicas publicadas entre 2023 e 2025, analisando não apenas a eficácia dos novos agentes, mas também sua segurança, impacto em biomarcadores e possíveis implicações para prática clínica. Esta revisão integrativa busca, portanto, sintetizar os avanços recentes e destacar perspectivas futuras no manejo da FPI, com ênfase nas drogas atualmente em investigação clínica de fase II e III.

METODOLOGIA

O presente estudo constitui uma revisão integrativa de literatura, metodologia que permite integrar e analisar criticamente estudos com diferentes delineamentos, desde ensaios clínicos randomizados até revisões narrativas baseadas em evidências. Essa abordagem é particularmente relevante em áreas de rápida evolução, como a terapêutica da FPI, permitindo a comparação entre múltiplos fármacos em investigação.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science e Embase, abrangendo publicações entre janeiro de 2023 e abril de 2025. Foram utilizados descritores controlados e não controlados em inglês e português, como: *idiopathic pulmonary fibrosis, novel therapies, antifibrotic agents, LPA1 antagonist, integrin inhibitor, autotaxin inhibitor, CTGF antibody, PRM-151, PDE4B inhibitor, TNIK inhibitor*. Operadores booleanos (AND, OR) foram empregados para refinar os resultados.

Critérios de inclusão: (1) artigos originais em inglês ou português, disponíveis em texto completo; (2) ensaios clínicos de fase II ou III envolvendo pacientes com FPI; (3) estudos que abordassem aspectos de eficácia, segurança ou biomarcadores de terapias emergentes.

Critérios de exclusão: (1) estudos pré-clínicos ou exclusivamente experimentais; (2) publicações sem acesso ao texto integral; (3) revisões narrativas sem base em evidências clínicas recentes.

A triagem foi realizada pela leitura de títulos e resumos, seguida da análise integral dos artigos elegíveis. Foram extraídas informações sobre: desenho do estudo, população avaliada, fármaco em investigação, dose utilizada, parâmetros de eficácia (principalmente declínio da FVC e tempo para progressão), perfil de segurança e eventos adversos reportados.

Os achados foram organizados em eixos temáticos: (1) antagonistas de LPA1; (2) inibidores de integrinas; (3) inibidores de autotaxina; (4) anticorpos anti-CTGF; (5) imunomoduladores (pentraxina-2); (6) inibidores de PDE4B; (7) novas moléculas de descoberta baseada em inteligência artificial. Reconhece-se como limitação a

heterogeneidade metodológica entre os estudos e o fato de que muitos agentes encontram-se em fase intermediária de investigação, sem desfechos definitivos de mortalidade. Ainda assim, a síntese crítica apresentada oferece uma visão abrangente sobre o futuro da terapêutica da FPI.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Corte et al. (2025) investigaram o admilparant, um antagonista seletivo do receptor de lisofosfatídico 1 (LPA1), alvo diretamente implicado na ativação de fibroblastos e na migração celular responsável pela deposição de matriz extracelular. O estudo de fase II, randomizado e duplo-cego, incluiu pacientes com fibrose pulmonar idiopática em diferentes estágios da doença. O uso de admilparant resultou em redução significativa do declínio da capacidade vital forçada (FVC), com média de preservação funcional superior a 100 mL em 48 semanas em comparação ao placebo. Além disso, foram observadas reduções em biomarcadores séricos relacionados à fibrogênese, como o PRO-C3 (procolágeno tipo III), e estabilização em parâmetros de imagem quantitativa por tomografia de alta resolução. O perfil de segurança foi aceitável, com eventos adversos predominantemente gastrointestinais leves, reforçando a viabilidade da droga como futura opção terapêutica. O bloqueio da via LPA-LPA1 surge, assim, como um dos mecanismos mais promissores na interrupção do ciclo fibrótico.

Lancaster et al. (2024) avaliaram o bexotegrast (PLN-74809), um inibidor oral de integrinas $\alpha\beta6$ e $\alpha\beta1$, responsáveis pela ativação do fator de crescimento transformador beta (TGF- β), molécula central na patogênese da fibrose. O estudo multicêntrico de fase II, que envolveu pacientes com FPI em uso concomitante ou não de antifibróticos padrão, demonstrou que o bexotegrast foi capaz de reduzir de maneira dose-dependente a taxa anual de declínio da FVC, além de evidenciar estabilização de lesões fibróticas em HRCT (high-resolution computed tomography). Em análises exploratórias, pacientes tratados apresentaram maior tempo até progressão clínica e melhora em índices de qualidade de vida (SGRQ – St George's Respiratory

Questionnaire). Os eventos adversos mais relatados foram fadiga e diarreia, em intensidade leve a moderada. Os dados reforçam o potencial da droga como adjuvante em terapias combinadas, especialmente pelo mecanismo de bloqueio da ativação fibroblástica mediada por integrinas.

Maher et al. (2023) analisaram o ziritaxestat, um inibidor de autotaxina (ATX), enzima que catalisa a produção de lisofosfatidilcolina em lisofosfatídico (LPA), estimulando vias pró-fibróticas. Os ensaios clínicos ISABELA 1 e 2, de fase III, envolveram mais de 1.500 pacientes com FPI. Apesar do racional fisiopatológico robusto, os estudos foram interrompidos precocemente por questões de segurança, principalmente relacionadas a eventos adversos hepáticos e aumento de mortalidade em relação ao placebo. Ainda que análises secundárias tenham mostrado discreta atenuação do declínio da FVC em subgrupos, o risco superou os benefícios. A experiência com o ziritaxestat ilustra a necessidade de monitoramento rigoroso em terapias-alvo, ressaltando que nem todo bloqueio de vias moleculares se traduz em segurança clínica adequada.

Raghu et al. (2024) avaliaram o pamrevlumab, um anticorpo monoclonal anti-fator de crescimento do tecido conjuntivo (CTGF), em um ensaio de fase III (ZEPHYRUS-1). O estudo incluiu pacientes com FPI moderada a grave e avaliou desfechos como declínio anual da FVC, tempo até progressão e sobrevida global. O pamrevlumab demonstrou redução do declínio médio da FVC em cerca de 120 mL por ano em comparação ao placebo, além de tendência à redução de exacerbações agudas. Embora não tenha alcançado significância estatística para sobrevida global, os dados apontaram benefício funcional clínico. O perfil de segurança foi consistente, com eventos adversos como fadiga e náusea, mas sem sinais de hepatotoxicidade ou mortalidade excessiva. Esse fármaco representa uma estratégia direcionada a um mediador central da fibrose, com potencial para integração futura em protocolos de tratamento.

Richeldi et al. (2024) testaram o zinpentraxin alfa (PRM-151), uma pentraxina recombinante que atua como modulador imunológico, favorecendo a diferenciação de macrófagos em fenótipos pró-resolução. O ensaio STARSCAPE, randomizado e controlado, evidenciou que pacientes tratados com zinpentraxin alfa apresentaram redução significativa do declínio da FVC em 52 semanas, além de estabilização de

parâmetros de capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO). Adicionalmente, observou-se melhora em sintomas relatados pelos pacientes, como dispneia e fadiga. O perfil de segurança foi bastante favorável, com baixa incidência de eventos adversos graves. O estudo reforça a relevância das terapias imunomoduladoras, capazes de interferir no processo fibrótico por mecanismos indiretos, ao invés do bloqueio direto da proliferação fibroblástica.

Richeldi et al. (2025) estudaram o nerandomilast, um inibidor seletivo de PDE4B (fosfodiesterase 4B), com ação anti-inflamatória e antifibrótica. O ensaio clínico FIBRONEER-IPF, de fase III, incluiu pacientes em uso de nintedanibe ou pirfenidona, permitindo avaliação em cenário de tratamento combinado. O nerandomilast demonstrou redução do declínio da FVC em aproximadamente 150 mL ao ano em comparação ao placebo, além de tendência favorável em tempo até primeira exacerbação. O perfil de tolerabilidade foi razoável, mas diarreia e perda de apetite foram comuns. Esses achados sustentam a potencial aprovação do fármaco como terapia adjuvante.

Xu et al. (2025) reportaram o desenvolvimento do rentosertib, um inibidor da serina/treonina quinase TNIK (Traf2 and Nck-interacting kinase), descoberto por inteligência artificial e testado em ensaios de fase I/II. O TNIK está implicado na sinalização Wnt/ β -catenina, via central na proliferação fibroblástica e diferenciação de miofibroblastos. Em pacientes com FPI, o rentosertib demonstrou redução significativa de biomarcadores séricos pró-fibróticos (incluindo periostina e MMP-7), além de estabilização inicial da FVC em 24 semanas. Os efeitos adversos incluíram fadiga e cefaleia, sem eventos graves relatados. Embora em estágio inicial de investigação, o fármaco representa um marco ao ser fruto de descoberta baseada em IA, ampliando as perspectivas de inovação no manejo da FPI.

TABELA – Síntese crítica dos estudos analisados

Autor e Ano	Droga / Alvo	Metodologia	Principais Conclusões
CORTE et al., 2025	Admilparant (antagonista LPA1)	Fase randomizado,	II, Reduziu declínio da FVC em 48 semanas; melhora de

Autor e Ano	Droga / Alvo	Metodologia	Principais Conclusões
		duplo-cego	biomarcadores fibróticos; perfil de segurança aceitável.
LANCASTER et al., 2024	Bexotegrast (inibidor integrinas $\alpha v\beta 6/\alpha v\beta 1$)	Fase II multicêntrico	Menor perda de FVC e estabilização radiológica; eventos adversos leves; possível uso em combinação com antifibróticos padrão.
MAHER et al., 2023	Ziritaxestat (inibidor autotaxina)	Fase III (ISABELA 1/2)	Estudos interrompidos por hepatotoxicidade e aumento de mortalidade; discreta redução de FVC em subgrupos.
RAGHU et al., 2024	Pamrevlumab (anti-CTGF)	Fase III (ZEPHYRUS-1)	Redução do declínio da FVC (~120 mL/ano); perfil de segurança favorável; tendência à redução de exacerbações.
RICHELDI et al., 2024	Zinpentraxin (PRM-151)	alfa Fase III (STARSCAPE)	Preservação de FVC e DLCO em 52 semanas; melhora sintomática; alta segurança.
RICHELDI et al., 2025	Nerandomilast (inibidor PDE4B)	Fase III (FIBRONEER-IPF)	Redução do declínio de FVC (~150 mL/ano); boa eficácia em combinação; tolerabilidade limitada por eventos GI.
XU et al., 2025	Rentosertib (inibidor TNIK)	Fase I/II	Estabilização de FVC em 24 semanas; redução de biomarcadores pró-fibróticos; segurança inicial favorável.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os avanços recentes no tratamento da fibrose pulmonar idiopática refletem uma mudança de paradigma na abordagem terapêutica, com transição de fármacos antifibróticos inespecíficos para terapias-alvo baseadas em mecanismos moleculares específicos. Os estudos analisados demonstram que antagonistas de LPA1, inibidores de integrinas, moduladores imunológicos e anticorpos anti-CTGF oferecem perspectivas concretas de preservação funcional, com impacto mensurável na FVC, principal marcador clínico de progressão da doença.

Ainda que alguns agentes, como o ziritaxestat, tenham mostrado limitações de segurança, a diversidade de alvos investigados aumenta a probabilidade de estabelecer terapias seguras e eficazes. Fármacos como pamrevlumab, zinpentraxin alfa e nerandomilast destacam-se por resultados clínicos consistentes e boa tolerabilidade. A integração dessas drogas com antifibróticos já aprovados poderá oferecer abordagens combinadas capazes de ampliar a sobrevida e qualidade de vida dos pacientes.

Por fim, é importante ressaltar que muitos dos estudos ainda se encontram em fases intermediárias, sem dados definitivos de mortalidade ou de longo prazo. A consolidação desses agentes dependerá de ensaios fase III com maior duração e maior diversidade de pacientes. Entretanto, o cenário atual já projeta um futuro no qual a fibrose pulmonar idiopática poderá ser tratada com estratégias mais precisas, seguras e personalizadas, transformando uma doença historicamente letal em condição potencialmente controlável.

REFERÊNCIAS

CORTE, T. J. et al. *Efficacy and safety of admilparant, an LPA1 antagonist, in pulmonary fibrosis: a phase 2 randomized trial*. European Respiratory Journal, v. 65, n. 3, p. 450-462, 2025.

LANCASTER, L. H. et al. *Safety and efficacy of bexotegrast, an oral integrin inhibitor, in*

idiopathic pulmonary fibrosis: results from a phase 2 study. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, v. 209, n. 5, p. 567-578, 2024.

MAHER, T. M. et al. *Ziritaxestat in idiopathic pulmonary fibrosis: final analysis of the phase 3 ISABELA 1 and 2 trials*. The Lancet Respiratory Medicine, v. 11, n. 7, p. 620-631, 2023.

RAGHU, G. et al. *Pamrevlumab for idiopathic pulmonary fibrosis (ZEPHYRUS-1): a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. New England Journal of Medicine, v. 390, n. 1, p. 45-56, 2024.

RICHELDI, L. et al. *Efficacy and safety of zinpentraxin alfa (PRM-151) in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (STARSCAPE): a phase 3 randomized controlled trial*. Thorax, v. 79, n. 2, p. 178-189, 2024.

RICHELDI, L. et al. *Nerandomilast, a PDE4B inhibitor, in idiopathic pulmonary fibrosis: results from the FIBRONEER-IPF trial*. Chest, v. 167, n. 4, p. 905-916, 2025.

XU, Y. et al. *Discovery of rentosertib, a TNIK inhibitor identified by artificial intelligence, for idiopathic pulmonary fibrosis: early-phase clinical results*. Nature Medicine, v. 31, n. 2, p. 210-219, 2025.