

FIBROSE PULMONAR NA SÍNDROME PÓS-COVID-19

Data de aceite: 01/09/2023

Matheus Lacerda Viana

Discente do curso de Medicina do Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM, MG-Brasil

Henrique Gontijo Tavares

Discente do curso de Medicina do Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM, MG-Brasil

Davi Palhares Rocha Porto

Discente do curso de Medicina do Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM, MG-Brasil

Juliana Ribeiro Gouveia Reis

Docente do curso de Medicina do Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM, MG-Brasil.

Aguda Grave (SARSCoV-2) (OMS, 2021). Dados clínicos associados aos exames laboratoriais garantem o diagnóstico da doença, sendo a testagem pelo Reverse Transcription–Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) em Tempo Real (RT-PCR) o exame mais indicado devido ao seu alto grau de sensibilidade e especificidade. A solicitação de exames complementares como a Tomografia Computadorizada (TC) de tórax auxilia no diagnóstico e na evolução da doença (WANG et al., 2020).

As primeiras manifestações clínicas da doença reportadas eram bastante variáveis, desde infecções assintomáticas a quadros de tosse, dispneia, febre, cefaleia, mialgia, artralgia, fadiga, diarreia (OPAS, 2020; ZHU et al., 2020), pneumonia grave com falência de órgãos e sistemas e mortes (GUAN et al., 2020). Um pior prognóstico da doença e altas taxas de mortalidade estão associados a diversas particularidades clínicas e comorbidades pré-existentes em pacientes como, hipertensão arterial sistêmica, doenças cardiovasculares, tabagismo,

INTRODUÇÃO

O cenário mundial se modificou após a declaração do estado de pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em março de 2020, e antes mesmo do decreto, o patógeno responsável pela pneumonia viral atípica foi nomeado como Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória

obesidade, câncer, envelhecimento, gênero (DOCHERTY et al., 2020, RICHARDSON et al., 2020, TANNI et al., 2021), raça (SZE et al., 2020) doenças pulmonares (SANCHEZ-RAMIREZ; MACKEY, 2020; MYALL et al., 2021; VALENZUELA; WATERER; RAGHU, 2021) e outras. Algumas doenças que evoluem para uma perda da função renal, neuropatologias, hepatopatias e doenças respiratórias crônicas são apontadas como as principais indutoras de piores quadros clínicos e mortalidade em pacientes com covid-19 (JOHN et al., 2021).

No contexto de casos graves de covid-19, destacam-se aqueles que já possuíam ou evoluem para complicações pulmonares, como a doença intersticial pulmonar (IDL) pós-covid-19 com fibrose pulmonar (FP) (LECHOWICZ et al., 2020; MONTANI et al., 2021; BAZDYREV et al., 2021; MYALL et al., 2021; VALENZUELA; WATERER; RAGHU, 2021). Lee et al., 2021 em seus estudos observaram que da amostragem total de 8070 pacientes com covid-19, 67 (0.8%) tinham ILD. O estudo sugere que pacientes com ILD apresentam maiores riscos em adquirir covid-19 e obter piores prognósticos, assim como em outras pesquisas (DRAKE et al., 2020; ESPOSITO et al., 2020).

As debilitações causadas em função das complicações da doença requerem mais atenção e cuidado, uma vez que esses pacientes dependem de uma maior oferta de oxigenoterapia, ventilação mecânica e maior tempo em unidades de terapia intensiva (LEE, 2021). Assim, a importância do conhecimento sobre a FP em pacientes fica evidente para que, tanto médicos quanto os próprios pacientes tomem medidas de prevenção e promoção de saúde, de forma a diminuir os riscos de exposição ao SARS-CoV-2 e a mortalidade (PAPIRIS et al., 2021).

Estudos no que tange às complicações respiratórias após infecções por SARS-CoV-2 têm sido direcionados mesmo sendo constatado que os agravos respiratórios a longo prazo são incertos (GEORGE et al., 2020), a fim de descobrir ou melhor direcionar os fatores de risco de fibrose pulmonar em pacientes afetados pela covid-19. Sendo assim, o presente capítulo, baseado em uma revisão de literatura, objetivou apresentar um apanhado geral sobre a Fibrose Pulmonar na síndrome pós-covid-19, desde o diagnóstico da doença até as suas formas de tratamento.

FIBROSE PULMONAR

As consequências da pandemia da covid-19 sobre a população mundial afetada são diversas, as quais variam em tipos e graus de complicações, podendo afetar os âmbitos da saúde mental, física e funcional dos indivíduos (WILLI et al., 2021). Dentre os agravos encontrados em casos graves gerados pela doença, destacam-se as doenças pulmonares. Quadros clínicos de insuficiência respiratória foram observados na fase aguda da doença, os quais podem evoluir para lesões pulmonares crônicas, como as Doenças Pulmonares Intersticiais (DPIs). Tais doenças levam a formação de um processo inflamatório, cujo

organismo em defesa tenta reparar o tecido pulmonar lesionado, dando assim nome a uma das principais síndromes pós-covid, a chamada Fibrose Pulmonar (YU et al., 2020; TANNI et al., 2021; MAZZOLINI, 2021). No primeiro estágio da pandemia, após o diagnóstico da infecção, vários relatos clínicos, pedidos de exames de imagem e de autópsia de fibrose pulmonar eram comuns, e estudos mais recentes apontam que a fibrose pulmonar pode ainda agravar a doença causada pela SARS-CoV-2 (ZUMLA et al., 2020).

A fibrose pulmonar é vista como uma consequência de um distúrbio no processo de cicatrização de feridas e pode estar diretamente relacionado com a gravidade de um evento incitante (TASKAR; COULTAS, 2008, STRIETER; MEHRAD, 2009), como distúrbios do tecido conjuntivo, doenças granulomatosas crônicas, uso de medicamentos e infecções respiratórias (WILSON; WYNN, 2009). Fisiologicamente, ocorre uma deposição maciça de matriz extracelular no espaço intersticial dos pulmões associada à destruição do parênquima pulmonar, acarretando uma perda funcional pulmonar (JOHN et al., 2021).

Aparentemente, a fibrose pulmonar pós-covid-19 assemelha à fibrose pulmonar convencional, uma vez que ainda não se encontra mecanismos que levam a uma irreversibilidade no quadro clínico acometido e muito ainda precisa ser esclarecido. O comprometimento causado pela SARS-CoV-2 varia em seus estágios, sendo que na fase aguda da doença as lesões pulmonares afetam o processo de hematose e na mecânica ventilatória, podendo o paciente necessitar de oxigenoterapia e até mesmo do uso de ventilação mecânica invasiva prolongada a depender do grau de comprometimento. Já durante a fase crônica da doença, o declínio do grau de complacência pulmonar em conjunto com o aumento do processo inflamatório tecidual relaciona-se propriamente com à fibrose pulmonar (TANNI et al., 2021).

Ainda assim, por mais que a maioria dos pacientes em estado grave pela SARS-CoV-2 evoluíram para quadros de fibrose pulmonar (BAZDYREV et al., 2021), muito ainda precisa ser elucidado, como sobre os fatores que predizem a evolução fibrótica (MARVISI et al., 2020) e as complicações causadas pela infecção por covid-19 em pacientes com quadros de enfisema preexistentes (MAZZOLINI et al., 2021).

DIAGNÓSTICO

A fibrose pulmonar pós covid-19 pode ser diagnosticada pela presença de alterações fibróticas persistentes identificadas por meio de tomografias computadorizadas, como distorção arquitetônica, bandas parenquimatosas, vidro fosco e opacidades reticulares, bronquiectasia de tração e faveolamento, sendo todos esses achados associados a uma perda da funcionalidade pulmonar (HUANG et al., 2020).

Além desses achados, laudos tomográficos também relatam a presença de consolidações focais, opacidades mistas e sinal do halo inverso, com acometimento bilateral e multifocal, com distribuição periférica, porém com predominância nos campos

pulmonares inferiores, médios e posteriores (ARAÚJO-FILHO et al., 2020; ZAKI et al., 2021). Ainda assim, o tempo necessário de acompanhamento dos pacientes infectados pelo covid-19 para determinar a presença de fibrose pulmonar ainda permanece incerto (TANNI et al., 2021), uma vez que até o momento poucos estudos que avaliam a presença de fibrose pulmonar na síndrome pós-covid têm sido realizados (ARAÚJO-FILHO et al., 2020; OKAMORI et al., 2020; HUANG et al., 2020; PICCHI et al., 2020; OJO et al., 2020; SCELFO et al., 2020; TALE et al., 2020; ZAKI et al., 2021; MARVISI et al., 2020; GEORGE et al., 2020; TANNI et al., 2021; LAFOND et al., 2021; RAI et al., 2021).

Após o diagnóstico de Fibrose Pulmonar e posterior alta hospitalar, caso o quadro clínico dos pacientes afetados evolua para uma piora, seja pelo surgimento de novos sintomas respiratórios ou uma piora progressiva, recomenda-se a realização de novos exames de tomografia, em conjunto com teste completo de função pulmonar, avaliação de saturação, ecocardiograma, coleta de amostra expectorante para avaliação da microbiota e, em casos de alta complexidade e alterações significativas nas tomografias, faz-se necessário realizar uma Tomografia Computadorizada de Alta Resolução (TCAR) e angiografia pulmonar (GEORGE et al., 2020).

Além dos achados tomográficos para o diagnóstico de FP, alguns marcadores também podem ser utilizados como sinais preditores para a identificação da doença, como por exemplo níveis elevados de Interleucina-6 (IL-6), Desidrogenase Láctica (LDH), dímero D, Proteína C Reativa (PCR) e níveis plasmáticos reduzidos de Interferon- γ (IFN- γ) (TANNI et al., 2021). Ao se tratar das diferentes maneiras que a doença covid-19 pode evoluir em cada indivíduo, em virtude de suas singularidades como o tempo de internação, tipo de tratamento hospitalar realizado (RAI et al., 2020; SANTANA et al., 2021), comorbidades preexistentes, além de outros fatores de risco, faz com que seja necessário já na atenção primária do Sistema Único de Saúde o acompanhamento dos sintomas para que as intervenções de tratamento sejam iniciadas o quanto antes a fim de obter um melhor prognóstico da doença (SUDRE et al., 2021).

FATORES DE RISCO

A ventilação mecânica está relacionada com o aumento do risco de Lesão Pulmonar Induzida por Ventilador (LPVI). LPVI ocorre por uma ventilação mecânica exacerbada e é considerada uma lesão pulmonar aguda. Configurações de pressão ou volume subjacentes a essa lesão, em anormalidade leva a liberação de moduladores pró-inflamatórios, aumento da mortalidade ou fibrose pulmonar nos sobreviventes (OJO et al., 2020).

Estudos sugerem que o tabaco está diretamente relacionado com o aumento da replicação viral por meio da supressão de mecanismos antivirais e alterações nos padrões de citocinas em células com funções centrais na imunidade inata do epitélio mucoso. Além disso, o tabagismo também aumenta a expressão da enzima conversora de angiotensina-2

(ACE-2), um receptor SARS-CoV-2. Dessa maneira, fumar tem relação com uma maior concentração de radicais livres e com a disfunção endotelial (SILVA; MOREIRA; MARTINS, 2020).

O alcoolismo crônico é recorrentemente associado como fator predisponente para infecções respiratórias, posto que se relaciona com a depleção de glutathiona, inflamação, estresse oxidativo crônico e indução de *TGF-β* nos pulmões, sendo essa citocina potencialmente fibroproliferativa. Assim, o risco de lesão pulmonar aguda e de fibrose pulmonar é aumentado (OJO et al., 2020).

Um estudo sobre fatores genéticos no genoma humano estudou 2381 pacientes como controles da Espanha e da Itália e, juntamente, 1980 indivíduos com covid-19 grave. O sangue tipo O teve efeito protetor comparado a outros tipos, entretanto, pessoas com o sangue tipo A, demonstraram o maior risco para a gravidade da patologia. Além disso, em 3q21.31 do cromossomo 3, o pico de associação abarcou seis principais genes (*SLC6A20*, *LZTFL1*, *CCR9*, *FYCO1*, *CXCR6* e *XCR1*), diversos desses com fisiologias que podem ser pertinentes no estudo da COVID-19 (ELLINGHAUS et al., 2020).

Logo, acredita-se que o impacto do organismo da atividade inflamatória auto imune decorrente da infecção viral, juntamente com a especificidade genética e com as anormalidades pulmonares intersticiais prévias podem determinar um risco maior de fibrose pulmonar pós-COVID-19 (BALDI; SUZANA, 2021).

Portanto, anormalidades pulmonares intersticiais residuais, de longo prazo, foram identificadas em diversos pacientes com covid-19, e a prevalência dessas sequelas tende a aumentar, posto a continuidade da pandemia. Entretanto, a definição de quando se estabelece a fibrose pulmonar irreversível pós-covid-19, ainda não está bem compreendida e estabelecida (BALDI; SUZANA, 2021).

FISIOPATOLOGIA

No que tange à filogenia e à taxonomia, o Grupo de Estudos Coronaviridae (CSG), do Comitê Internacional de Taxonomia dos Vírus, reconheceu o SARS-CoV-2 como um betacoronavírus, da família Coronaviridae e da espécie Coronavírus (NÓBREGA, 2020).

O patógeno tem a capacidade de causar a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG). Possui material genético RNA de fita simples circundado por uma cápsula lipoproteica e diversos tipos de proteínas, as suas proteínas estruturais apresentam diferentes funções, destacando-se a proteína Spike (S), que é dividida em duas subunidades. A subunidade S2 articula o mecanismo de fusão viral com a membrana celular hospedeira, já a subunidade S1 é responsável pela ligação à enzima conversora de angiotensina II (ECA-II) (NASCIMENTO et al., 2021)

Analogamente, após se ligar a ECA2, através do Domínio de Ligação ao Receptor (RBD), do SARS-Cov-2, a proteína S1 é ativada por clivagem proteolítica mediada pela

Serinoprotease Transmembrana II Humana (TMPRSS2), facilitando assim, a fusão das membranas virais e celulares. Outra forma de infecção que o vírus pode realizar é através dos endossomos (FREITAS et al., 2022).

Dando continuidade à infecção viral, o patógeno pode causar lesões nos Pneumócitos tipo 2, responsáveis pela secreção de surfactante pulmonar, que tem ampla importância na funcionalidade pulmonar, visto que auxilia na redução da tensão superficial na interface ar-líquido do alvéolo, que evita o colapso alveolar e facilita a respiração. Em resposta à infecção, o sistema imune libera diversos mediadores solúveis, citocinas inflamatórias e fatores de pró-remodelação. Além disso, acredita-se que a infecção viral pode estimular vias pró-fibróticas pela ativação de fatores de crescimento, como o TGF- β , citocina potencialmente fibroproliferativa (FREITAS et al., 2022).

A opacidade em vidro fosco – “Ground-glass opacity” (GGO) é uma região de opacidade pulmonar nebulosa, onde não há obscurecimento das marcações brônquicas e vasculares. O GGO pode ser encontrado não somente por infecção de covid-19, no entanto, a presença de GGO com distorção dos septos interlobulares e bronquiectasias de tração, nessa patologia, são sugestivas de fibrose pulmonar (OJO et al., 2020).

No quesito clínico e de imagem, segundo Meirelles (2020), o covid-19 pode ser dividido em 4 estágios:

1. Estágio inicial (0-4 dias): presença de opacidades em vidro fosco predominante nas laterais.
2. Estágio progressivo (5-8 dias): continuidade das opacidades em vidro fosco, mas agora difusas, junto à pavimentação em mosaico e consolidação pulmonar.
3. Estágio de pico (9-13 dias): há um aumento dos focos de consolidação, as opacidades em vidro fosco estão difusas e a pavimentação em mosaico continuam presentes, além disso, surgem algumas bandas parenquimatosas residuais.
4. Estágio de absorção (\geq 14 dias): há uma absorção dos focos de consolidação, de forma gradual, o vidro fosco difuso pode estar presente nesse estágio; pavimentação em mosaico não está aparente.

No que se refere a Fibrose Pulmonar, inicialmente, a lesão pulmonar segue para inflamação aguda e, conseqüentemente, uma tentativa de reparo, o que pode levar à restauração pulmonar ou à fibrose pulmonar com disfunção irreversível. Esse processo envolve deposição de tecido conjuntivo e revitalização por células-tronco nativas. Os macrófagos fagocitam os detritos alveolares, além de produzirem citocinas e fatores de crescimento envolvidos no reparo (OJO et al., 2020).

Angiogênese, ativação de fibroblastos e deposição de colágeno fazem parte do processo de reparação tecidual. O fator de crescimento epidérmico (EGF) e o fator de crescimento transformador alfa estimulam a proliferação de células-tronco bronquiolares para substituir o epitélio alveolar danificado. O fator de crescimento endotelial vascular

(VEGF) e o fator de crescimento de fibroblastos (FGF) estimulam a migração e a proliferação de células endoteliais não lesadas, levando à angiogênese capilar pulmonar (OJO et al., 2020).

Em lesões graves ou persistentes com danos às membranas basais, o dinamismo fibroblástico persiste, transformando a organização em tecido fibroblástico fixo e/ou progressivo. A arquitetura alveolar desorganizada é, então, consequência da formação desse tecido cicatricial. Há deposição excessiva de matriz extracelular central, resultando no processo de fibrose pulmonar. A manifestação é o espessamento não regular dos septos interlobulares e padrão reticular com bronquiectasias de tração na TC de tórax (OJO et al., 2020).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Até o presente, por consequência da pandemia de SARS-CoV-2, diversos pacientes que foram diagnosticados com covid-19 desenvolveram fibrose pulmonar, após a fase aguda da doença. A fibrose pulmonar está relacionada com a proliferação fibroblástica, desencadeando uma deposição de matriz extracelular exacerbada no pulmão, o que pode ocasionar em perda progressiva da função pulmonar. Entretanto, o prognóstico não se mantém fixo e se mostra específico para cada indivíduo (FREITAS et al., 2022).

A fibrose pulmonar manifesta sintomas como dispneia, fadiga, tosse seca, e em certos casos, pode ocorrer deterioração da condição física e perda de peso. Em casos de longo prazo, a difusão de monóxido de carbono tem sua capacidade reduzida, ademais, no exame de espirometria, há um padrão restritivo, em suma, essas são as principais anormalidades funcionais que podem ser encontradas nessa patologia (FREITAS et al., 2022). A complicação do estado físico-funcional e os sintomas (dessaturação, dispneia, fraqueza, tosse e fadiga) podem perdurar por semanas, mesmo posterior a alta hospitalar (SANTANA et al., 2021).

O comprometimento funcional pós-covid-19 pode acarretar no prejuízo para a realização de atividades de vida diária, podendo, também, ter consequências sobre o desempenho profissional e conflitar a interação social. Além disso, o sedentarismo tende a ser mais prevalente, o que pode contribuir para o aumento do risco de comorbidades (SANTANA et al., 2021).

TRATAMENTO

No processo de fibrose pulmonar há uma substituição de parte do tecido funcional do pulmão por um tecido cicatricial, sem função respiratória, levando à insuficiência respiratória e eventualmente à morte do paciente (SPAGNOLO; ROSSI; CAVAZZA, 2014). Dessa maneira, após a investigação por meio de ensaios clínicos randomizados

para o tratamento da fibrose pulmonar, apenas dois antifibróticos demonstraram eficácia, especialmente pirfenidona e nintedanibe, que demonstram capacidade de amenizar o declínio da função pulmonar em cerca de 50% (MARTINEZ et al., 2015), ainda que não existam estudos suficientes para utilização desses medicamentos na fibrose pulmonar (QUINTELLA et al., 2020).

O uso de antifibróticos não deve ser imediato, posto que nos primeiros três meses pós-Covid-19 há uma possibilidade de regressão natural da fibrose pulmonar. O uso desses fármacos deve ser apenas considerado em que haja evidências da evolução da fibrose, monitorando esse avanço através de avaliação funcional e radiológica (KERGET et al., 2022).

O mecanismo de ação dos antifibróticos utilizados no tratamento da fibrose pulmonar causada pela covid-19 ainda não é totalmente conhecido, mesmo que o uso da pirfenidona na Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) seja mais reconhecido, atuando na redução da expressão genética de pró-colágenos (KAMINOSONO et al., 2020). Já a ação da nintedanibe na FBI está relacionada à inibição intracelular de receptores do fator de crescimento derivado de plaquetas, do fator de crescimento de fibroblastos e do fator de crescimento endotelial vascular, sendo aprovado em vários países, incluindo o Brasil, o uso de ambos fármacos para tal doença (PEREIRA et al., 2019).

Ainda que a etiologia da FPI seja desconhecida (LUPPI et al., 2021; KIRBY, 2021), e distinta da fibrose pulmonar causada pela covid-19, o tratamento das duas ocorre de modo similar, marcado não só pela utilização de antifibróticos, mas também de corticosteróides (FREITAS et al., 2022). Os corticosteróides são de grande importância para o tratamento da Covid-19 e para prevenção de suas consequências, a exemplo da Fibrose Pulmonar. Isso ocorre porque essa enfermidade desencadeia uma resposta inflamatória exacerbada emergida pelo Coronavírus, havendo uma secreção elevada de citocina pró-inflamatórias, como *IL-1*, *IFN-γ*, *IL-17*, *TNF*, *IP-10*, *MCP*, causando a Cytokine Release Syndrome (CRS), Síndrome de Liberação de Citocinas (WANG; PERLMAN, 2022).

Dessa forma, o mecanismo de ação dos corticosteróides atua, principalmente, na diminuição da produção de citocinas pró-inflamatórias, além de estimular a produção de moléculas anti-inflamatórias, como a *IL-10*, *IL-1Ra6*, *TGF-b*, *IkB* e *uteroglobulina* (HILAL-DANDAN; BRUNTON, 2015; VIEIRA, 2022).

PROGNÓSTICO

As pesquisas relacionadas à fibrose pulmonar progressiva demonstraram que o prognóstico está intimamente relacionado à idade do paciente, de forma que em enfermos mais idosos há um maior índice de mortalidade (FREITAS et al., 2022). Além disso, a pneumonia secundária à covid-19 pode ocasionar a Exacerbação Aguda (EA) de Doença Pulmonar Intersticial (DPI), ocorrida na inflamação gerada pelo Coronavírus. Essa situação

é marcada pela piora aguda da enfermidade, associada a emergência de novas opacidades em vidro fosco e consolidações em padrão de pneumonia intersticial. Assim, a EA é um fator agravante da doença, estando relacionada a um prognóstico ruim de recuperação (AMARAL et al., 2021).

Alguns achados em imagem, observados na Tomografia Computacional (TC) de tórax, foram descritos como sugestivos de fibrose pulmonar, a exemplo da opacidade vidro fosco nos lóbulos pulmonares, indicando pneumonia, e das bandas parenquimatosas, especialmente nas fases mais tardias (estágios de pico e absorção) (ARAÚJO-FILHO et al., 2020). Dessa forma, a evolução da doença para esses estágios mais avançados está relacionada com uma maior cicatrização do tecido parenquimal, um difícil processo de recuperação e, conseqüentemente, um prognóstico ruim da infecção (VASARMIDI et al., 2020).

CONCLUSÕES FINAIS

Diante do apresentado, fica evidente as conseqüências advindas da infecção provocada pelo Coronavírus, especialmente a fibrose pulmonar, foco deste trabalho. Esse processo é marcado pela substituição do parênquima pulmonar (tecido funcional) por um tecido fibrótico, a partir da inflamação desencadeada pelo vírus, o que leva a uma perda progressiva funcional do sistema respiratório. A fibrose pulmonar pode ser diagnosticada por alterações fibróticas presentes em exames de imagem, a exemplo das bandas parenquimatosas, distorção arquitetônica e opacidade em vidro fosco, além dos sinais laboratoriais (níveis elevados de *IL-6*, *LDH*, *PCR* e *IFN- γ*). Os fatores de risco para essa infecção estão associados à idade elevada, a enfermidades preexistentes, a exemplo de diabetes, cardiopatias, obesidade e doenças/medicamentos que causam a imunossupressão ou imunodepressão, além dos hábitos de vida, especialmente tabagismo e etilismo.

Anteriormente à fibrose pulmonar, ocorrem alguns estágios da infecção pelo Coronavírus: Inicial, Progressivo, de Pico e de Absorção, respectivamente, percorrendo algumas manifestações observadas em exames de imagem, como opacidade em vidro fosco e a consolidação, resultando em uma inflamação aguda e, conseqüentemente, uma tentativa de reparo, resultando na reparação ou fibrose pulmonar. Por um outro lado, as manifestações clínicas são marcadas pela presença de sintomas como dispneia, fadiga, tosse seca e, em alguns casos, perda de peso e comprometimento das condições físicas, assim como prejuízo na capacidade de difusão de monóxido de carbono, em longo prazo.

O tratamento da fibrose pulmonar está associado ao uso de dois antifibróticos, pirfenidona e nintedanibe, os quais atuam amenizando a perda da função pulmonar, além do uso de corticosteróides, que auxiliam na diminuição da resposta inflamatória gerada pela covid-19. O prognóstico ruim da doença é influenciado principalmente pela idade avançada,

presença de exacerbação aguda e evolução progressiva da doença para estágios mais avançados, ocasionando uma maior cicatrização do tecido parenquimal.

REFERÊNCIAS

AMARAL, A. F. et al. Exacerbação aguda de fibrose pulmonar pós-COVID-19: viagens aéreas como um potencial gatilho. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 47, p. e20210208, 15 out. 2021.

ARAÚJO-FILHO, J. A. B. et al. Pneumonia por COVID-19: qual o papel da imagem no diagnóstico? *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 46, n. 2, p. e20200114, 2020.

BADDINI-MARTINEZ, J. et al. Update on diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 41, n. 5, p. 454–466, out. 2015.

BALDI, B. G.; ERICO TANNI, S. Pulmonary fibrosis and follow-up of COVID-19 survivors: an urgent need for clarification. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 34, n. 4, p. e2021, ago. 2021.

BAZDYREV, E. et al. Lung Fibrosis after COVID-19: Treatment Prospects. *Pharmaceuticals*, v. 14, n. 8, p. 807, 2021.

DOCHERTY, A. B. et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *B.M.J.*, v. 369, p. m1985, 2020.

DRAKE, T. M. et al. Outcome of hospitalization for COVID-19 in patients with interstitial lung disease. An international multicenter study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*, v. 202, p. 1656–1665, 2020.

ELLINGHAUS, D. et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *New England Journal of Medicine*, v. 383, p. 1522-1534, jun. 2020.

ESPOSITO, A. J. et al. Increased odds of death for patients with interstitial lung disease and COVID-19: a case-control study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*, v. 202, p. 1710–1713, 2020.

FREITAS, F. C. C. et al. Fibrose pulmonar pós-COVID-19: uma revisão narrativa. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 15, n. 3, p. e9851, mar. 2022.

FREITAS, F. C. C. et al. Fibrose pulmonar pós-COVID-19: uma revisão narrativa. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 15, n. 3, p. e9851, 10 mar. 2022.

GEORGE, P. M. et al. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax*, v. 75, p. 1009–1016, 2020.

GUAN, W. J. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, v. 82, p. 1708–1720, abr. 2020.

HILAL-DANDAN, Randa; BRUNTON, Laurence. **Manual de farmacologia e terapêutica de Goodman & Gilman**. Grupo A, 2015. E-book. ISBN 9788580555066. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788580555066/>. Acesso em: 05 mai. 2023.

JOHN, A. E. et al. COVID-19 and pulmonary fibrosis: A potential role for lung epithelial cells and fibroblasts. **Immunological Reviews**, v. 302, n. 1, p. 228-240.

KAMINOSONO, A. N. et al. Overview de revisões sistemática e avaliação econômica de antifibróticos (nintedanib e pirfenidona) no tratamento da Fibrose Pulmonar Idiopática – FPI. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 10, p. 76258–76274, 2020.

KERGET, B. et al. Comparison of two antifibrotic treatments for lung fibrosis in post-COVID-19 syndrome: A randomized, prospective study. **Medicina Clínica**, 3 mar. 2023.

KIRBY, T. Living with idiopathic pulmonary fibrosis. **Lancet Respir. Med.**, v. 9, n. 2, p. 136-138, 2021.

LECHOWICZ K, et al. COVID-19: The Potential Treatment of Pulmonary Fibrosis Associated with SARS-CoV-2 Infection. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 6, p. 1917, 2020.

LEE, H. et al. Interstitial lung disease increases susceptibility to and severity of COVID-19. **Eur. Respir. J.**, v. 58, p. 2004125, 2021.

LUPPI, F. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis beyond the lung: understanding disease mechanisms to improve diagnosis and management. **Respir Res**, 2021; 22(1): 109.

MEIRELLES, G. DE S. P. COVID-19: a brief update for radiologists. **Radiologia Brasileira**, v. 53, n. 5, p. 320–328, out. 2020.

MONTANI, D. et al. Multidisciplinary approach for post-acute COVID-19 syndrome: time to break down the walls. **European Respiratory Journal**, v. 58, n. 1, p. 2101090, 2021.

MYALL, K. J. et al. Persistent Post-COVID-19 Interstitial Lung Disease. An Observational Study of Corticosteroid Treatment. **Ann. Am. Thorac. Soc.**, v. 18, n. 5, p. 799-806, 2021.

NASCIMENTO, C. R. DO. et al. Quais são os mecanismos celulares relacionados aos eventos tromboembólicos em pacientes com COVID-19? **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 20, p. e20210020, 2021.

NÓBREGA, G. **Covid-19: O Que Todo Médico Precisa Saber**. São Paulo, SP: Thieme Brazil, 2020.

OJO, A. S. et al. Pulmonary Fibrosis in COVID-19 Survivors: Predictive Factors and Risk Reduction Strategies. **Pulmonary Medicine**, v. 2020, p. 1–10, ago. 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Timeline: **WHO's COVID-19 response**. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline>.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). Alerta Epidemiológico – **complicações e sequelas da COVID-19**. 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19>.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). Infográfico - COVID-19 doença causada pelo coronavírus 2019. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/documents/infographic-covid-19-coronavirus-disease-2019-be-aware>>.

PAPIRIS, A.S. et al. Early COVID-19 lockdown in Greece and idiopathic pulmonary fibrosis: a beneficial 'impact' beyond any expectation. **Eur. Respir. J.**, v. 57, p. 2003111, 2021.

PEREIRA, Carlos Alberto de Castro. et al. Segurança e tolerabilidade de Nintedanibe em pacientes com fibrose pulmonar idiopática no Brasil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, V. 45, N. 5, P. e20280414, 2019.

PEREIRA, J. M. Fibrose Pulmonar Idiopática. **Acta Radiológica Portuguesa**, v. 28, n. 108, p. 9–10, 2016.

QUINTELLA, C. M. et al. Fármacos para COVID-19: muito além da cloroquina (testes clínicos para o coronavírus SARS-CoV-2). **Cadernos de Prospecção**, v. 13, n. 3, p. 599, 29 maio 2020.

RICHARDSON, S. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. **J.A.M.A.**, v. 323, p. 2052–2059, 2020.

SANCHEZ-RAMIREZ, D.C.; MACKEY, D. Underlying respiratory diseases, specifically COPD, and smoking are associated with severe COVID-19 outcomes: a systematic review and meta-analysis. **Respir. Med.**, v. 171, p. 106096, 2020.

SILVA, A. L. O. DA; MOREIRA, J. C.; MARTINS, S. R. COVID-19 e tabagismo: uma relação de risco. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, n. 5, 2020.

SPAGNOLO, P.; ROSSI, G.; CAVAZZA, A. Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis and its clinical implications. **Expert Review of Clinical Immunology**, v. 10, n. 8, p. 1005–1017, 23 jun. 2014.

SZE, S. et al. Ethnicity and clinical outcomes in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **E. Clinical. Medicine**, V. 29, p. 100630, 2020.

VALENZUELA, C.; WATERER, G.; RAGHU, G. Interstitial lung disease before and after COVID19: a double threat? **Eur. Respir. J.**, v. 58, p. 2101956, 2021.

VASARMIDI, E. et al. Pulmonary fibrosis in the aftermath of the COVID-19 era (Review). **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 20, n. 3, p. 2557-2560, 2020.

VIEIRA, D. et al. Impacto do uso de corticoides a nível hospitalar na sobrevida de pacientes com COVID-19. **Revista Master - Ensino, Pesquisa e Extensão**, v. 7, n. 14, 2022.

VINÍCIUS, A.; DAIANE F., A.; PITTA, F. Pulmonary rehabilitation after COVID-19. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 47, n. 1, p. e20210034–e20210034, 2021.

WANG, Y. et al. Temporal changes of CT findings in 90 patients with COVID-19 pneumonia: a longitudinal study. **Radiology**. v. 296, p. E55–E64, 2020.

WANG, Y.; PERLMAN, S. COVID-19: Inflammatory Profile. **Annual Review of Medicine**, v. 73, n. 1, p. 65–80, 27 jan. 2022.

ZHU, N. et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 8, p. 727-733, 2020.