

ROCHA; Gabriela Queiroz de Oliveira¹, ESTEVAM; Raíssa Vitória Alves², SILVA; João Vitor Vieira Rodrigues³, SILVA; Mariana Marinho da⁴

RESUMO

Introdução: A fibrose pulmonar progressiva causa declínio funcional irreversível, piora da qualidade de vida e alta mortalidade. Os tratamentos atuais com antifibróticos inibidores pan-PDE4 apenas retardam a progressão, sem interrompê-la, e frequentemente causam eventos adversos como diarreia, que comprometem a adesão, o que reforça a urgência por terapias mais eficazes, como o inibidor seletivo de PDE4B nerandomilast, com potenciais efeitos anti-inflamatórios e antifibróticos e melhor perfil de segurança. **Objetivos:** Explorar as evidências atuais sobre a eficácia, segurança e potencial terapêutico do nerandomilast no tratamento da fibrose pulmonar progressiva. **Métodos:** Foi realizada revisão narrativa de literatura por meio da base de dados PubMed, com o objetivo de identificar estudos que avaliaram o uso do nerandomilast. A busca incluiu artigos originais publicados até julho de 2025, utilizando os descritores “nerandomilast”, “progressive pulmonary fibrosis” e “PDE4B inhibitor”. Foram incluídos quatro artigos, sendo duas revisões e dois ensaios clínicos randomizados. **Resultados:** A fibrose pulmonar progressiva (FPP) é caracterizada por dano alveolar persistente, inflamação crônica e fibrogênese exacerbada, resultando em remodelamento pulmonar irreversível e declínio funcional contínuo. O AMPc, mediador anti-inflamatório e antifibrótico, é degradado pela PDE4, cuja expressão está elevada em pulmões fibrosados. O nerandomilast, inibidor oral seletivo da PDE4B, foi desenvolvido para restaurar os níveis de AMPc, reduzindo a atividade de fibroblastos e a produção de citocinas inflamatórias. Sua seletividade evita a PDE4D, associada a efeitos gastrointestinais, conferindo melhor tolerabilidade que inibidores pan-PDE4. Em modelos pré-clínicos, reduziu a proliferação de fibroblastos, a deposição de colágeno e a inflamação, melhorando a função pulmonar. Possui farmacocinética favorável, com boa absorção oral, biodisponibilidade elevada e distribuição eficiente no pulmão. Em estudo fase II com fibrose pulmonar idiopática, o nerandomilast preveniu o declínio da capacidade vital forçada (FVC) em 12 semanas, com eventos adversos leves, principalmente diarreia. No estudo de fase III FIBRONEER-ILD, envolvendo 1176 pacientes com FPP tratados por 52 semanas, reduziu significativamente a perda de função pulmonar versus placebo. Tanto em monoterapia quanto combinado ao nintedanibe, apresentando melhores resultados quando associado, perfil de segurança semelhante ao controle e diarreia leve como evento adverso mais comum, com baixa taxa de descontinuação. Comparado a nintedanibe e pirfenidona, o nerandomilast tem mecanismo distinto, melhor tolerabilidade e efeito aditivo, destacando-se como terapia emergente para FPP. Estudos pré-clínicos apresentam limitações como curta duração e ausência de dados sobre desfechos secundários relevantes a longo prazo. Persistem lacunas quanto ao impacto em sintomas, subgrupos específicos e outras doenças intersticiais além da fibrose pulmonar idiopática. São necessários estudos prolongados para avaliar segurança, eficácia e benefícios reais na progressão da doença, hospitalizações e mortalidade. **Conclusão:** O nerandomilast demonstrou potencial no controle da FPP, especialmente na fase III, onde reduziu o declínio da FVC. Com mecanismo distinto, melhor tolerabilidade e efeito aditivo em relação aos antifibróticos atuais, surge como opção terapêutica promissora. Ensaios clínicos avançados estão em andamento, mas estudos de longa duração são necessários para confirmar sua

¹ UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE ALAGOAS - UNCISAL, gabriela.rocha@academico.uncisal.edu.br

² UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE ALAGOAS - UNCISAL, raissa.estevam@academico.uncisal.edu.br

³ UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE ALAGOAS - UNCISAL, joao.rodrigues.silva@academico.uncisal.edu.br

⁴ UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE ALAGOAS - UNCISAL, mariana.marinho@academico.uncisal.edu.br

segurança e eficácia na progressão da doença. O fármaco pode representar um avanço significativo no manejo da FPP, ampliando as opções terapêuticas disponíveis.

PALAVRAS-CHAVE: Fibrose pulmonar progressiva, Nerandomilast, Terapia antifibrótica