



SES
Secretaria de Estado
da Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Comissão Estadual de Incorporação de Tecnologias em Saúde – CEITS/SES-GO

1

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA (FPI) NO ESTADO DE GOIÁS – versão 2022

**Autoria: Central Estadual de Medicamentos de Alto Custo
Juarez Barbosa (CEMAC-GO), Coordenação de Avaliação
de Tecnologias em Saúde (CATS/SES-GO) e CEITS-GO**

Este protocolo estadual e o PCDT do Ministério da Saúde, se existir, devem ser considerados como referência diagnóstica e terapêutica pelos profissionais de saúde, em Goiás, para o atendimento de pessoas com o transtorno de saúde supracitado.

Este protocolo é baseado nas diretrizes de tratamento e manejo de pacientes com FPI da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, no consenso da Sociedade Americana, Europeia, Japonesa e Latino-americana de Medicina Torácica e na bula aprovada do medicamento. Literatura sobre o tema também foi pesquisada nas bases de dados científicas PUBMED e SCIELO.

1 INTRODUÇÃO

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é considerada a doença pulmonar intersticial (DPI) idiopática mais comum e amplamente estudada (1), apesar de ser definitivamente reconhecida como uma entidade clínica distinta desde 2000 (2). É uma doença pulmonar debilitante – e, por fim, fatal – que segue um curso variável e imprevisível, caracterizado pela piora progressiva da dispneia e da função pulmonar (3,4).

As diretrizes da Sociedade Torácica Americana (ATS)/Sociedade Respiratória Europeia (ERS) e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia definem a FPI como uma forma específica de pneumonia intersticial fibrosante progressiva crônica, de causa desconhecida, ocorrendo principalmente em adultos mais velhos e limitada aos pulmões (3,4).

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma forma específica de pneumonia intersticial idiopática crônica, fibrosante e de caráter progressivo. Ela ocorre primariamente em adultos idosos, predominantemente nas sexta e sétima décadas, além de ser restrita aos pulmões. O



SES
Secretaria de Estado
da Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Comissão Estadual de Incorporação de Tecnologias em Saúde – CEITS/SES-GO

2

padrão histológico e/ ou radiológico associado à FPI é o de pneumonia intersticial usual (PIU). Uma vez confirmado o padrão histológico de PIU associado à FPI, se estabelece um prognóstico significativamente pior do que o observado em outras pneumonias intersticiais crônicas. Daí a necessidade do estabelecimento de diagnósticos acurados de FPI, o que, sem dúvida, é um processo desafiador (5).

Estudos têm-se levantado a hipótese de que a fibrose pulmonar não é proveniente de uma resposta inflamatória crônica e que ela, tampouco, possui um papel importante na progressão a doença. O mecanismo patogênico estudado sugere que a FPI é uma doença epitelial-fibroblástica, na qual ocorrem interações complexas entre dano celular epitelial alveolar e células mesenquimais, que resultam em reparos desregulados, com citocinas pró-fibróticas excessivas, superprodução de matriz extracelular e angiogênese desordenada (6).

Os fibroblastos possuem um papel central na patogênese da fibrose pulmonar idiopática pela regulação de fatores de crescimento, tais como fator de crescimento transformador beta (TGF- β), fator de crescimento do tecido conjuntivo (CTGF) e crescimento derivado de plaquetas (PDGF), através da deposição excessiva de MEC. Para reduzir a fibrogênese na FPI, foi proposto a importância da atenuação dos fibroblastos e da produção destas citocinas inflamatórias (6,7).

Os dados referentes ao Brasil são escassos. Utilizando-se dados epidemiológicos acerca da fibrose pulmonar idiopática calculados para o Brasil a partir de índices de dois estudos internacionais e de resultados do recenseamento populacional de 2010, supõem-se que, no Brasil, a incidência anual de casos de FPI possa girar entre 6.841 e 9.997 casos (3,5 a 5,1 por 100.000 habitantes) e que a prevalência possa variar entre 13.945 e 18,305 casos (7,1 a 9,4 por 100.000 habitantes). Como a FPI é muito rara em jovens, se limitarmos a análise apenas a faixas etárias a partir dos 55 anos, a prevalência projetada irá girar entre 9.986 e 16.109 casos (5,1 a 8,3 por 100.000 habitantes). Utilizando-se destes dados e os extrapolando para a população do Estado de Goiás, estimada em 2021 pelo IBGE, de 7.206.589 habitantes, pode-se supor que a incidência estaria aproximadamente entre 252 e 368 casos de FPI (8-10).

2 CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE – CID-10

A Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) enquadra-se no CID-10:

- J84.1 – Outras doenças pulmonares intersticiais com fibrose.

3 DIAGNÓSTICO

Para o diagnóstico definitivo de FPI é necessária uma abordagem multidisciplinar integrada, envolvendo pneumologistas, radiologistas e patologistas. O diagnóstico de FPI é baseado na ausência de uma causa conhecida de fibrose pulmonar, associada à presença de padrão de Pneumonia intersticial usual (PIU). Esse é o aspecto chave no processo de diagnóstico. Mesmo quando a biópsia pulmonar cirúrgica (BPC) revela o padrão histológico de PIU, é necessário excluir outras condições clínicas que se associam com esse padrão, incluindo doenças do tecido conectivo, pneumonite de hipersensibilidade na fase crônica (PHC), lesão pulmonar por drogas, asbestose, fibrose pulmonar familiar e síndrome de Hermansky-Pudlak (5).

Pacientes com FPI exibem mediana de sobrevida de 50% em 2,9 anos, a partir do momento do diagnóstico. Contudo, diante das possibilidades variadas que a história natural da doença pode mostrar, é difícil firmar previsões prognósticas acuradas para um paciente com moléstia recém-diagnosticada (5).

FPI é enfermidade que ocorre principalmente em idosos, limitada aos pulmões e definida pelo padrão histopatológico e/ou radiológico de PIU. Deve ser considerado em todos os adultos pacientes com esforço crônico inexplicável dispneia, tosse, crepitações inspiratórias bibasilares, e/ou baqueteamento digital que ocorrem sem sintomas constitucionais ou outros que sugerem uma doença multissistêmica (11,12).

A incidência de FPI aumenta com idade avançada, com apresentação tipicamente que consiste em início insidioso de dispneia em sexta e sétima décadas. Raramente, pacientes com



SES
Secretaria de Estado
da Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Comissão Estadual de Incorporação de Tecnologias em Saúde – CEITS/SES-GO

4

FPI podem apresentar um quadro agudo de exacerbação como manifestação inicial (ou seja, um agravamento inexplicável da dispneia ao longo de algumas semanas e novo vidro fosco opacificação na TCAR com fundo do pulmão fibrótico do lobo inferior doença) (11,12).

Pacientes com FPI que menores de 50 anos são raros; tal pacientes podem manifestar-se posteriormente características de um CTD subjacente que foi subclínica no momento em que a FPI foi diagnosticada ou pode ter FPI familiar (FPF) (11,12).

Mais homens foram relatados com FPI do que mulheres, e a maioria dos pacientes história de tabagismo anterior. Outros fatores de risco associados à FPI incluem refluxo gastroesofágico, infecções virais crônicas, como Vírus Epstein-Barr, hepatite C e uma história familiar de DPI (11,12).

Muitos pacientes também têm outras comorbidades, que incluem enfisema (combinação fibrose pulmonar e enfisema), câncer, hipertensão pulmonar, sono apneia e doença arterial coronariana. Em algumas formas genéticas, há também doença extrapulmonar que se manifesta como insuficiência da medula óssea e doença hepática. Para alguns casos, há risco familiar, pois membros da família (parentes de primeiro grau) também tem FPI (11,12).

Pelo menos 30% dos pacientes que tem doença pulmonar esporádica ou familiar fibrose têm fatores predisponentes genéticos conhecidos por aumentar o risco de fibrose pulmonar, no entanto, os fatores genéticos identificados na telomerase e as vias dos telômeros também estão associadas com outras DPIs (11,12).

As diretrizes publicadas conjuntamente pela *American Thoracic Society* (ATS), *European Respiratory Society* (ERS), *Japanese Respiratory Society* (JRS) e *Asociación Latinoamericana del Tórax* (ALAT) recomendam, para o diagnóstico da FPI, uma combinação de critérios envolvendo aspectos da Tomografia Computadorizada de Alta Resolução (TCAR) com características histopatológicas. Esse documento fortalece conclusões prévias de que a TCAR tem um papel primário no diagnóstico de FPI (5,11-12).

Em um contexto clínico apropriado, um padrão de PIU definitivo à TCAR elimina a necessidade de BPC (Fluxograma 1). Entretanto, em pacientes apresentando TCAR com padrão possível ou inconsistente para PIU, recomenda-se a BPC (Fluxograma 1). As combinações específicas de padrões histopatológicos com os observados à TCAR também

podem fornecer o grau de probabilidade do diagnóstico de FPI como definitivo, provável ou possível (Quadro 2).

Quando os achados da TCAR não podem ser utilizados isoladamente para corroborar o diagnóstico de FPI, dados histopatológicos da biópsia pulmonar cirúrgica (BPC) ou lavagem bronco alveolar (LBA) podem ser usados para corroborar o diagnóstico (11,12).

Uma nova revisão das recomendações de diagnóstico da FPI com base nos mais recentes ensaios clínicos e consenso de especialistas foi publicada pela ATS/ERS/JRS/ALAT em setembro de 2018, classificando os critérios tomográficos como PIU definitiva, PIU provável, padrão indeterminado para PIU e padrão compatível com diagnóstico alternativo a FPI, sendo de suma importância para guiar a conduta médica. No Quadro 1 são mostrados os critérios tomográficos e histológicos sugeridos por esse documento (11,12).

Quadro 1. Padrões e Características da TCAR e Histopatologia da Pneumonia Intersticial Usual (PIU).

PIU definitivo	PIU provável	PIU Indeterminada	Diagnóstico sugestivo de PIU
CRITÉRIOS TOMOGRÁFICOS			
Predominância basal e subpleural com distribuição podendo ser heterogênea ¹ . Variações de distribuição: ocasionalmente difusa, pode ser assimétrica ¹ . Faveolamento com ou sem bronquiectasia de tração ² . Características tomográficas sobrepostas: padrão vidro fosco leve, padrão reticular, ossificação pulmonar ² .	Predominância basal e subpleural com distribuição podendo ser heterogênea. Padrão reticular com bronquiectasias ou bronquiolectasias de tração periférica.	Predominância basal e subpleural. Reticulação sutil. Pode ocorrer leve padrão de vidro fosco ou distorção de arquitetura (padrão precoce de PIU). Achados e/ou distribuição da TC de fibrose pulmonar que não sugerem qualquer etiologia específica. (Verdadeiramente indeterminado)	Achados sugestivos de outros diagnósticos, incluindo: - Achados de TC: Cistos, mosaico acentuado, padrão de vidro fosco predominante, micronódulos abundantes, nódulos centrolobulares, nódulos, consolidação. Achados sugestivos de outros diagnósticos, incluindo: - Distribuição predominante: Peribroncovascular, perilinfática e pulmão superior e médios - Outros: <ul style="list-style-type: none"> • Placas pleurais (considerar asbestose); • Esôfago dilatado (considerar doença do tecido conjuntivo) • Erosão de clavícula distal (considerar artrite reumatoide) • Extenso aumento dos linfonodos (considerar outras patologias) • Espessamento e/ou derrame pleural (considerar doença do tecido conjuntivo/drogas)

Continua...

Quadro 1. Continuação.

PIU definitivo	PIU provável	PIU Indeterminada	Diagnóstico sugestivo de PIU
CRITÉRIOS HISTOLÓGICOS			
Fibrose densa com distorção da arquitetura (ex.: cicatrização destrutiva e/ou faveolamento) Distribuição da fibrose predominante subpleural e/ou parasseptal. Acometimento irregular do parênquima pulmonar pela fibrose Focos fibroblásticos Ausência de achados que sugerem outros diagnósticos	Alguns achados histológicos de PIU definitiva (coluna 1) em extensão que não permite predizer diagnóstico definitivo E Ausência de achados que sugerem outros diagnósticos OU Faveolamento isolado	Fibrose com ou sem distorção de arquitetura com características que favorecem um padrão diferente de PIU ou características que favorecem a PIU secundária a uma outra causa ¹ Alguns achados histológicos de PIU definitiva (coluna 1) mas com evidências sugestivas de outros diagnósticos ²	Características de outros exames histológicos de pneumonia intersticial idiopática (ausência de foco fibroblástico ou fibrose mal formada) em todas as amostras biopsiadas. Achados histológicos indicativos de outras doenças (pneumonite hipersensibilidade, histiocitose de células de Langerhans, sarcoidose, linfangioleiomiomatose)

Fonte: adaptado de Raghu et al.¹²

**1 Granulomas, membranas hialinas (exceto quando associado à exacerbação aguda da FPI, que pode ser a manifestação de apresentação em alguns pacientes), alterações proeminentes centradas nas vias aéreas, áreas de inflamação intersticial sem fibrose associada, pleurite fibrosa crônica acentuada, pneumonia. Tais características podem não ser evidentes ou facilmente vistas a olhos destreinados e muitas vezes precisam ser especificamente procuradas.*

**2 As características que devem levantar preocupações sobre a probabilidade de um diagnóstico alternativo incluem um infiltrado inflamatório celular longe de áreas de faveolamento, hiperplasia linfóide proeminente incluindo centros germinativos secundários e uma distribuição distintamente bronquiocêntrica que pode incluir extensa metaplasia peribronquiolar.*

O algoritmo de diagnóstico recomenda que todos os pacientes com DPI sejam submetidos a uma investigação minuciosa para descartar causas específicas da doença, incluindo investigação de exposição ambiental, uso de medicamentos e testes sorológicos (Fluxograma 1). Se nenhuma causa alternativa for identificada, o padrão da Tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) deve ser considerado (Quadro 2) (11,12).

Quadro 2. Diagnóstico de fibrose pulmonar idiopática baseado em TCAR e padrões de biópsia.

IPF suspected*		Histopathology pattern			
		UIP	Probable UIP	Indeterminate for UIP	Alternative diagnosis
HRCT pattern	UIP	IPF	IPF	IPF	Non-IPF dx
	Probable UIP	IPF	IPF	IPF (Likely)**	Non-IPF dx
	Indeterminate	IPF	IPF (Likely)**	Indeterminate***	Non-IPF dx
	Alternative diagnosis	IPF (Likely)** /non-IPF dx	Non-IPF dx	Non-IPF dx	Non-IPF dx

Fonte: adaptado de Raghu et al.¹²

*“Suspeita clínica de FPI” = padrões sintomáticos ou assintomáticos inexplicáveis de fibrose pulmonar bilateral em uma radiografia de tórax ou tomografia computadorizada de tórax, crepitações inspiratórias bibasilares e idade superior a 60 anos. (Adultos de meia-idade [>40 anos e <60 anos], especialmente pacientes com riscos de fibrose pulmonar familiar, raramente podem apresentar o mesmo cenário clínico do paciente típico com mais de 60 anos.)

** A FPI é o diagnóstico provável quando qualquer uma das seguintes características está presente:

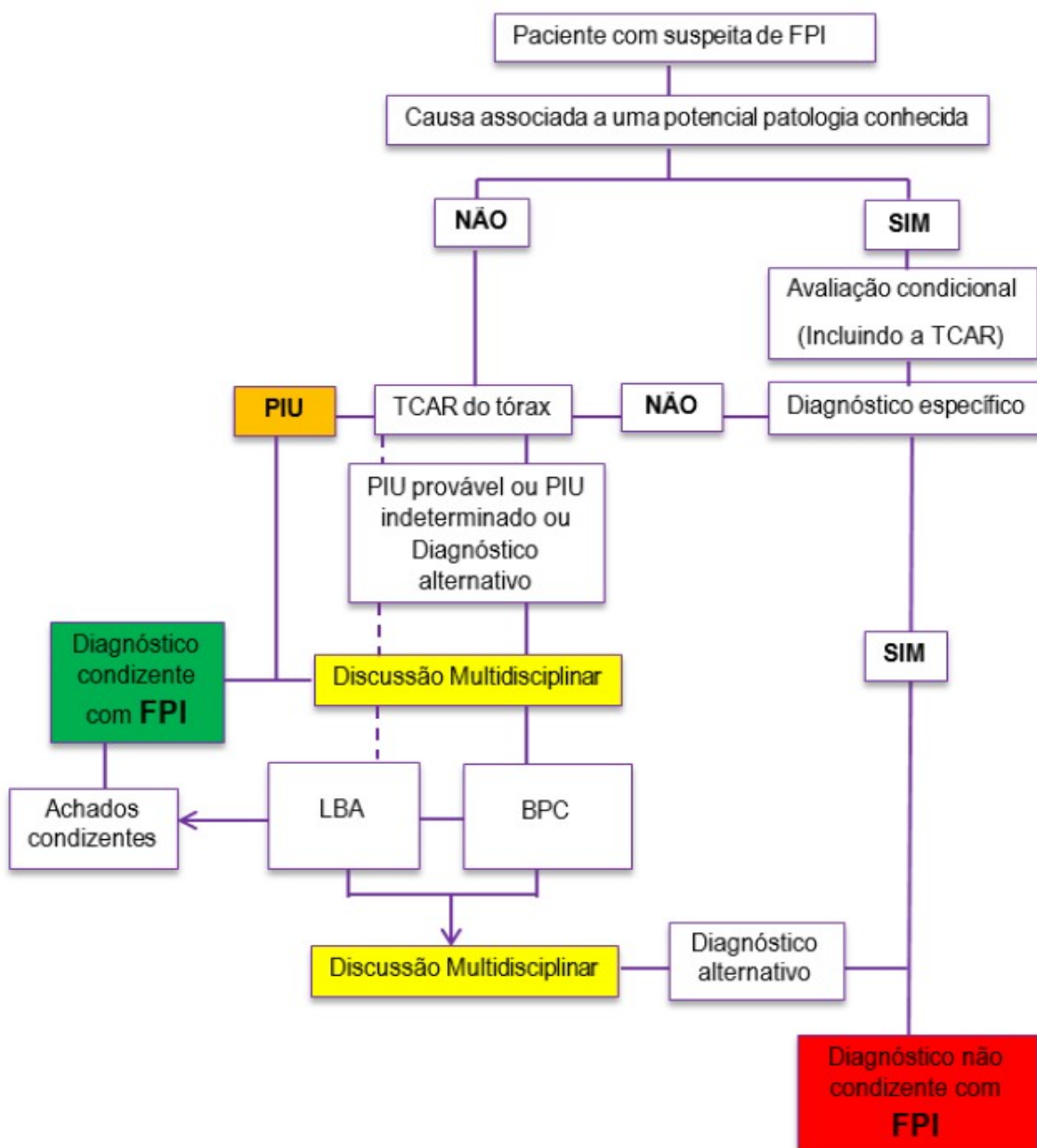
- a) Bronquiectasia/bronquiolectasia de tração moderada a grave (definida como bronquiectasia/ bronquiolectasia de tração leve em quatro ou mais lobos incluindo o lingual como lobo, ou bronquiectasia de tração moderada a grave em dois ou mais lobos) em um homem com mais de 50 anos ou em uma mulher com mais de idade 60 anos;
- b) Reticulação extensa ($>30\%$) na TCAR e idade de >70 anos;
- c) Aumento de neutrófilos e/ou ausência de linfocitose no fluido da LBA;
- d) A discussão multidisciplinar chega a um diagnóstico seguro de FPI.

***Indeterminado:

- a) Sem uma biópsia adequada é improvável que seja FPI;
- b) Com uma biópsia adequada pode ser reclassificado para um diagnóstico mais específico após discussão multidisciplinar e/ou consulta complementar.

dx = diagnóstico; HRCT/TCAR = tomografia computadorizada de alta resolução; IPF/FPI = fibrose pulmonar idiopática; UIP/PIU = pneumonia intersticial usual.

Fluxograma 1. Algoritmo diagnóstico para fibrose pulmonar idiopática (FPI).



Fonte: adaptado de Raghu et al.¹²

MDD = discussão multidisciplinar; PIU = pneumonia intersticial usual; LBA= lavado broncoalveolar; BPC=Biópsia pulmonar cirúrgica; FPI=Fibrose Pulmonar Idiopática; TCAR=Tomografia Computadorizada de Alta Resolução.

Pacientes com suspeita de FPI (ou seja, infiltrados pulmonares bilaterais sintomáticos ou assintomáticos inexplicáveis em uma radiografia de tórax ou tomografia computadorizada

*[TC] de tórax, crepitações inspiratórias bibasilares e idade superior a 60 anos), dispneia inexplicável aos esforços e/ou tosse com evidência de doença pulmonar intersticial (DPI) deve ser cuidadosamente avaliadas quanto a causas potenciais e/ou identificáveis de DPI, como doenças domésticas e exposições ambientais ocupacionais, doença do tecido conjuntivo (CTD) ou toxicidade de drogas. Meia idade adultos (0,40 e ,60 anos), especialmente pacientes com risco de fibrose pulmonar familiar, podem raramente apresentar o mesmo cenário clínico do paciente típico com mais de 60 anos. Se um causa potencial para DPI for identificada, o paciente deve passar por uma avaliação completa para confirmar ou excluir outras causas conhecidas, como pneumonite de hipersensibilidade, DTC, pneumoconiose e causas iatrogênicas (por exemplo, toxicidade de drogas, irradiação). Se um diagnóstico específico não for feito ou se não houver a causa da DPI é identificada, a avaliação adicional é influenciada pelos padrões de TC de alta resolução (TCAR) imagens do tórax e achados clínicos de suporte vieram à tona no curso de exames multidisciplinares discussão para determinar ou excluir o diagnóstico de FPI. A FPI é diagnosticada se o combinação de padrões de TCAR e padrões histopatológicos estão presentes. *A biópsia pulmonar cirúrgica é não indicado em pacientes com alto risco de complicações intra, peri ou pós-operatórias (por exemplo, hipoxemia em repouso e/ou hipertensão pulmonar grave com capacidade de difusão menor que 25% após correção do hematócrito; ver Referência 156). A biópsia pulmonar cirúrgica pode ser desnecessária em alguns casos familiares. O painel não tem recomendação a favor ou contra a biópsia transbrônquica convencional e/ou criobiópsia; entretanto, se realizada, a histopatologia pode ser suficiente em pacientes selecionados (ver texto das questões 5 e 6).*

Para pacientes com DPI recentemente detectada de causa aparentemente desconhecida que são clinicamente com suspeita de FPI e têm um padrão de TCAR de provável PIU, indeterminado ou alternativo diagnóstico, sugere-se análise celular do LBA (11,12).

Conforme o documento emitido pela ATS sobre o diagnóstico da FPI, a despeito de opiniões divergentes, houve acordo de que o LBA é apropriado quando o diagnóstico diferencial radiológico inclui pneumonia eosinofílica, sarcoidose ou infecção. Em

contrapartida, concluiu-se que diagnósticos alternativos que podem ser excluídos pela análise celular do LBA são suficientemente raros em pacientes com TCAR padrão de PIU e que as desvantagens do procedimento normalmente superam as vantagens nesses pacientes (11,12).

A broncoscopia com biópsia transbrônquica (BTB) e LBA tem um papel limitado na FPI. Achados sugestivos de FPI na BTB (incluindo focos fibroblásticos e fibrose heterogênea) podem ser observados ocasionalmente, mas não justificam a realização de broncoscopia de rotina pelo seu conhecido baixo rendimento diagnóstico, visto que a doença é predominantemente periférica e com pouco/nenhum acometimento centrolobular (região mais acessível à biópsia transbrônquica).

O LBA pode revelar aumento de neutrófilos (>3%) e/ou eosinófilos, mas doenças pulmonares fibrosantes em geral podem exibir este padrão, incluindo PH crônica, sarcoidose fibrótica e PINE. Na suspeita de FPI, o achado de linfócitos acima de 30% no LBA deve levar à procura de diagnósticos alternativos, tais como PINE e PH crônica, mas a indicação de LBA nestes casos deve seguir a suspeita clínica. A biópsia cirúrgica deve ser indicada (11,12):

- 1) quando os achados tomográficos não se encaixam no padrão tomográfico de PIU definitiva;
- 2) quando outra condição é possível pelos dados clínicos (ex: exposição compatível com PH), e;
- 3) em pacientes com menos de 40 anos, independente dos achados tomográficos. Por outro lado, a biópsia deve ser evitada em indivíduos idosos, e com comorbidades significativas.

A biópsia por vídeo-toracoscopia permite mais facilmente a retirada de fragmentos de múltiplos lobos, e se associa com maior rendimento diagnóstico. Áreas contendo apenas faveolamento devem ser evitadas. A biópsia deve ser encaminhada para um patologista familiarizado com doenças intersticiais pulmonares, uma vez que o diagnóstico de PIU feito por patologistas gerais é frequentemente equivocado (11,12).

A espirometria com um padrão funcional restritivo e a medida da capacidade de difusão pulmonar para o monóxido de carbono (DLCO) com valor diminuído são exames que podem contribuir no diagnóstico e na monitorização do tratamento da FPI. Ademais os fatores

de risco identificados como associados à exacerbações agudas (EA) incluem capacidade vital forçada (CVF) < 72% do previsto, DLCO < 62%, nunca ter sido fumante e presença de hipertensão arterial pulmonar (5).

Conforme a literatura internacional os volumes pulmonares iniciais em pacientes com FPI são fatores prognósticos significativos em relação à mortalidade nesta doença, pois traduzem o grau de comprometimento fibrótico do parênquima pulmonar e estão relacionados ao estágio da doença no momento do diagnóstico.

Já em relação aos valores iniciais da DCO e sua influência na mortalidade, parece haver um consenso na literatura internacional de que sua associação é significativa. Em casos nos quais se verifica progressão da doença ou falência terapêutica, é comum a observação de redução da DCO em relação aos valores inicialmente encontrados.

A redução da DCO reflete a perda de volume capilar pulmonar, espessamento da membrana alvéolo-capilar e anormalidades na ventilação-perfusão e estas alterações estão associadas a estágios avançados da doença, com maior comprometimento fibrótico do parênquima e, conseqüentemente, menor resposta terapêutica e sobrevida reduzida (11-13).

4 CRITÉRIO DE INCLUSÃO

Serão incluídos os pacientes que preencherem todos os critérios a seguir:

- Pacientes residentes e domiciliados no Estado de Goiás;
- Idade igual ou superior a 40 (quarenta) anos;
- Relatório médico e/ou multidisciplinar informando as manifestações clínicas da doença, bem como, os critérios utilizados para a conclusão do diagnóstico de Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI);
- Laudo do Exame de Espirometria com demonstração de padrão de distúrbio ventilatório restritivo;
- Tomografia do Tórax de Alta Resolução (TCAR)* com padrão confirmatório de PIU;

**Caso a TCAR apresente resultados com padrão de PIU provável ou indeterminada*

apresentar adicionalmente:

- *Laudo anatomopatológico de biópsia pulmonar cirúrgica apontando padrões de PIU ou provável PIU, quando houver necessidade de confirmação diagnóstica e o paciente apresentar condições clínicas para o procedimento (Caso não seja possível a realização deste exame deverá constar no relatório médico o(s) motivo(s) da impossibilidade de realização).*
- *Prova de difusão de monóxido de carbono (DLCO) com diminuição da capacidade de difusão e/ou Laudo do LBA. (Caso não seja possível a realização destes exames deverá constar no relatório médico o(s) motivo(s) da impossibilidade de realização).*

5 CRITÉRIO DE EXCLUSÃO

- Reações de hipersensibilidade conhecidas aos componentes do medicamento pleiteado;
- Pacientes que apresentem laudo de espirometria com a capacidade vital forçada (CVF) e DLCO superior ou igual a 80% dos valores preditos normais; Pacientes que não possuam diagnóstico, conforme explicitado na seção 3.
- Pacientes com contraindicação ao uso de nintedanibe:
 - aumento de transaminases hepáticas alanina aminotransferase (ALT-TGP) e aspartato aminotransferase (AST-TGO) em 3 vezes em relação ao limite superior da normalidade; bilirrubinas (direta, indireta ou total) aumentadas em 2 vezes em relação ao limite superior da normalidade;
 - que necessitaram de fibrinólise, anticoagulação terapêutica de dose completa ou terapia antiplaquetária de dose alta;
 - aqueles em uso de medicamentos metabolizados pela via glicoproteína P (P-gp) ou indutores de CYP3A4.
- Pacientes com contraindicação ao uso de pirfenidona:
 - histórico de angioedema devido ao uso de pirfenidona;
 - insuficiência hepática grave ou terminal;
 - insuficiência renal grave ou doença renal terminal com necessidade de diálise;



SES
Secretaria de Estado
da Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Comissão Estadual de Incorporação de Tecnologias em Saúde – CEITS/SES-GO

13

o adicionalmente, o uso concomitante de fluvoxamina e pirfenidona está contraindicado.

6 TRATAMENTO

Até a elaboração deste protocolo estadual, o Ministério da Saúde não possui PCDT com condutas de tratamento para os pacientes com FPI. Os medicamentos utilizados e disponíveis no SUS são para o tratamento das manifestações e exacerbações da doença, como antitussígenos, analgésicos usuais e opióides, corticoterapia, oxigenoterapia, ou seja, paliativos.

O transplante pulmonar é uma alternativa de tratamento que proporciona um aumento da sobrevida aos pacientes com FPI. Em função da progressão rápida que ocorre em grande parte dos pacientes, pela idade avançada e pelas comorbidades associadas, a FPI é a doença que determina a maior taxa de mortalidade entre os pacientes em lista de espera para transplante pulmonar. Deve-se, portanto, estar atento ao momento correto de encaminhamento desses pacientes para avaliação por um centro de transplantes, uma vez que frequentemente ela acaba ocorrendo tardiamente. O ideal é que os pacientes sejam encaminhados para uma avaliação inicial no momento do diagnóstico de FPI, independentemente do grau de disfunção. As indicações e contraindicações do transplante pulmonar para pacientes com FPI estão listadas no Quadro 7. A sobrevida dos pacientes com FPI submetidos a transplante de pulmão fica em torno de 50% em 5 anos, com mediana de 4,5 anos, sendo pior que a observada em indivíduos submetidos a transplante por outras doenças pulmonares (5,14).

O tratamento farmacológico específico para a FPI tem sido citado em documentos, como as Diretrizes brasileiras para o tratamento farmacológico da fibrose pulmonar idiopática da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (15); nos guias do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) para o nintedanibe (16) e pirfenidona (17). Portanto apesar de diversas drogas terem sido investigadas em ensaios clínicos randomizados como agentes potenciais para o tratamento da FPI, até o momento, apenas duas substâncias, de fato, mostraram eficácia no tratamento da moléstia: a pirfenidona e o nintedanibe (5).

6.1 Pirfenidona

A pirfenidona é um fármaco que tem ação anti-inflamatória e antifibrótica que atua nos receptores de TNF- α e TGF- β , bem como na modulação da oxidação celular. Em última análise, o fármaco inibe a proliferação de fibroblastos com conseqüente redução da síntese e deposição de colágeno. O potencial terapêutico do fármaco foi demonstrado inicialmente por meio de dois ensaios clínicos pequenos, que o compararam com placebo. Posteriormente, outros três estudos se destacaram pela maior homogeneidade dos critérios de inclusão e desfechos, incluindo a avaliação de queda de mais de 10% da CVF em 52 semanas. Esses três estudos, em análise combinada, demonstraram uma redução da queda de CVF, em percentual do previsto, com a dose-alvo de 2.403 mg/dia, assim como a redução do risco de progressão da doença. Nos cinco ensaios clínicos, os eventos adversos foram mais comuns no grupo que recebeu pirfenidona, relacionando-se principalmente à pele (*rash* e fotossensibilidade) e ao trato gastrointestinal (náuseas, dispepsia e perda de apetite) (15).

Apresentação e posologia (18):

- Cápsulas contendo 267 mg de pirfenidona.
- Este medicamento está indicado para pacientes adultos conforme o esquema terapêutico descrito a seguir.

Ao iniciar o tratamento, a dose deve ser escalonada em um período de 14 dias até a dose diária recomendada de 09 (nove) cápsulas por dia, como se segue:

- Dias 1 a 7: uma cápsula, três vezes por dia (801 mg/dia)
- Dias 8 a 14: duas cápsulas, três vezes por dia (1.602 mg/dia)
- Dias 15 em diante: três cápsulas, três vezes por dia (2.403 mg/dia)

A dose diária recomendada para pacientes com FPI é de 03 (três) cápsulas de 267 mg três vezes por dia com alimentos até um total de 2.403 mg/dia. Pacientes que não tomaram 14 (quatorze) dias consecutivos ou mais do medicamento devem reiniciar a terapia se submetendo ao um novo esquema de escalonamento de dose.

6.2 Nintedanibe

O fármaco nintedanibe foi inicialmente desenvolvido como um inibidor dos receptores de VEGF e de FGF, visando sua aplicação em doenças oncológicas. Entretanto, como a substância inibe os receptores de PDGF, essa foi também investigada como terapia para a FPI. O nintedanibe inibe, de modo competitivo, as tirosinoquinases, o que justifica seu amplo potencial de ações, tais como interferir na proliferação e migração de miofibroblastos e fibroblastos, assim como na deposição de matriz extracelular. Evidências mais recentes indicam que o nintedanibe ainda pode reduzir a produção do TGF- β , inibir a formação de redes de fibrinas de colágeno e estimular a produção da proteína D do surfactante (15).

Apresentação e posologia (19):

- Cápsulas contendo 100 mg e 150 mg de esilato de nintedanibe.
- Este medicamento está indicado para pacientes adultos conforme o esquema terapêutico descrito a seguir:
 - A dose diária recomendada para pacientes com FPI é de 01 (um) cápsulas de 150 mg duas vezes por dia, em intervalos de 12 (doze) horas, com alimentos.
 - Além do tratamento sintomático, se for o caso, o manejo das reações adversas de nintedanibe pode incluir a redução da dose e a interrupção temporária até que a reação adversa específica tenha se solucionado a níveis que permitam a continuação da terapia.
 - O tratamento poderá ser reiniciado com a dose completa (150 mg duas vezes ao dia) ou com uma dose reduzida (100 mg duas vezes ao dia). Se o paciente não tolerar 100 mg duas vezes ao dia, o tratamento deve ser descontinuado.
 - Pode ser necessária modificação de dose ou descontinuação de tratamento devido a elevações de enzimas hepáticas.
 - Em casos de interrupções devido à elevação de transaminases (AST ou ALT) > 3 vezes o limite superior de normalidade (LSN), assim que as transaminases voltarem aos valores basais, o tratamento com nintedanibe pode ser reintroduzido com uma dose reduzida (100 mg duas vezes ao dia), a qual subsequentemente pode ser aumentada para a dose completa (150 mg duas vezes ao dia).



SES
Secretaria de Estado
da Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Comissão Estadual de Incorporação de Tecnologias em Saúde – CEITS/SES-GO

16

7 INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO

Os medicamentos pirfenidona e nintendanibe são de uso contínuo. As evidências indicam que tais agentes antifibróticos são, de fato, as únicas opções de tratamento farmacológico capazes de induzir uma redução do declínio funcional na FPI. Ambos reduzem o ritmo de queda da CVF, que é um preditor forte e independente de mortalidade da doença, bem como, a diminuição no número de exacerbações.

Estes medicamentos deverão ser descontinuados nos casos especificados neste protocolo conforme estabelecido na seção “Monitorização”, a seguir.

8 MONITORIZAÇÃO

O tratamento da FPI deve ser multidisciplinar, contemplando as diversas intercorrências provenientes da doença e as peculiaridades de condutas a serem adotadas. Deverão ser apresentados exames e relatório médico a cada 06 (seis) meses de tratamento e/ou quando da solicitação de substituição do medicamento em uso (15).

Os pacientes com FPI devem ser seguidos por equipe multidisciplinar que envolve o fisioterapeuta que indicará a melhor estratégia de reabilitação pulmonar para o paciente, equipe de enfermagem para seguimento, farmacêuticos que o acompanhem dentro do ambiente da Atenção Farmacêutica, médicos clínicos gerais para gerenciamento compartilhado, junto ao especialista Pneumologista e/ou Reumatologista, as usuais comorbidades cardiovasculares e metabólicas apresentadas por esses pacientes. Também se recomenda que junto à equipe haja profissionais da Medicina Paliativa para orientação mesmo em fases mais precoces da doença, bem como assistência de psiquiatras e psicólogos para pacientes e cuidadores, dada a alta taxa de prevalência de doenças mentais nesse grupo de pessoas, notadamente a ansiedade e depressão (20).

Devido aos efeitos indesejáveis dos medicamentos utilizados no tratamento algumas avaliações devem ser adotadas, antes do início do tratamento e após um período previamente estabelecido (15).

Para pirfenidona, devem ser solicitados exames para avaliação da função hepática (ALT, AST, Bilirrubinas e Fosfatase Alcalina), bem como função renal (creatinina sérica) e Beta HCG para gravidez, uma vez que o medicamento é contraindicado nestes casos (15):

PIRFENIDONA	
Elevações de valores de AST e/ou ALT > 3 a < 5 x LSN sem elevação de bilirrubina total.	Após a interrupção do tratamento e a recuperação dos valores das transaminases a $\leq 2,5$ x LSN em conjunto com bilirrubina ao normal, a redução de dose de 200 mg duas vezes ao dia para 150 mg duas vezes por dia e - se uma segunda redução de dose for considerada necessária - de 150 mg duas vezes ao dia para 100 mg duas vezes por dia.
Elevações de valores de AST e/ou ALT > 3 x LSN em conjunto com um aumento de bilirrubina total <p style="text-align: center;">OU</p> Elevações de valores de AST e/ou ALT ≥ 5 x LSN	A menos que haja uma causa alternativa estabelecida, o medicamento deve ser permanentemente descontinuado .

Para nintedanibe, a avaliação das enzimas hepáticas deve preceder ao ajuste de dose ou a interrupção do medicamento, conforme elencado abaixo (15):

NINTEDANIBE	
Elevações de valores de AST e/ou ALT a > 2,5 x LSN em conjunto com elevação de bilirrubina total a $\geq 1,5$ x LSN <p style="text-align: center;">OU</p> Elevações de valores de AST e/ou ALT a > 5 x LSN	Após a interrupção do tratamento e a recuperação dos valores das transaminases a $\leq 2,5$ x LSN em conjunto com bilirrubina ao normal, a redução de dose de 200 mg duas vezes ao dia para 150 mg duas vezes por dia e - se uma segunda redução de dose for considerada necessária - de 150 mg duas vezes ao dia para 100 mg duas vezes por dia.

Elevações de valores de AST e/ou ALT a > 3 x LSN em conjunto com um aumento de bilirrubina total a ≥ 2 x LSN e FA < 2 x LSN	A menos que haja uma causa alternativa estabelecida, o medicamento deve ser permanentemente descontinuado .
--	--

Eventos adversos como diarreia, vômitos, náuseas e outros podem ocorrer e seu manejo deverá ficar a cargo do médico e/ou equipe multidisciplinar, podendo, a critério do médico, o tratamento ser descontinuado por um período ou indefinidamente (15).

O tratamento com os medicamentos deste protocolo deverá ser interrompido quando o laudo de espirometria demonstrar um declínio absoluto de 10% (dez por cento) ou mais na capacidade vital forçada (CVF) prevista em um período de 12 (doze) meses. Para tanto serão avaliados os laudos de espirometria solicitados a cada 06 (seis) meses de tratamento (15).

O quadro a seguir demonstra quais serão os exames a serem solicitados aos pacientes (15):

Medicamento	Abertura de processo* (Início de tratamento)	Monitorização (semestral)
PIRFENIDONA	ALT, AST, bilirrubina direta e indireta, fosfatase alcalina, <i>clearance</i> da creatinina, espirometria e os exames comprobatórios do diagnóstico (ver item “critérios de inclusão”)	ALT, AST, bilirrubina direta e indireta, fosfatase alcalina, <i>clearance</i> da creatinina e espirometria.
NINTENDANIBE	ALT, AST, bilirrubina direta e indireta, fosfatase alcalina, espirometria e os exames comprobatórios do diagnóstico (ver item “critérios de inclusão”)	ALT, AST, bilirrubina direta e indireta, fosfatase alcalina e espirometria.

** Caso o paciente já esteja em uso prévio do medicamento este deverá apresentar os exames que antecederão o início do tratamento farmacológico e o relatório médico deverá explicitar este cenário.*

9 REFERÊNCIAS

1. du Bois RM, Nathan SD, Richeldi L, Schwarz MI, Noble PW. Idiopathic pulmonary fibrosis: lung function is a clinically meaningful endpoint for phase III trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Oct 15;186(8):712-5. Available: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201206-1010PP>.
2. Wollin L, Wex E, Pautsch A, Schnapp G, Hostettler KE, Stowasser S, Kolb M. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2015 May;45(5):1434-45. Available: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00174914>.
3. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, Cottin V, Flaherty KR, Hansell DM, Inoue Y, Kim DS, Kolb M, Nicholson AG, Noble PW, Selman M, Taniguchi H, Brun M, Le Maulf F, Girard M, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, Disse B, Collard HR; INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014 May 29;370(22):2071-82. Available: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1402584>.
4. Richeldi L, Kreuter M, Selman M, Crestani B, Kirsten AM, Wuyts WA, Xu Z, Bernois K, Stowasser S, Quaresma M, Costabel U. Long-term treatment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis with nintedanib: results from the TOMORROW trial and its open-label extension. *Thorax*. 2018 Jun;73(6):581-583. Available: <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209701>.
5. Baddini-Martinez J, Baldi BG, Costa CH, Jezler S, Lima MS, Rufino R. Update on diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2015 Sep-Oct;41(5):454-66. Available: <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132015000000152>
6. Swigris JJ, Brown KK. Fibrose pulmonar idiopática: uma década de progressos. *J Bras Pneumol*. 2006; 32(3):249-60. Available: <https://doi.org/10.1590/S1806-37132006000300012>.
7. Kai Y, Tomoda K, Yoneyama H, Kitabatake M, Nakamura A, Ito T, Yoshikawa M, Kimura H. Silencing of Carbohydrate Sulfotransferase 15 Hinders Murine Pulmonary Fibrosis Development. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2017;6:163-172. Available: <https://doi.org/10.1016%2Fj.omtn.2016.12.008>.
8. Baddini-Martinez J, Pereira CA. How many patients with idiopathic pulmonary fibrosis are there in Brazil? *J Bras Pneumol*. 2015 Nov-Dec;41(6):560-1. Available: <https://doi.org/10.1590/S1806-37562015000000165>. Erratum in: *J Bras Pneumol*. 2016 Jan-Feb;42(1):78. Available: <https://doi.org/10.1590%2FS1806-37562016000000165errata>.
9. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(4):967-72. Available: <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.150.4.7921471>.
10. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(7):810-6. Available: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200602-163OC>.
11. Almeida RF, Watte G, Marchiori E, Altmayer S, Pacini GS, Barros MC, Paza Junior A, Runin AS, Salem MCGG, Hochhegger B. High resolution computed tomography patterns in interstitial lung disease (ILD): prevalence and prognosis. *J Bras Pneumol*. 2020 Mar 9;46(5):e20190153. Available: <http://dx.doi.org/10.36416/1806-3756/e20190153>.
12. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, Behr J, Cottin V, Danoff SK, Morell F, Flaherty KR, Wells A, Martinez FJ, Azuma A, Bice TJ, Bouros D, Brown KK,

Collard HR, Duggal A, Galvin L, Inoue Y, Jenkins RG, Johkoh T, Kazerooni EA, Kitaichi M, Knight SL, Mansour G, Nicholson AG, Pipavath SNJ, Buendía-Roldán I, Selman M, Travis WD, Walsh S, Wilson KC; American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Society. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2018 Sep 1;198(5):e44-e68. Available: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201807-1255ST>.

13. Rubin AS, Moreira JS, Porto NS, Irion L, Moreira RF, Ssheidt B. Prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis. J Bras Pneumol. 2000;26(5):227-234. Available: <https://doi.org/10.1590/S0102-35862000000500002>

14. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, Lederer DJ, Mulligan MJ, Patterson GA, Singer LG, Snell GI, Verleden GM, Zamora MR, Glanville AR. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant. 2015 Jan;34(1):1-15. Available: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2014.06.014>.

15. Baddini-Martinez J, Ferreira J, Tanni S, Alves LR, Cabral Junior BF, Carvalho CRR, Cezare TJ, Costa CHD, Gazzana MB, Jezler S, Kairalla RA, Kawano-Dourado L, Lima MS, Mancuzo E, Moreira MAC, Rodrigues MP, Rodrigues SCS, Rubin AS, Rufino RL, Steidle LJM, Storrer K, Baldi BG. Brazilian guidelines for the pharmacological treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Official document of the Brazilian Thoracic Association based on the GRADE methodology. J Bras Pneumol. 2020 Mar 2;46(2):e20190423. Available: <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20190423>.

16. NICE - National Institute for Clinical Health and Care Excellence. Nintedanib for treating idiopathic pulmonary fibrosis. London;2016 Jan 27. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta379/resources/nintedanib-for-treating-idiopathic-pulmonary-fibrosis-pdf-82602797638597>.

17. NICE - National Institute for Clinical Health and Care Excellence. Pirfenidone for treating idiopathic pulmonary fibrosis. London; 2018 Feb 6. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta504/resources/pirfenidone-for-treating-idiopathic-pulmonary-fibrosis-pdf-82606719541957>.

18. Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Esbriet® (pirfenidona): bula do profissional [Internet]. São Paulo: Roche; 2022. 18 p. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=101000663>.

19. Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda. Ofev® (esilato de nintedanibe): bula do profissional [Internet]. Itapeverica da Serra, SP: Boehringer Ingelheim; 2021. 36 p. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=103670173>.

20. Antoniou K, Kamekis A, Symvoulakis EK, Kokosi M, Swigris JJ. Burden of idiopathic pulmonary fibrosis on patients' emotional well being and quality of life: a literature review. Curr Opin Pulm Med. 2020 Sep;26(5):457-463. Available: <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000703>.