

NORMA TÉCNICA 01/2021

FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA

1. INTRODUÇÃO

A Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) é definida como uma forma específica de pneumonia intersticial crônica fibrosante, progressiva e de causa desconhecida e que está associada ao padrão histológico e/ou radiológico de pneumonia intersticial usual (PIU). Assim como em inúmeras outras doenças pulmonares intersticiais (DPI), na FPI predomina o padrão restritivo e seus principais sintomas são a dispneia progressiva e a tosse seca, evoluindo com a perda progressiva da função pulmonar.

A etiologia da FPI é ainda desconhecida, mas alguns fatores de risco já foram estabelecidos. Entre eles estão, por exemplo, alguns agentes infecciosos - como o vírus da hepatite C e o vírus Epstein-Barr- a exposição ambiental à poeira -de animais (gado, pássaros), de rochas e de metais- a exposição ao pó da madeira e a exposição ocupacional de cabeleireiros. Algumas comor2 vezes ao dia, como o diabetes mellitus e a doença do refluxo gastroesofágico, também parecem aumentar o risco de ocorrência da FPI. Sabe-se também que a FPI pode ser familiar, estes casos correspondem a menos de 5% do total e manifestam-se mais precocemente. Quando o histórico familiar é positivo, ele é um fator de risco extremamente importante. O tabagismo (pregresso ou presente), principalmente quando a carga excede 20 anos-maço, é um fator predisponente muito significativo.

Apesar de ser uma DPI, os processos fisiopatológicos envolvidos na FPI não se restringem ao interstício. Nessa doença ocorre uma resposta exacerbada ao dano no epitélio alveolar. Após sofrer a injúria, o epitélio fica ativado e secreta fatores de crescimento, além de ativar vias inflamatórias e vias de reparo e sinalização celular. Esses eventos levam à exsudação de fibrina, migração de fibroblastos e formação de focos fibroblásticos, acúmulo de matriz extracelular, destruição da membrana basal epitelial, além de reparo mesenquimal anormal. Contrapondo-se ao reparo tecidual normal, na FPI, os miofibroblastos são resistentes à apoptose, o que garante a manutenção do processo, conferindo o caráter crônico e progressivo da doença. Esses eventos resultam, então, na fibrose pulmonar, associada à perda da arquitetura do órgão e à progressiva

perda de sua função. Na FPI há uma exacerbação de fatores de crescimento pró-fibrogênicos associada a uma redução dos fatores anti-fibrogênicos e anti-inflamatórios.

A FPI é uma doença rara e devastadora, tendo alta morbimortalidade. Seu prognóstico é reservado, com uma sobrevida média de dois a cinco anos. Além disso, o curso clínico da doença é imprevisível, podendo ser rapidamente progressivo e com exacerbações agudas, com alta mortalidade precoce, ou assumir caráter lentamente progressivo. Nesta categoria, a sobrevida pode chegar a 10 anos. Sabe-se que o grau inicial de dispneia está inversamente relacionado à sobrevida. Além disso, outros parâmetros, como a capacidade de difusão (DLCO), a capacidade vital forçada (CVF), o teste de caminhada de seis minutos, bem como a idade, o gênero e aspectos fisiológicos do indivíduo têm sido utilizados na tentativa de se estimar a sobrevida do paciente. Também já foi mostrado que pacientes mais precocemente referenciados para centros especializados têm uma sobrevida maior.

A FPI é, enfim, uma doença limitada aos pulmões, cujo diagnóstico e manejo são ainda desafiadores. Seus sintomas são inespecíficos e podem ser confundidos com aqueles causados pelo tabagismo, pelas doenças pulmonares obstrutivas crônicas (DPOC) ou mesmo pela senilidade. Recentemente, novos tratamentos se tornaram disponíveis com a finalidade de retardar progressão da piora funcional nestes pacientes, diminuir exacerbações.

Em 26 de outubro de 2015, a ANVISA -Agencia Nacional de Vigilância Sanitária -publicou no Diário Oficial da União, através da Resolução -RE Nº 2.954, a aprovação do medicamento Nintedanibe, e em 13 de junho de 2016, através da Resolução -RE Nº 1.548, a aprovação da Pirfenidona. O tratamento com Nintedanibe e Pirfenidona, disponíveis em muitos países, são indicados para tratamento da FPI por diversas sociedades médicas bem como pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT).

Os sintomas habituais da FPI são a dispneia progressiva e tosse, ambas podendo ser incapacitantes. O tempo de história varia em geral de 6 a 24 meses até o diagnóstico. Ocasionalmente, a doença é detectada na fase assintomática. O diagnóstico de FPI é baseado no quadro clínico, laboratorial, tomográfico e histológico na ausência de uma causa conhecida para doença intersticial fibrosante.

2. CÓDIGO INTERNACIONAL DA DOENÇA (CID-10)

J84.1 - Fibrose pulmonar

3. MEDICAMENTOS

O tratamento farmacológico específico inclui duas drogas recentemente incorporadas ao arsenal terapêutico e que foram amplamente testadas em ensaios clínicos. Atualmente há duas drogas que comprovadamente retardam a progressão da piora funcional, podendo até mesmo em alguns casos, estabilizar a doença: o nintedanibe e a pirfenidona. A atualização de 2015 da diretriz das sociedades ATS/ERS/JRS/ALAT sobre o tratamento de FPI já sugeria o uso de pirfenidona ou de nintedanibe como opções terapêuticas para o tratamento da FPI. O Nintedanibe foi aprovado pela ANVISA e publicado no D.O.U. em 26/10/2015 através da Resolução - RE Nº 2.954, de 23 de outubro de 2015. A Pirfenidona foi aprovada pela ANVISA e publicado no D.O.U. em 13/06/2016 através da Resolução - RE Nº 1.548, de 10 de Junho de 2016.

É importante ressaltar que, no presente momento, as evidências quanto à eficácia de ambas as drogas se restringem à FPI, e não a outras formas de doenças intersticiais pulmonares fibrosantes, tais como Pneumonite por Hipersensibilidade Crônica (PHC) ou comprometimento pulmonar por doenças colágeno-vasculares. Além disso, no presente momento, ainda não há indicação para o uso das duas drogas em associação, ainda que estudos já sugiram a segurança desta conduta.

3.1- NINTEDANIBE

Mecanismo de ação:

O nintedanibe foi inicialmente chamado de BIBF 1120. A molécula é um derivado da família das indolinonas, que foi desenvolvida originalmente como um agente inibidor da angiogênese para ser empregado no campo da oncologia.

Os mecanismos pelos quais o nintedanibe age na FPI envolvem a inibição da atividade de receptores cuja ação depende de tirosina quinases. A droga bloqueia pontos intracelulares de ligação do ATP em tirosina quinases específicas. Como consequência, ocorre a inativação de

receptores celulares para mediadores envolvidos no desenvolvimento da fibrose pulmonar, em especial os receptores para FGF e PDGF.

Além disso, o nintedanibe também inibe a ação de receptores para VEGF. Como consequência, ocorre prejuízo na proliferação de fibroblastos e redução da deposição de matriz extracelular. Os efeitos terapêuticos esperados desta medicação nos pacientes com FPI são: diminuir a progressão da doença por reduzir o declínio da função pulmonar, redução na mortalidade por todas as causas e redução no risco de exacerbações agudas.

Fármaco:

Esilato de nintedanibe

150 mg (contém 150 mg de nintedanibe, correspondentes a 180,6 mg de esilato de nintedanibe).

O medicamento deve ser conservado sob refrigeração (temperatura entre 2° C e 8° C) e na embalagem original para proteger da umidade.

Esquema de administração:

A dose indicada para tratamento da FPI é de 1 cápsula de 150 mg 2 vezes ao dia, administradas em intervalos de 12 horas. As cápsulas de nintedanibe devem ser administradas com alimentos e devem ser ingeridas não mastigadas com um copo de água.

Caso ocorram efeitos adversos, a dose pode ser diminuída para 150 mg 1 vez ao dia, ou a terapia pode ser descontinuada. Se uma dose for esquecida, a próxima dose ser tomada no tempo programado. O paciente deve ser avisado para não compensar a dose esquecida.

A dose total diária não deve exceder 300 mg ao dia.

Precauções:

Os efeitos adversos mais comumente associados ao uso da medicação são de natureza digestiva, em especial, diarreia, náuseas, vômitos, dor abdominal e perda de peso. A diarreia está presente em aproximadamente 62% dos pacientes em uso de nintedanibe, mas costuma ser controlada com a associação de loperamida. Apenas <5% dos pacientes interromperam o nintedanibe devido à diarreia. É sugerida especial atenção e vigilância em pacientes cardiopatas, principalmente portadores de ateromatose coronariana, e em uso de anticoagulantes.

Outro efeito adverso é a hepatite medicamentosa e o manejo do aumento de TGO e TGP deve ser realizado de acordo com o **Quadro 3**.

Antes de iniciar a terapia, deve ser realizada avaliação laboratorial hepática (ALT, AST e Bilirrubinas). O uso de nintedanibe não é recomendado em populações com prejuízo de moderado a grave da função hepática.

Quadro 3 - Manejo do aumento da TGO e TGP:

3x a <5x LSN	5x a <8x LSN	≥ 8x LSN ou sinais de dano hepático severo
Redução de dose para 150 mg 1 vez ao dia OU interrupção do tratamento com nintedanibe	Interrupção do tratamento com nintedanibe	Descontinuação permanente do tratamento com nintedanibe
Teste laboratorial repetido dentro de 48-72 horas e conforme clinicamente indicado, incluindo TGP, TGO, AP, bilirrubina total, eosinófilos	Teste laboratorial repetido dentro de 48-72 horas e conforme clinicamente indicado, incluindo TGP, TGO, AP, bilirrubina total, eosinófilos	Avaliação clínica adicional de ferimento hepático, incluindo teste laboratorial (por exemplo, química, hematologia, sorologia de hepatite, TSH, INR) e ultrassom abdominal de acordo com a prática de rotina
Se TGO e TGP <3x LSN após ≥2 semanas: Retornar para 150mg 2 vezes ao dia se reduzido Continuar o monitoramento de transaminase durante ≥8 semanas (duas vezes por semana) Se TGO ou TGP ≥3x LSN após ≥2 semanas: Descontinuação permanente do tratamento e observação de perto	Se TGO e TGP <3x LSN após 2 semanas ou posteriormente: Reiniciar em dose de 150 mg 2 vezes ao dia Continuar o monitoramento de transaminase durante ≥8 semanas (duas vezes por semana) Se TGO ou TGP ≥3x LSN ≥2 semanas: Descontinuação permanente do tratamento e observação de perto	

Aumento nas transaminases hepáticas (TGO ou TGP ≥3x LSN-Limite Superior de Normalidade) está em paralelo ao aparecimento de fadiga, náusea, vômito, dor ou sensibilidade no quadrante abdominal superior direito, febre, erupção cutânea e/ou eosinofilia (>5%) ou bilirrubina total >1,5x LSN ou INR >1,5. TGP, alanina transaminase; TGO, aspartato

transaminase ; AP, fosfatase alcalina; 2 vezes ao dia, duas vezes ao dia; TSH, hormônio estimulante da tireoide; INR, razão internacional normalizada; LSN, limite superior de normalidade.

3.2 - PIRFENIDONA

Mecanismo de ação:

Em modelos murinos de fibrose pulmonar induzida por bleomicina, a droga se mostrou capaz de diminuir a expressão de vários fatores pró-fibróticos no tecido pulmonar e/ou no lavado broncoalveolar. Pirfenidona foi capaz de prevenir o acúmulo de hidroxiprolina, procolágeno I e III, células inflamatórias e fator de crescimento transformador $\beta(43)$. Posteriormente, resultados em culturas de células humanas realizadas in vitro, revelaram que pirfenidona diminui a proliferação de fibroblastos, reduz as reações decorrentes da ativação do fator de crescimento transformador β , e reduz os níveis de um marcador de miofibroblastos (actina de músculo liso α) e da proteína de choque 47(44, 45).

Estudos recentes comprovaram a eficácia na redução da evolução da doença, sendo que os estudos agrupados indicam uma possível redução na mortalidade nesta doença. No Estudo *Assessment of Pirfenidone to Confirm Efficacy and Safety in Idiopathic Pulmonary Fibrosis* (ASCEND) o uso de pirfenidona esteve associado a um menor ritmo de queda da CVF e a um maior tempo livre de progressão da doença.

Fármaco: Pirfenidona.

Apresentação em cápsula de 267 mg. Não deve ser conservado em temperatura acima de 30°C.

Esquema de administração:

Após o início do tratamento, a dose deve ser ajustada até à dose diária recomendada de nove cápsulas ao dia (2.403 mg), seguindo o seguinte esquema:

- 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).
- A partir do dia 15: três cápsulas, três vezes por dia (2.403 mg/dia).

Precauções:

Aos doentes com intolerância à terapêutica devido a efeitos secundários gastrointestinais, deve ser orientada a necessidade de ingerirem o medicamento com alimentos. No caso de persistência dos sintomas, a dose de pirfenidona pode ser reduzida para 1 a 2 cápsulas (267 mg a 534 mg), 2 a 3 vezes/dia com alimentos, com novo aumento até à dose diária recomendada, em função da tolerância. Se os sintomas continuarem, os doentes podem ser instruídos a interromperem o tratamento durante 1 a 2 semanas para permitir a resolução dos sintomas.

Os doentes podem desenvolver erupção cutânea ou reação de fotossensibilidade ligeira a moderada após exposição ao sol e devem ser orientados a utilizarem diariamente um protetor solar e evitarem de forma preventiva a exposição solar. A dose de pirfenidona pode ser reduzida e, após a resolução da erupção cutânea, novamente ajustada até à dose diária recomendada, mediante critério médico.

Caso haja elevação significativa da ALT/AST, com ou sem elevação das bilirrubinas, a dose de pirfenidona deve ser ajustada ou o tratamento interrompido. Se o doente apresentar uma elevação da aminotransferase para >3 e ≤ 5 vezes o LSN após o início de pirfenidona, o uso concomitante de inibidores da função hepática moderados e fortes do citocromo P450 (CYP1A2) devem ser interrompidos (tais como ciprofloxacina), as outras causas possíveis excluídas e o doente monitorizado de perto. Se for clinicamente adequado, a dose de pirfenidona deve ser reduzida ou interrompida. Depois da normalização dos testes da função hepática, Esbriet® pode ser ajustado de novo para a dose diária recomendada, se tolerada. Se a elevação de aminotransferases for ≥ 5 vezes o LSN, associada ou não a sintomas ou hiperbilirrubinemia, pirfenidona deve ser interrompido em definitivo. É recomendada maior atenção em pacientes em uso de omeprazol, por alterar a biodisponibilidade da pirfenidona.

3.3 - Tempo de tratamento:

O tratamento para os dois fármacos aqui apresentados é contínuo, sem duração previamente definida.

3.4 - Benefícios esperados:

Redução significativa no declínio da função pulmonar para as duas medicações e menor risco de exacerbação da doença, resultando em menor mortalidade e hospitalizações. Tais desfecho tem impacto relevante no tempo de sobrevivência dos pacientes com FPI.

3.5 - Monitorização:

Os pacientes com FPI em uso de terapia específica devem preferencialmente ser acompanhados em centros de referência para tratamento de doenças pulmonares intersticiais.

Deve haver monitorização pela equipe assistente a cada consulta: dose em uso, efeitos adversos, transporte e armazenamento adequado do medicamento.

Os efeitos adversos gastrointestinais devem ser tratados com uso de medicamentos sintomáticos, conforme julgamento médico.

Frente ao potencial efeito hepatotóxico das duas medicações, devem ser realizadas medidas séricas de transaminases a cada mês nos primeiros seis meses de tratamento e, posteriormente, a cada três meses.

Recomenda-se monitorizar a resposta terapêutica com realização de medida da CVF através de espirometria a cada 6 meses.

4. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico definitivo de FPI costuma ser estabelecido através de uma abordagem multidisciplinar integrada, envolvendo pneumologistas, radiologistas e patologistas, porém nem sempre necessária.

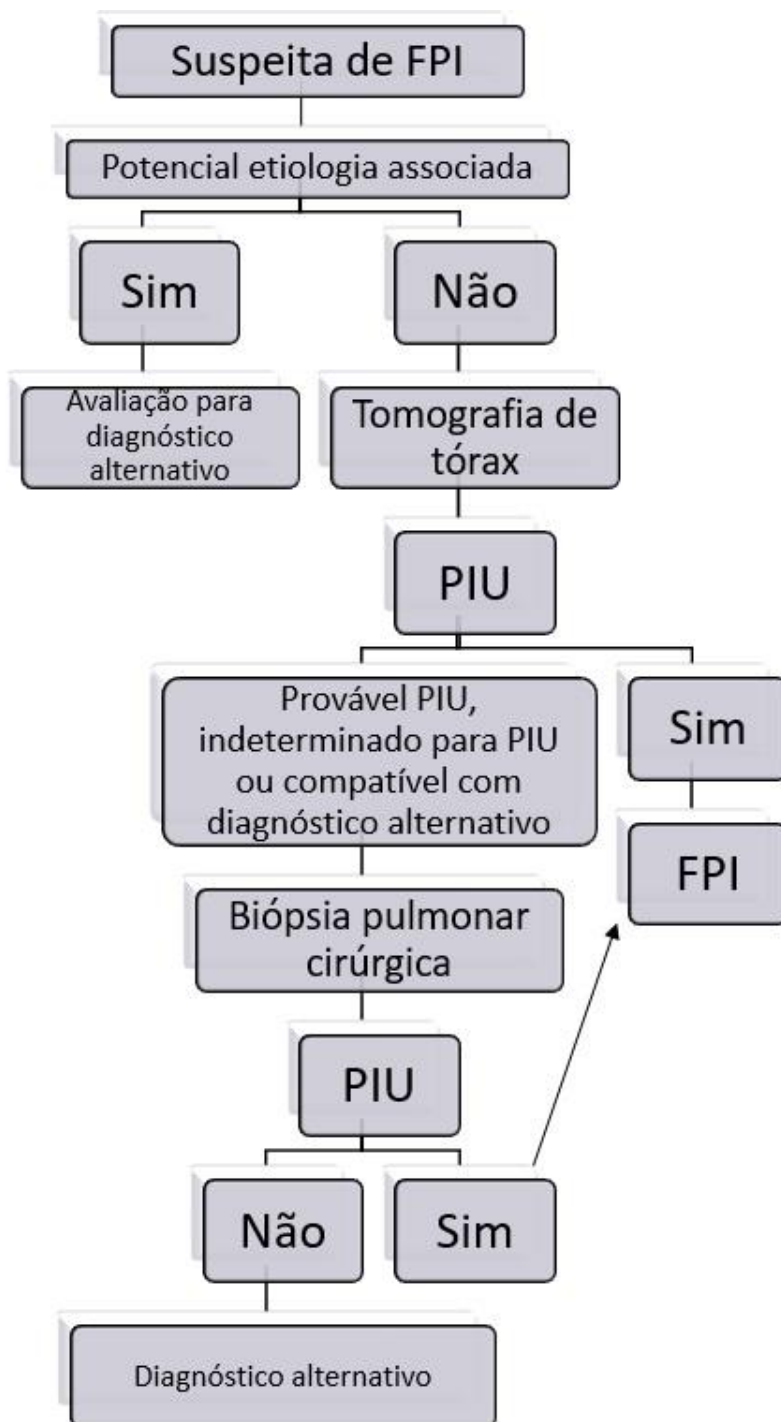
4.1. EXAMES

Os objetivos da propedêutica complementar são:

- Obter dados para consubstanciar a suspeita clínica;
- Excluir outras etiologias de doença pulmonar intersticial, identificando as consideradas tratáveis;
- Estabelecer o diagnóstico funcional, a fim de que possa ser planejado o tratamento apropriado.

Uma apresentação clínica compatível e o padrão característico de PIU na TCAR são suficientes para o diagnóstico ser considerado definitivo, sem necessidade de realizar biópsia pulmonar cirúrgica (BPC). Um algoritmo diagnóstico para FPI é descrito no fluxograma 1. Porém, mesmo com os achados típicos na TCAR, é muito importante lembrar que o diagnóstico de FPI requer a exclusão de todas as outras causas conhecidas de DPI, incluindo exposições

ocupacionais e ambientais relevantes, colagenoses (mesmo sem achados aparentes) e lesões pulmonares por drogas.



Fluxograma1- Algoritmo diagnóstico FPI -Adaptado: Raghu G, et al. Am J Respir Crit Care Med Vol 198, Iss 5, pp e44–e68, Sep 1, 2018.

A última diretriz das sociedades ATS/ERS/JRS/ALAT publicada em setembro de 2018 classificou 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 sugeridos por esse documento. A mesma Diretriz também sugeriu critérios para os achados histológicos na biópsia, divididos em PIU definitiva, PIU provável, padrão indeterminado para PIU e padrão compatível com diagnóstico alternativo a FPI, descritos no **Quadro 2**. Um quadro de interação entre os critérios tomográficos e histológicos orienta a classificação diagnóstica do paciente, como visto no **Quadro 3**.

Padrão PIU* definitivo	Padrão PIU* provável	Padrão indeterminado para PIU*	Padrão compatível com diagnóstico alternativo a PIU
Predominância basal e subpleural de distribuição por vezes heterogênea. Alterações reticulares. Faveolamento com ou sem bronquiectasias de tração.	Predominância basal e subpleural. Alterações reticulares com bronquiectasias e bronchiolectasias de tração. É aceitável o achado de discreto vidro fosco.	Predomínio basal e periférico. Reticulação sutil: pode haver discreto vidro fosco ou distorção arquitetural ("PIU precoce"). Achados e/ou distribuição de fibrose pulmonar que não sugerem alguma etiologia específica.	Achados sugestivos de outros diagnósticos, incluindo: Achados tomográficos: cistos, mosaico acentuado, vidro fosco como padrão predominante, micronódulos abundantes, consolidações. Predominância peribroncovascular, perilinfática ou de campos médios e superiores. Placas pleurais, ectasia esofágica, erosão de clavícula distal, linfonodomegalia exuberante, derrame e/ou espessamento pleural.

Quadro 1- Critérios para o padrão PIU na tomografia de tórax de alta resolução segundo diretriz 2018 da ATS/ERS/JRS/ALAT.

A broncoscopia com biópsia transbrônquica (BTB) e lavado bronco-alveolar (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:

- 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 comor2 vezes ao dia ades significativas.

A biópsia por videotoracoscopia 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.

Padrão PIU* definitivo	Padrão PIU* provável	Padrão indeterminado para PIU*	Padrão compatível com diagnóstico alternativo a PIU
Fibrose densa com distorção arquitetural (cicatrização destrutiva e/ou faveolamento). Distribuição da fibrose predominante subpleural e/ou parasseptal. Acometimento heterogêneo do parênquima pulmonar. Focos fibroblásticos. Ausência de achados incompatíveis com PIU.	Achados histológicos de PIU definitiva mas em extensão que impede definir como PIU e: Ausência de achados compatíveis com diagnóstico alternativo OU faveolamento isolado.	Fibrose com ou sem distorção arquitetural com achados que sugerem PIU por alguma etiologia outra (artrite reumatóide u asbestose, por exemplo). Alguns achados típicos de PIU porém também há achados compatíveis com outros diagnósticos.	Achados compatíveis com outras pneumopatias fibrosantes (ausência de focos fibroblástico ou fibrose frouxa/malformada) em mais de um local biopsado. Achados de outras doenças (pneumonite de hipersensibilidade, histiocitose de células de Langerhans, sarcoidose).

Quadro 2 - Critérios diagnósticos de fibrose pulmonar idiopática em função de achados histológicos preconizados pelo novo consenso 2018 da ATS/ERS/JRS/ALAT.

<u>Suspeita para FPI</u>		<u>Padrão histológico</u>			
		<u>PIU</u>	<u>Provável PIU</u>	<u>Indeterminado para PIU</u>	<u>Diagnóstico Alternativo</u>
<u>Padrão tomográfico</u>	<u>PIU</u>	<u>FPI</u>	<u>FPI</u>	<u>FPI</u>	<u>Incompatível com FPI</u>
	<u>Provável PIU</u>	<u>FPI</u>	<u>FPI</u>	<u>Provável FPI</u>	<u>Incompatível com FPI</u>
	<u>Indeterminado para PIU</u>	<u>FPI</u>	<u>Provável FPI</u>	<u>Indeterminado para FPI</u>	<u>Incompatível com FPI</u>
	<u>Diagnóstico Alternativo</u>	<u>Provável FPI</u>	<u>Incompatível com FPI</u>	<u>Incompatível com FPI</u>	<u>Incompatível com FPI</u>

Quadro 3 – Diagnóstico de fibrose pulmonar idiopática baseado na análise combinada de critérios tomográficos e histológicos. Adaptado de Raghu et al, 2018.

A velocidade de hemossedimentação (VHS) pode estar elevada. Fator anti-núcleo (FAN) e fator reumatoide (FR) em baixos títulos podem ser observados em até 25% dos casos, mas não têm implicação prognóstica ou terapêutica. Recomenda-se a dosagem dos anticorpos anticitrulinados cíclicos (anti-CCP), para eventual confirmação de artrite reumatoide, em caso de positividade para fator reumatóide em altos títulos. Títulos de FAN $\geq 1:320$ devem levar a uma pesquisa mais extensa de doenças do tecido conectivo, especialmente esclerose sistêmica, que pode se apresentar sem os estigmas cutâneos característicos.

As provas de função pulmonar na FPI geralmente apresentam redução dos volumes pulmonares, elevação dos fluxos expirados, elevação da relação VEF1/CVF e redução da difusão de monóxido de carbono (DCO). O comprometimento da troca gasosa com elevação do gradiente alvéolo-arterial $[P(A-a)O_2]$ e a redução da DCO são achados precoces na doença. Os testes de função pulmonar são úteis na avaliação inicial do paciente e no acompanhamento longitudinal. Há atualmente alguns modelos de predição que são utilizados para avaliação prognóstica na FPI, sendo o desenvolvido por Soares e *col.* (avalia a dispneia, DCO, CVF, VEF1/CVF) o mais acurado para estimar a sobrevida destes pacientes.

4.2. EXAME FÍSICO

O exame físico demonstra estertores em velcro nas bases pulmonares em 90% dos casos. A presença dos estertores em velcro é um achado quase universal, porém não é específico. No

entanto, pode ser importante para detectar a doença mesmo antes do aparecimento de faveolamento. Hipocratismo digital é observado em 30-40% dos casos, e indica pior prognóstico. Achados de Hipertensão Pulmonar podem ser observados em fases tardias da doença e será abordado posteriormente.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Ser atendido em estabelecimentos de saúde vinculados às Unidades Públicas ou credenciados pelo SUS com atendimento a especialidade dessa doença previamente cadastrados;

Residir no estado de Pernambuco;

Diagnóstico realizado por médico e confirmado por exames obrigatórios;

Portadores de doença intersticial pulmonar cuja avaliação clínica e laboratorial conduza ao diagnóstico de FPI;

Idade ≥ 40 anos;

Diagnóstico de FPI dentro de 5 anos;

Tomografia do Tórax (TT) realizada dentro de 12 meses da avaliação;

Padrão da Tomografia de Tórax, e, se aplicável, padrão de biópsia pulmonar cirúrgica, consistentes com o diagnóstico de Pneumonia Intersticial Usual (PIU) ou “provável” PIU, conforme avaliado em discussão multidisciplinar em centros de referência no Estado de Pernambuco.

Espirometria com padrão funcional restritivo e/ou redução da difusão de monóxido de carbono (CO).

Para Nintedanibe, os pacientes precisam ter passado pelo tratamento com pirfenidona sem sucesso ou possuir critérios de exclusão para serem tratados com Pirfenidona.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Não atendimento aos critérios de inclusão acima descritos;

Reações de hipersensibilidade conhecida aos componentes do medicamento;

Pacientes com avaliação diagnóstica incompleta que inviabilize o diagnóstico de FPI

Pacientes que, de acordo com a impressão da equipe clínica que os avalia, demonstrem incapacidade de adesão adequada ao tratamento proposto;

Pacientes que apresentem contraindicação aos medicamentos específicos indicados para FPI:

○ Pirfenidona:

- Insuficiência hepática grave ou doença hepática terminal;
- Insuficiência renal grave ($\text{CrCl} < 30\text{mL/min}$) ou doença renal terminal com necessidade de diálise;
- Uso concomitante de fluvoxamina.

Pacientes com outras doenças intersticiais fibrosantes (doença do tecido conjuntivo, pneumonia de hipersensibilidade crônica; fibrose pulmonar com causa estabelecida, etc.);

Pacientes em exacerbação da FPI.

○ Nintedanibe:

- TGO e TGP $>1,5$ vezes o limite superior da normalidade; bilirrubina $>1,5$ vezes o limite superior da normalidade;
- Pacientes que necessitaram de fibrinólise, anticoagulação terapêutica de dose completa ou terapia antiplaquetária de dose alta;
- Pacientes em uso de glicoproteína **P(P-gp)** 2 vezes ao dia ou indutor de **CYP3A4**.

7. DOCUMENTOS A SEREM APRESENTADOS

a) Documentos Pessoais (Cópias)

Solicitação inicial

- Carteira de Identidade – RG
- Cadastro de Pessoa Física – CPF
- Cartão Nacional de Saúde – CNS
- Comprovante de Residência (Conta de Água, Luz Telefone ou Declaração de Residência)
- Declaração Autorizadora, caso deseje credenciar representante para receber os medicamentos

b) Documentos Emitidos pelo Médico (Originais)

Solicitação inicial

LME - Laudo para Solicitação/Avaliação e Autorização de Medicamentos do CEAF (no campo anamnese, preencher com a história clínica do (a) paciente e se o espaço não for suficiente utilizar laudo complementar);

Laudo médico, contendo data, identificação do paciente, tempo de diagnóstico, indicação do tratamento, características clínicas e evolução da doença (Anexo).

Termo de esclarecimento e responsabilidade

Receita Médica, com posologia para 6 (seis) meses de tratamento;

Renovação a cada 6 (seis) meses

LME - Laudo para Solicitação/Avaliação e Autorização de Medicamentos do CEAF (no campo anamnese, preencher com a história clínica do (a) paciente e se o espaço não for suficiente utilizar laudo complementar);

Receita Médica, com posologia para 6 (seis) meses de tratamento;

Em qualquer mudança na terapêutica do (a) paciente, informar no campo (anamnese) no

LME e se o espaço não for suficiente utilizar laudo complementar.

c) Exames (Cópias)

Solicitação inicial

Tomografia de tórax de boa qualidade com laudo (validade 12 meses);

Espirometria e/ou difusão de monóxido de carbono (validade 3 meses);

Pesquisa de fator anti-núcleo (FAN) e fator reumatóide (validade 3 meses) - optativo;

Biópsia pulmonar cirúrgica (apenas para casos em que não houver consenso diagnóstico na reunião multidisciplinar)-optativo;

Transaminases (TGO e TGP), (validade 3 meses)

Renovação a cada 6 meses

Laudo médico de renovação

BIBLIOGRAFIA

1. Rubin AS, Santana ANC, Costa NA, et al. Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. J Bras Pneumol. 2012;38(Suppl. 2):S1-133.
2. American Thoracic Society; European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment: international consensus statement. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:646–664.
3. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:277–304.
4. Kim DS, Collard HR, King TE Jr. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. Proc Am Thorac Soc. Jun 2006;3(4):285-92.
5. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. Oct 1 2006;174(7):810-6.
6. Richeldi L, Du Bois R, Raghu G, et al Efficacy and safety of nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. N Eng J Med. 2014; 370: 2071–82
7. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement — idiopathic pulmonary fibrosis: evidence- based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183:788-824.
8. Douglas WW, Ryu JH, Schroeder DR. Idiopathic pulmonary fibrosis: Impact of oxygen and colchicine, prednisone, or no therapy on survival. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1172–1178.
9. Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, Smith CJ, West J, Tata LJ. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. Thorax 2006;61:980–985.
10. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. Am J Respir Crit Care Med 1994;150:967–972.
11. King TE Jr, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. Lancet 2011; 378:1949-61.
12. Frankel SK, Schwarz MI. Update in idiopathic pulmonary fibrosis. Curr Opin Pulm Med. Sep 2009;15(5):463-9
13. Flaherty KR, Andrei AC, Murray S, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk test. Am J Respir Crit Care Med. Oct 1 2006;174(7):803-9.
14. Patel NM, Lederer DJ, Borczyk AC, et al. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. Chest. Sep 2007;132(3):998-1006
15. Micuim S, Lynch DA. Idiopathic pulmonary fibrosis and usual interstitial pneumonia: imaging diagnosis, spectrum of abnormalities, and temporal progression. Proc Am Thorac Soc. Jun 2006;3(4):307-14.
16. Davies HR, Richeldi L, Walters EH. Immunomodulatory agents for idiopathic pulmonary fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2003; (3): CD003134.
17. Richeldi L, Davies HR, Ferrara G, Franco F. Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2003; (3):CD002880.
18. Gay SE, Kazerooni EA, Toews GB, Lynch JP III, Gross BH, Cascade PN, Spizarny DL, Flint A, Schork MA, Whyte RI, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: predicting response to therapy and survival. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1063–1072.
19. The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2012;366:1968-1977
20. Gross TJ, Hunninghake GW. Idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2001;345:517-525
21. Fiorucci E, Lucantoni G, Paone G, et al. Colchicine, cyclophosphamide and prednisone in the treatment of mild-moderate idiopathic pulmonary fibrosis: comparison of three currently available therapeutic regimens. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2008 Mar-Apr;12(2):105-11.
22. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2014 May 29;370(22):2071-82.
23. Lee JS, Ryu JH, Elicker BM, et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. Dec 15 2011;184(12):1390-4.
24. Thabut G, Mal H, Castier Y, et al. Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003;126(2):469-475.
25. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2014;370(22):2083- 92. Erratum in: N Engl J Med. 2014;371(12):1172. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1402582>
26. Raghu G, Rochwerf B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An update of the 2011 clinical practice guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2015;192(2):e3-e19. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201506-1063S>
27. Ganesh Raghu, Martine Remy-Jardin, Jeffrey L. Myers et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med Vol 198, Iss 5, pp e44–e68, Sep 1, 2018. DOI: 10.1164/rccm.201807-1255ST.
28. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med. 2013;188(6):733-48.
29. 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;41(5):454-66.
30. 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.
31. 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.

32. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. Eur Respir J. 2015;46(3):795-806.
33. Ryerson CJ, Cottin V, Brown KK, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: shifting the paradigm. Eur Respir J 2015; 6: 512–520
34. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2007;176:636-43

8. REVISÕES

Data	Rev	Atualização	Revisores
11/2021	00	Criação da Norma	CEFT e CAFT

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE
PIRFENIDONA E NINTEDANIBE

Eu, _____, (nome do(a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados ao uso do medicamento **nintedanibe** e/ou **pirfenidona** para o tratamento de **fibrose pulmonar idiopática**.

Estou ciente de que este(s) medicamento(s) somente pode(m) ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso o tratamento seja interrompido.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis.

Estou ciente de que o nintedanibe está indicado somente nos casos moderados da doença, capacidade vital forçada maior que 50%, da fibrose pulmonar idiopática.

Assim, declaro que:

Fui claramente informado (a) de que o medicamento pode trazer os seguintes benefícios:

- Nintedanibe, reduz o declínio da função pulmonar (espirometria) e a exacerbação aguda dos pacientes com fibrose pulmonar idiopática.

Fui também claramente informado (a) a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos colaterais e riscos:

- Podem ocorrer os seguintes efeitos colaterais:

Gastrointestinais: diarreia, náuseas, vômitos, dor abdominal e perda de peso. O mais comum é a diarreia e, na maioria das vezes, pode ser controlada.

Cardiovasculares: evento tromboembólico arterial foi reportado em 2,5% dos pacientes tratados com nintedanibe quando comparados aos 0,8% que utilizaram placebo. O infarto agudo do miocárdio ocorreu em 1,5% dos pacientes tratados com nintedanibe quando comparados aos 0,4% que utilizaram placebo. O uso do nintedanibe deve ser avaliado com cautela nos pacientes com alto risco cardiovascular. Suspender o medicamento nos pacientes que desenvolverem sinais ou sintomas de infarto agudo do miocárdio.

Hematológicos: o nintedanibe, devido a seu mecanismo de ação, inibição do VEGF, também pode aumentar o risco de sangramento. Nos estudos a ocorrência de eventos foi observada em 10% dos pacientes tratados comparado a 7% daqueles em uso de placebo.

- Contra-indicada em caso de hipersensibilidade ao fármaco ou aos componentes da fórmula, gravidez e amamentação, doença hepática de moderada a severa;

Não deve ser utilizado concomitantemente com inibidores da glicoproteína **P(P-gp)** e de **CYP3A4**

- Pirfenidona, reduz o declínio da função pulmonar (espirometria) e a exacerbação aguda dos pacientes com fibrose pulmonar idiopática.

Fui também claramente informado (a) a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos colaterais e riscos:

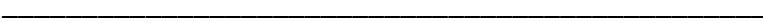
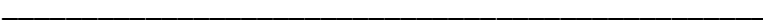
- Podem ocorrer os seguintes efeitos colaterais:
- Gastrointestinais: náusea, diarreia, dispepsia, vômito, refluxo e dor abdominal, e caso aconteça o médico responsável deve ser prontamente comunicado para as devidas medidas.
- Pele: erupção cutânea ou reação de fotossensibilidade ligeira a moderada após exposição ao sol e devem ser orientados a utilizarem diariamente um protetor solar e evitarem de forma preventiva a exposição solar. A dose de pirfenidona pode ser reduzida e, após a resolução da erupção cutânea, novamente ajustada até à dose diária recomendada, mediante critério médico.
- Há relatos de angioedema (alguns sérios) tais como inchaço da face, lábios e / ou língua, que podem ser associados com dificuldade em respirar ou respiração ofegante em associação com o uso de pirfenidona. Se você apresentar alguns desses sintomas, informe ao seu médico imediatamente, porque pode ser necessário interromper a medicação.
- Alguns pacientes apresentam alterações nos exames de sangue que detectam alterações no fígado quando recebem a pirfenidona (aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase e bilirrubinas). Por isso, antes de começar a tomar pirfenidona, você terá que fazer exames de sangue para verificar a dosagem dessas substâncias. Depois de iniciado o tratamento, terá que refazer esses exames mensalmente nos 6 primeiros meses e depois a cada 3 meses. Se houver elevação significativa nesses exames, será preciso ajuste de dose de pirfenidona ou até a sua suspensão, a critério do seu médico.
- Contra-indicada em caso de hipersensibilidade ao fármaco ou aos componentes da fórmula, gravidez e amamentação, doença hepática de moderada a severa;

Estou ciente de que posso suspender o tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento, para fins de pesquisa, desde que assegurado o anonimato.

Declaro, finalmente, ter compreendido e concordado com todos os termos deste Consentimento Informado. Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico

Medicamento para tratamento: () Pirfenidona () Nintedanibe

Nome do Paciente:	
Cartão Nacional de Saúde:	
Patologia:	CID 10:
Medicamento:	
Nome do responsável legal:	
Documento de identificação do responsável legal:	
 Assinatura do paciente ou responsável legal	
Nome do Médico:	CRM:
UF:	
 Assinatura e carimbo médico	
Data:	

LAUDO MÉDICO - Fibrose Pulmonar Idiopática

Paciente _____

Idade _____ Tempo de Doença _____ CID: _____

Medicamento	Posologia	
Pirfenidona		
Nintedanibe		
Exames	Data	Resultado
1. Tomografia de Tórax		
2. Espirometria ou Difusão de Monóxido de Carbono		
5. FAN, FR, VHS, PCR, e CPK (se realizada)		
6. Biópsia pulmonar (se realizada)		
7- TGO, TGP		

Assinatura e carimbo do médico

____/____/_____
Data