



RESOLUÇÃO SES Nº 9612, 26 DE JUNHO DE 2024.

Aprova o PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZ TERAPÊUTICA USO DE ANTIFIBRÓTICOS NO TRATAMENTO DA DOENÇA PULMONAR INTERSTICIAL FIBROSANTE PROGRESSIVA (DPI-FP) no âmbito do Sistema Único de Saúde do Estado Minas Gerais.

O **SECRETÁRIO DE ESTADO DE SAÚDE**, no uso das suas atribuições legais, que lhe confere o inciso III do §1º do art. 93 da Constituição Estadual; os incisos I e II do art. 46 da Lei Estadual nº 23.304, de 30 de maio de 2019, e considerando:

- o disposto no art. 7º, inciso II, da Lei Estadual nº 13.317, de 24 de setembro de 1999, que contém o Código de Saúde do Estado de Minas Gerais;
- a Consulta Pública nº 39 de 20 de Fevereiro de 2024, realizada no período de 21 de fevereiro de 2024 a 22 de março de 2024, referente ao Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica do Uso de Antifibróticos no Tratamento da Doença Pulmonar Intersticial Fibrosante Progressiva (DPI-FP) no âmbito do Sistema Único de Saúde do Estado de Minas Gerais;
- o Parecer nº 4/SES/SUBPAS-SAF-CFT/2022 Parecer Técnico de Recomendação de Incorporação/Alteração/Exclusão de Medicamentos, avaliação das solicitações de incorporação de medicamentos para tratamento de Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) ; e
- a necessidade de garantir a prescrição segura e racional dos medicamentos para o tratamento da Doença Pulmonar Intersticial Fibrosante Progressiva (DPI-FP), por meio de um instrumento que traz orientações quanto às indicações para solicitação e os critérios de tratamento.

**RESOLVE:**

Art. 1º - Aprovar o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica uso de Antifibróticos no Tratamento da Doença Pulmonar Intersticial Fibrosante Progressiva (DPI-FP), nos termos do Anexo Único desta Resolução.

Art. 2º - O Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica uso de Antifibróticos no Tratamento da Doença Pulmonar Intersticial Fibrosante Progressiva (DPI-FP) de que trata o art. 1º desta Resolução, estará disponível no sítio eletrônico [www.saude.mg.gov.br](http://www.saude.mg.gov.br).

Art. 3º - Os processos administrativos de solicitação dos medicamentos constantes nesta diretriz serão analisados com base neste protocolo, seguindo o fluxo de



**GOVERNO DO ESTADO DE MINAS GERAIS**  
**SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE**

solicitação de medicamentos do componente especializado da assistência farmacêutica.

Parágrafo único - A abertura do processo administrativo de solicitação do medicamento será autorizada somente depois de finalizada a aquisição dos medicamentos pela SES/MG.

Art 4º - Esta Resolução entra em vigor após decorridos 180 (cento e oitenta) dias de sua publicação oficial.

Belo Horizonte, 28 de maio de 2024.

Fábio Baccheretti Vitor  
Secretário de Estado de Saúde



ANEXO DA RESOLUÇÃO SES/MG n.º 9612, 26 DE JUNHO DE 2024.

**PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZ TERAPÊUTICA USO DE ANTIFIBRÓTICOS NO TRATAMENTO DA  
DOENÇA PULMONAR INTERSTICIAL FIBROSANTE PROGRESSIVA (DPI-FP)**

## **INTRODUÇÃO**

As doenças pulmonares intersticiais (DPI) são um grupo heterogêneo de doenças raras caracterizadas por inflamação e fibrose do parênquima pulmonar.(1) A última classificação (ATS/ERS-2022) divide as DPI em quatro subgrupos: de causa conhecida (secundárias à doença de base, ocupacional, tóxica), granulomatosas, idiopáticas e um grupo de doenças órfãs (Figura 1).(6) A identificação da etiologia subjacente é fundamental, uma vez que isso frequentemente afeta decisões relacionadas ao manejo e ao prognóstico. Estas diferentes doenças são classificadas em conjunto devido à manifestações clínicas, radiológicas ou patológicas semelhantes.(2) Apenas 30% dos casos de DPI têm uma causa identificável após extensa propedêutica.

A distinção entre fibrose pulmonar idiopática (FPI) e DPI fibrosante não FPI, é particularmente importante dado o pior prognóstico da FPI em comparação com outras DPIs e as diferentes abordagens terapêuticas, principalmente nas DPI associadas às doenças do tecido conjuntivo (DPI-DTC).(7) A FPI é a principal DPI com fenótipo fibrosante progressivo (DPI-FP), enquanto a fibrose em DPIs não FPI é frequentemente precedida ou associada a um componente inflamatório.(2) Apesar de diferenças importantes, os subtipos de DPI geralmente têm características morfológicas sobrepostas e mecanismos patológicos comuns, levando ao conceito de um fenótipo fibrosante progressivo que pode ser aplicado a uma variedade de DPIs fibrótica.(1)

A FPI representa apenas um subgrupo de pacientes com doença pulmonar intersticial fibrótica progressiva, aproximadamente 20% em centros de referência brasileiros.(3) Outras DPI também podem ter um fenótipo fibrosante progressivo (DPI-FP) durante o curso da doença: DPI associada a Doenças do Tecido Conectivo (DPI-DTC), pneumonite de hipersensibilidade crônica (PHc), DPI não classificável (DPINC), pneumonia intersticial não específica idiopática (PINE) e raramente sarcoidose, pneumonia em organização e DPI associada a exposições ocupacionais.(1) Esses pacientes apresentam comportamento clínico semelhante àqueles com FPI: piora progressiva dos sintomas respiratórios, declínio da função



pulmonar, aumento da extensão da fibrose na imagem de tomografia, apesar do tratamento prévio com corticoides e/ou imunossupressores.(4) Wells e colegas descrevem este grupo de pacientes como tendo doença pulmonar intersticial fibrótica com fenótipo progressivo (DPI-FP).(5) Aproximadamente 20-30% de pacientes com DPI não FPI, são estimados ter progressão apesar do tratamento.(1)

### **Figura1. Classificação das DPI fibrosantes**

PII: pneumonites intersticiais idiopáticas FPI-PIU: fibrose pulmonar idiopática-pneumonite intersticial usual PINE: pneumonia intersticial não específica, FEPP: fibroelastose pleuroparenquimatosa, PID: pneumonia intersticial descamativa, DPINC: doença pulmonar intersticial não classificada, POC: pneumonite organizante criptogênica, PIA: pneumonia intersticial aguda, PIL: pneumonia intersticial linfocítica, PEO: pneumonia eosinofílica, ES: esclerose sistêmica, AR: artrite reumatoide, SS: síndrome de Sjogren, PM/DM: miosites inflamatórias, DMTC: doença mista do tecido conjuntivo, LES: lúpus eritematoso sistêmico, PH: pneumonite de hipersensibilidade, BR/PID: bronquiolite respiratória-pneumonite intersticial descamativa, LAM: linfangioleiomiomatose, HCL: histiocitose de células de Langerhans, PAV: proteinose alveolar.

### **CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE DOENÇAS - CID-10**

J84.1 Outras doenças pulmonares intersticiais com fibrose

- Fibrose Pulmonar Idiopática

J84.8 Outras doenças pulmonares intersticiais especificadas

J84.9 Doença pulmonar intersticial não especificadas

- Pneumonia Intersticial Não Específica Idiopática
- Fibroelastose pleuroparenquimatosa
- Doença Pulmonar Intersticial não Classificada
- Pneumonia Intersticial com achados autoimunes

J67 Pneumonite de Hipersensibilidade Crônica

J99.0 Doença pulmonar reumatoide

J99.1/J99.8 Transtornos respiratórios em outras doenças sistêmicas do tecido conjuntivo classificadas em outra parte



### FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA (FPI)

A Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) é uma forma de doença pulmonar intersticial (DPI) crônica, progressiva de causa desconhecida, exclusiva do pulmão. (8) É uma doença que ocorre primariamente em homens idosos, principalmente na faixa etária de 60 a 70 anos, com história atual ou passada de tabagismo. (8,9) Os sinais e sintomas são inespecíficos e incluem: tosse, dispneia progressiva com limitação das atividades diárias, baqueteamento digital, ausculta pulmonar com crepitações em velcro. (7) Apesar de ser uma doença incomum, o impacto da FPI é muito importante devido a sua rápida progressão para insuficiência respiratória e posteriormente óbito: estima-se uma sobrevida para pacientes com FPI de apenas 2,9 anos. (9)

### DIAGNÓSTICO

O diagnóstico vai ser baseado na combinação de anamnese, exame físico, tomografia computadorizada de torax de alta resolução (TCAR) e, em casos selecionados, achados da biópsia pulmonar. Há ainda a necessidade de exclusão de doença pulmonar fibrosante por outras causas. Nestes casos, importante descartar DPI secundária da doença do tecido conjuntivo (DPI-DTC) e pneumonite por hipersensibilidade crônica (PHc). (3,6)

Os padrões tomográficos na FPI podem ser divididos em quatro tipos (figura 2) (7, 8):

- **\*PIU definido:** presença de faveolamento com ou sem bronquiectasias ou bronquioloectasias de tração, espessamento septal interlobular, e predomínio subpleural e basal, distribuição pode ser heterogênea;
- **PIU provável:** padrão reticular com bronquiectasias ou bronquioloectasias de tração, pode ocorrer leve atenuação em vidro fosco (VF), associado ao predomínio subpleural e basal, distribuição pode ser heterogênea; ausência de faveolamento.
- **Indeterminado** para PIU: padrão reticular sutil, com ou sem VF e distorção arquitetural, associado ao predomínio subpleural e basal, pode ser difuso;
- **Alternativo** para FPI: presença cistos, atenuação em mosaico, predominância de alterações em VF, placas pleurais, consolidações, nódulos – predomínio perilinfático, peribroncovascular ou em ápices e terço médio.

\*PIU – Pneumonite Intersticial Usual: padrão patológico característico da FPI, que apresenta correspondência tomográfica típica, e pode evitar a necessidade de biópsia pulmonar nas condições clínicas adequadas.

FIGURA 2: A: padrão PIU; B: padrão PIU provável; C: padrão indeterminado e D: padrão alternativo para FPI. Fonte: imagem extraída de: LEDERER, David J.; MARTINEZ, Fernando J. Idiopathic pulmonary fibrosis. *New England Journal of medicine*, 2018, 378.19: 1811-1823.



A análise histopatológica do tecido pulmonar também é classificada em quatro padrões, semelhante ao que é preconizado para as TCAR. (8) Não será discutida neste documento.

Pacientes idosos com padrão de PIU **definido** ou PIU **provável** na TCAR **associado à exclusão de outras causas de fibrose pulmonar** podem ter o diagnóstico de FPI confirmado, sem a necessidade de investigação com biópsia pulmonar e/ou lavado broncoalveolar, conforme os manuais atuais. (6) Paciente com outros padrões na TCAR, devem ter a biópsia pulmonar recomendada, cirúrgica (videotoracoscopia) ou por criobiópsia broncoscópica, desde que apresentem condições clínicas adequadas ao procedimento. (6,8) O diagnóstico das DPI fibrosantes, será sempre feito após análise dos dados clínicos, tomográficos e eventualmente patológicos em reunião multidisciplinar realizada presencial ou virtualmente em centro de referência, que é considerada o **padrão ouro** para este diagnóstico. (8)

## TRATAMENTO

### A. Não farmacológico

O tratamento não farmacológico envolve suplementação de oxigênio, quando necessário, vacinação, reabilitação pulmonar e transplante pulmonar nos casos selecionados. (3) Todo paciente com diagnóstico de FPI deve ser avaliado precocemente para a possibilidade de transplante de pulmão.

### B. Farmacológico

O tratamento farmacológico se baseia no uso de droga antifibróticas, sendo as duas aprovadas e disponibilizadas atualmente a Pirfenidona e o Nintedanibe. (Quadro 2)

As duas medicações se mostraram eficientes em reduzir a taxa de queda da capacidade vital forçada (CVF) em 50% em 1 ano. (11, 12) Ambas também mostraram ser capazes de reduzir eventos respiratórios severos, exacerbações e hospitalizações. (13, 14) Dados de meta-análises mostraram ainda que ambas as medicações são capazes de reduzir a mortalidade por FPI. (15, 16) A pirfenidona foi aprovada pela ANVISA em junho de 2016 e nintedanibe (dosagem 100 mg e 150 mg) em outubro de 2015.

Não é descrito na literatura, até o momento, recomendação para a escolha de um agente preferencialmente em relação ao outro, já que ambos apresentam resultados similares. (3) Dessa forma, a escolha da medicação será baseada na avaliação do risco de eventos adversos, presença de comorbidades e preferência do paciente.

## MONITORIZAÇÃO



Os pacientes serão avaliados regularmente em relação a adesão ao tratamento e à ocorrência de efeitos adversos. Devem ser avaliados objetivamente quanto à evolução da dispneia (mMRC), tolerância aos exercícios (teste de caminhada de 6 minutos – TC6' ou teste cardiopulmonar de exercício – TCPE (ergoespirometria) e evolução da função pulmonar (espirometria, volumes pulmonares/pletismografia e difusão de monóxido de carbono – DLCO), pelo menos semestralmente.

Os pacientes devem apresentar a cada 12 meses relatório da equipe médica assistente sobre a situação de saúde, tratamento, evolução clínica, exacerbações, internações, e outras informações sobre o quadro de saúde do paciente com FPI.

### **DOENÇA PULMONAR INTERSTICIAL COM FENÓTIPO PROGRESSIVO (DPI-FP) – NÃO FPI**

O curso natural da FPI não tratada é caracterizado pela progressão para insuficiência respiratória em praticamente todos os pacientes. Em contraste, mais da metade de todos os pacientes com diagnóstico de fibrose pulmonar não FPI apresentam doença crônica estável ou melhora com terapia imunossupressora.(6) No entanto, apesar do tratamento considerado adequado, uma proporção de pacientes terá DPI-FP, caracterizada pela piora dos sintomas respiratórios, declínio da função pulmonar, diminuição da qualidade de vida e risco de morte precoce, independente da classificação da DPI.(17) Os resultados podem ser semelhantes aos da FPI, especialmente em pacientes com padrão histológico ou tomográfico de PIU, como aqueles com DPI associada à Artrite Reumatóide (DPI-AR) e alguns pacientes com PHc. Sabe-se que distúrbios pulmonares fibróticos distintos geralmente têm características morfológicas sobrepostas, mecanismos patológicos comuns e padrões comportamentais semelhantes. Este último aspecto ganhou recentemente particular importância com o refinamento das estratégias de tratamento.(4)

Alguns dos critérios utilizados para DPI-FP foram baseados em ensaio clínico que avaliou a eficácia de antifibróticos em pacientes com DPI não-FPI.(18) A avaliação da progressão da fibrose é geralmente baseada na avaliação clínica, testes seriados de função pulmonar realizados em intervalo de 3 a 6 meses e extensão da doença na TCAR.(6) Outros critérios também tem sido considerados para progressão da DPI como redução da capacidade de exercício, exacerbação da DPI, hospitalização, necessidade de utilização de oxigênio, presença da doença do refluxo gastroesofágico.(7)

A dispneia é um fator que influencia diretamente na qualidade de vida dos pacientes com DPI. Em estudos de FPI foi descrito que a dispneia significativamente e independentemente se associa à redução da sobrevida.(19) Deve-se utilizar escores objetivos de avaliação de dispneia como o mMRC. (Quadro 3)

As características reconhecidas da fibrose pulmonar em imagens de TCAR incluem reticulação (opacidades lineares curtas e irregulares), bronquiectasias/bronquiolectasias de tração e faveolamento.(19) Pacientes com padrão morfológico de pneumonia intersticial usual (PIU) na tomografia de tórax têm maior taxa de declínio da função pulmonar e menor sobrevida.(6,20) A TCAR é o melhor recurso para o



diagnóstico das DPI, mas não se conhece o intervalo ideal de acompanhamento para determinar a progressão da doença. Dados limitados sugerem que, em pacientes com esclerose sistêmica e função pulmonar estável, a TCAR de tórax seja repetida dentro de 12 a 24 meses, onde pode ser útil para detectar precocemente progressão e possivelmente influenciar o prognóstico.(6)

O declínio da função pulmonar é um critério chave para DPI-FP em todos os estudos, sendo mais comumente avaliada através da medição da capacidade vital forçada (CVF) e difusão de monóxido de carbono (DCO).(6) A CVF é o parâmetro fisiológico mais utilizado para acompanhar pacientes com FPI por estar associado ao prognóstico. Destacando a importância da CVF como medida da progressão da doença, esta tem sido usada para definir a progressão da doença em vários estudos em pacientes com DPI-FP. O comitê de diretriz da ATS/ERS-2022 propôs um declínio absoluto na CVF > 5% em 1 ano como critério para progressão da DPI. (6)

O declínio na DCO é um forte preditor de mortalidade em pacientes com doenças pulmonares fibróticas. No último consenso da ATS/ERS-2022 foi considerado clinicamente significativo um declínio absoluto na DCO >10%.(6) É essencial excluir causas alternativas de piora da DCO antes de atribuir o declínio da DCO à fibrose progressiva, uma vez que uma diminuição isolada da DCO pode decorrer de vasculopatia pulmonar (importante em algumas DPI) e, portanto, deve ser usada com cautela.(18)

Assim, considerando a proposta do último consenso da ATS/ERS-2022 a DPI-FP foi definida como pelo menos dois de três critérios. (6) (Tabela1)

**Tabela 1. Critérios para doença pulmonar intersticial fibrosante progressiva**

<b>ATS/ERS-2022</b>
Piora dos sintomas
Piora funcional em 12 meses (pelo menos um):
a. Declínio absoluto > 5% CVF
b. Declínio absoluto >10% DCO
Progressão na TCAR (um ou mais):
a. Aumento da extensão ou gravidade da bronquiectasia/bronquiolectasia de tração
b. Nova opacidade em vidro fosco com bronquiectasia de tração
c. Nova reticulação fina





- d. Extensão aumentada ou anormalidade reticular mais grosseira que previamente
- e. Faveolamento novo ou aumentado
- f. Maior perda de volume lobar

### **CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes que apresentem quadro clínico compatível com DPI-FP, incluindo a FPI e todas as demais DPI fibrosantes que preencham critérios de progressão (Tabela 1).

Os critérios de inclusão aqui descritos são para aplicação do Protocolo.

Para indicação terapêutica, ver sessões “TRATAMENTO MEDICAMENTOSO”, e “ORIENTAÇÃO TERAPÊUTICA”.

### **CASOS ESPECIAIS**

Alguns pacientes com DPI-FP não possuem CID definido, como fibroelastose pleuroparenquimatosa, pneumonia intersticial não classificada, pneumonia intersticial não específica idiopática. Assim, serão incluídos como casos especiais.

Para inclusão neste Protocolo os pacientes que se enquadrem nos casos especiais ou que sob avaliação estejam impossibilitados de realizar a espirometria e DCO, o médico assistente deve indicar em relatório a exclusão de todas as outras possíveis DPI-FP e os critérios utilizados para inclusão do paciente como “caso especial” que deverá ser analisado por uma comissão de doenças pulmonares intersticiais.

### **CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Serão excluídos os pacientes com hipersensibilidade, contraindicação ou intolerância aos medicamentos preconizados neste protocolo.

### **TRATAMENTO**

A patogenia nas diversas doenças intersticiais é variável, mas inclui uma combinação em proporções diversas de inflamação e fibrose.(21) As semelhanças morfológicas, mecanismos patológicos subjacentes comuns, e a piora consistentemente progressiva destes pacientes suportam o conceito de um fenótipo fibrosante progressivo o qual pode ser aplicado a diversas DPIs.(7)

Para a maioria dos pacientes, o diagnóstico de fibrose pulmonar significa uma mudança impactante na vida. A incerteza sobre o prognóstico em combinação com um



aumento carga de sintomas tem um efeito importante sobre o qualidade de vida dos pacientes e seus familiares.(22)

Ressalta-se que diversos fatores comuns existem neste grupo de doenças, tais como doença do refluxo gastroesofageano, síndrome da apneia obstrutiva do sono, tosse, tabagismo, hipoxemia, hipertensão pulmonar, exposições ambientais, ansiedade e depressão. Uma abordagem multidisciplinar deve estar inserida junto do tratamento específico.(22)

### **TRATAMENTO NÃO ESPECÍFICO**

De acordo com a condição subjacente, o tratamento específico pode ser destinado a melhorar ou retardar a progressão da doença.(6)(7) Para outros, o objetivo será melhorar ou manter a qualidade de vida. Educar os pacientes e compartilhar decisões são especialmente importantes porque em muitas opções de tratamento os efeitos colaterais são potencialmente graves.(22) Prevenir exposições e eventos que podem conduzir à progressão da doença é essencial.(23) Evitar o antígeno agressor em pacientes com PHc e cessação do tabagismo são prioridades.(15) A suplementação de oxigênio é indicado em pacientes com hipoxemia de repouso (pressão parcial de oxigênio arterial [Pao<sub>2</sub>] de <55 mm Hg, saturação de oxigênio medida por oximetria de pulso de < 89%, ou PaO<sub>2</sub> de < 60 mm Hg e cor pulmonale ou policitemia).(6) Reabilitação pulmonar e uso de oxigênio ambulatorial em pacientes com hipoxemia de esforço, melhora a qualidade de vida, reduz a falta de ar e aumenta capacidade de exercício. Identificação e otimização do tratamento de condições coexistentes são essenciais. O transplante de pulmão é uma opção em pacientes selecionados. Para todos os pacientes é importante a avaliação e o acolhimento dos cuidados paliativos e uso de opioide para reduzir o desconforto da dispneia na doença avançada.(22)

Com o objetivo de reduzir complicações, atualmente existe a recomendação de se incluir as vacinas do calendário nacional de imunização ao tratamento.

### **TRATAMENTO MEDICAMENTOSO ESPECÍFICO**

As decisões sobre o tratamento farmacológico são guiadas pelo diagnóstico de base e pelo curso da doença.(7) A FPI é sempre uma doença progressiva e seu tratamento com drogas anti-fibróticas será sempre indicado no momento do seu diagnóstico, a menos que haja alguma contraindicação ou risco. Na maioria dos casos de DPI-FP não-FPI, a imunossupressão com o uso de corticóides, imunossupressores, agentes imunobiológicos ou uma combinação destes é indicada, e geralmente é usada como terapia de primeira linha se houver suspeita de inflamação subjacente.(7) Nos últimos anos, as medicações antifibróticas usadas na FPI, foram testadas nas DPI-FP. (18,25,26) Em 2019 foram publicados os resultados do estudo INBUILD, que avaliou o uso de Nintedanibe na doença pulmonar intersticial fibrosante progressiva. Diversas DPI-FP foram tratadas com medicação antifibrótica. O INBUILD comparou o efeito do uso do nintedanibe com placebo em 663 pacientes com doenças pulmonares fibrosantes que progrediram após dois anos de tratamento específico. 173 (26%) tinham PHc, 170 (26%) uma DPI autoimune, 125 (19%) PINE idiopática, 114 (17%) pneumonia intersticial não classificada, e 81 (12%) outras DPIs.(18) Na amostra global, a taxa



ajustada de declínio da CVF foi de -80,8 ml por ano com o nintedanibe e -187,8 ml por ano com o placebo, com uma diferença média de 107,0 ml/ano (IC95% 65,4 a 148,5,  $p < 0,001$ ). Em pacientes com um padrão fibrótico FPI-símile, a taxa ajustada de declínio na CVF foi de -82,9 ml/ano com o nintedanibe e -211,1 ml por anos com o placebo, uma diferença de 128,2 ml/ano (IC95% 70,8 a 185,6,  $p < 0,001$ ).<sup>(18)</sup>

O efeito do nintedanibe versus placebo na redução da taxa de declínio da CVF (ml/ano) foi consistente através dos 5 subgrupos de DPI incluídos (PH 73,1, IC95% -8,6 a 154,8), doenças autoimunes (104,0, IC95% 21,1 a 186,9), PINE idiopática (141,5, IC95% 46,0

a 237,2), pneumonia intersticial não classificada (68,3, IC95% -31,4 a 168,1) e outras DPIs (197,1, IC95% 77,6 a 316,7). O estudo não foi concebido para fornecer potência para avaliação de um benefício em subgrupos específicos. Contudo, os resultados sugerem que o nintedanibe reduz a taxa de progressão das DPIs, medida pelo declínio da CVF, em pacientes com DPI-FP, independentemente do diagnóstico subjacente.<sup>(18)</sup> O número de exacerbações foi menor no grupo tratado com o nintedanibe (HR 0,67, IC95% 0,46 a 0,98,  $p = 0,04$ ).<sup>(18)</sup> A partir deste estudo, o FDA e a ANVISA aprovaram esta nova indicação para uso do nintedanibe.

#### PNEUMONITE DE HIPERSENSIBILIDADE (PHc)

Destacamos aqui o tratamento da PHc que é a DPI-FP mais prevalente no Brasil. Na PHc fibrótica, o afastamento completo do antígeno, especialmente quando associado à melhora sintomática, é indicativo de maior sobrevida em uma proporção significativa de pacientes.<sup>(23)</sup> O afastamento completo da exposição é essencial para controle da PHc. No Brasil, entretanto, a manutenção da exposição domiciliar a mofo é comum, trazendo dificuldades no manejo da doença. Naqueles pacientes com características inflamatórias (linfocitose no BAL, granulomas na histopatologia) que não melhoram com o afastamento e/ou apresentam progressão da doença, o tratamento é realizado com corticosteroides.<sup>(24)</sup> Porém, a progressão da doença pode ser observada mesmo naqueles em manutenção com corticosteroide e que se afastaram definitivamente da exposição.<sup>(28,29)</sup> Azatioprina e micofenolato de mofetila têm sido usados nos pacientes com doença progressiva, motivados por estudos retrospectivos que mostraram estabilização/melhora da função pulmonar.<sup>(30,31)</sup> Um estudo retrospectivo que comparou a CVF de 23 pacientes que usaram pirfenidona observou um declínio inferior ao observado 6 meses antes do tratamento.<sup>(32)</sup> No estudo INBUILD, que utilizou o nintedanibe, a análise do subgrupo da PHc mostrou diferença no declínio funcional entre os grupos ativo e tratado foi em média de 73,1 ml (IC95% -8,6 a 154,8 ml).<sup>(18)</sup> Finalmente, dois estudos avaliaram o uso de antifibróticos em pacientes com DPI não classificada e em pacientes com DPI-FP. Maher et al realizaram um estudo de fase 2 para investigar a eficácia e a segurança da



pirfenidona na DPI de causa não estabelecida após uma discussão multidisciplinar. Os pacientes tinham declínio da CVF prevista de >5% ou piora sintomática até 6 meses antes da inclusão. A variação da CVF, um desfecho secundário, mostrou menor declínio nos pacientes tratados com pirfenidona quando comparados ao placebo (-17,8 ml vs. 113 ml).(26)

Um grupo da Alemanha publicou os resultados do estudo RELIEF, onde pacientes com declínio da CVF de 5% ou mais nos últimos 24 meses, após tratamento habitual, foram selecionados. Foram incluídos pacientes com DPI associada a DTC, PINE fibrótica, PHC e asbestose. O desfecho primário foi a variação percentual na CVF em relação à prevista até a semana 48. 127 pacientes foram randomizados para o tratamento: 64 para a pirfenidona, 63 para o placebo. Depois que 127 pacientes foram randomizados, o estudo foi prematuramente interrompido devido ao baixo recrutamento. Uma diferença marginal foi favorável para a pirfenidona, porém as conclusões devem ser aceitas com cautela.(25)

Em conclusão, o diagnóstico da DPI-FP é ainda essencial para uma conduta inicial adequada. Em pacientes com piora progressiva, os antifibróticos são uma opção terapêutica necessária.

#### DPI ASSOCIADA ÀS DOENÇAS DO TECIDO CONJUNTIVO (DPI-DTC)

As doenças do tecido conjuntivo (DTCs) são um grupo de doenças heterogêneas, caracterizadas por processo inflamatório imunomediado. É frequente o envolvimento pulmonar no decorrer das doenças reumatológicas. O sistema respiratório pode ser acometido em qualquer um de seus componentes, parênquima, vias aéreas, pleura, vasos e musculatura respiratória. As alterações pulmonares podem tanto preceder, como acompanhar ou suceder as outras manifestações sistêmicas. É importante destacar que as lesões pulmonares nas DTCs podem decorrer da própria doença, de infecções secundárias ou como reação ao tratamento instituído. Até 20% dos pacientes com doença pulmonar intersticial (DPI) possuem algum tipo de colagenose oculta. (27)

A alteração intersticial é comum no espectro das doenças do tecido conjuntivo, particularmente na Artrite Reumatoide (AR), Esclerose Sistêmica (ES) e Miopatias inflamatórias (MI). (28)

Embora a doença intersticial associada à doença do tecido conjuntivo (DPI-DTC), apresente prognóstico mais favorável em relação às doenças intersticiais idiopáticas (DII), a presença de doença intersticial aumenta a mortalidade e morbidade em comparação com aqueles pacientes sem alteração pulmonar. (29) Em pacientes com AR que apresentam o padrão de pneumonite intersticial usual (PIU) à tomografia de tórax, o prognóstico é similar ao da fibrose pulmonar idiopática (FPI). (30)

#### Artrite reumatoide



A Artrite reumatoide é causa de poliartrite simétrica, com deformidade e destruição articular. O envolvimento de outros órgãos como pele, olho, pulmão e coração pode ocorrer em até 50% dos casos. No sistema respiratório, todos os compartimentos podem ser afetados, incluindo vias aéreas, interstício, vasculatura e pleura. (31) Entre as manifestações pulmonares, o envolvimento intersticial está associado ao maior impacto na mortalidade. (33) Os sintomas articulares geralmente precedem por vários anos o diagnóstico da doença pulmonar, e pode não haver correspondência entre controle articular e atividade da doença pulmonar. É possível a progressão mesmo sem artrite clinicamente importante.

Os fatores de risco associados ao desenvolvimento de doença intersticial na artrite reumatoide (DPI-AR) são idade avançada, tabagismo, sexo masculino, altos títulos de fator reumatoide. (32)

Em pacientes com DPI-AR assintomáticos, com índices normais de função pulmonar, o tratamento é geralmente indicado para as manifestações articulares e a decisão sobre a terapia modificadora de doença deve considerar a doença intersticial, mesmo se limitada ou assintomática. Não há até o momento, biomarcadores que identifiquem quais pacientes irão apresentar progressão. A associação consistente entre tabagismo e DPI-AR, torna a cessação do tabagismo uma prioridade no tratamento da AR.

A abordagem terapêutica deve considerar o estado geral do paciente, a extensão da doença, a presença de comorbidades e toxicidade medicamentosa. Ainda não há estudos randomizados e controlados avaliando o tratamento da DPI na AR. Uma conduta conservadora pode ser utilizada naqueles casos leves, entretanto, se houver piora das condições clínicas, sintomas respiratórios e/ou significativa alteração de função pulmonar, ou quadro inicial grave, é recomendável o início de medicação. (34)

São considerados como primeira linha de tratamento os corticosteroides (prednisona 0,5 a 1 mg/kg/dia). Os imunossupressores, metotrexato, azatioprina, ciclosporina e ciclofosfamida, sozinhos ou em associação à prednisona, podem ser empregados. Apesar da preocupação quanto ao uso do uso do metotrexato e risco doença intersticial, as evidências recentes têm mostrado na verdade, fator protetor quando ao início de alteração intersticial nos pacientes com AR. (35) O micofenolato de mofetila, é uma alternativa em potencial, principalmente naqueles cuja alteração predominante seja a DPI. Novas opções terapêuticas como leflunomida, rituximabe e abatacept têm ganhado papel de destaque, com relatos de benefícios nos casos resistentes. (36,37) Estudo multicêntrico controlado recente, que avaliou o uso de pirfenidona em 123 pacientes com DPI-AR ao longo de um ano, demonstrou redução significativa na velocidade de queda da CVF (-66 vs 146;  $p=0,0028$ ), embora também neste caso, o estudo tenha sido interrompido precocemente devido à pandemia de Covid-19. (38)

### Esclerose Sistêmica

A esclerose sistêmica (ES) consiste em doença autoimune clinicamente heterogênea, na qual a causa mais frequente de morte é o envolvimento pulmonar, que pode se manifestar como doença intersticial (DPI-ES), hipertensão pulmonar ou com a combinação de ambos os processos. (39,40)



Caracteriza-se pela presença de autoanticorpos anticentrômero, antitopoisomerase 1 (ou anti-Scl70) e anti-RNA polimerase I e III. A partir da extensão do acometimento cutâneo, a ES classifica-se em limitada e difusa. A DPI-ES parece se desenvolver mais frequentemente no início da doença sistêmica, especialmente nos primeiros 3-4 anos, e mostra-se mais prevalente na forma cutânea difusa, embora também esteja presente naqueles com a forma cutânea limitada. (41)

Os anticorpos antitopoisomerase (anti-Scl70) estão associados à forma cutânea difusa e doença intersticial pulmonar, enquanto os autoanticorpos anticentrômero estão associados à forma cutânea limitada e à hipertensão pulmonar. (42)

Devido à alta incidência de lesão pulmonar na ES, e de sua gravidade, uma rotina deve ser seguida com o objetivo de identificar os pacientes com maior risco e iniciar precocemente a terapêutica adequada. Entre os fatores de risco para a DPI-ES incluem-se o tabagismo, a exposição a metais e à poeira de madeira e refluxo gastroesofágico. Este também se destaca como importante fator de progressão da DPI.(43) Achados compatíveis com fibrose pulmonar à TC são encontrados em 55 a 65% de todos os pacientes com ES, e em até 96% daqueles com função pulmonar alterada, sendo a PINE o padrão mais frequente. (44)

A exclusão de hipertensão pulmonar concomitante é de extrema importância, ainda que a doença intersticial seja limitada, especialmente naqueles com autoanticorpos anticentrômero positivos. O ecocardiograma, apesar das reconhecidas limitações, permanece como o teste de base fundamental na investigação de risco aumentado de hipertensão pulmonar.

O tratamento precoce é altamente recomendável naqueles pacientes com elevado risco de progressão da doença, ou seja, o manejo terapêutico depende da avaliação de prognóstico. Devem ser analisados como critérios de gravidade a extensão de acometimento à TCAR superior a 20%, a duração da doença, pois tende a ser mais progressiva nos primeiros 3 a 4 anos. (45) A terapia baseia-se em imunossuppressores, principalmente ciclofosfamida e micofenolato de mofetila pela eficácia já comprovada na DPI associada à ES, sendo o micofenolato a primeira opção pela melhor tolerância.(46) O corticoide ainda é utilizado, porém em doses baixas devido ao risco de crise renal esclerodérmica. A azatioprina é aceitável como alternativa à intolerância ao micofenolato, embora sem o mesmo grau de evidência científica. (47) Várias outras drogas têm sido testadas em pequenos estudos, sendo bastante promissores os resultados de ensaios clínicos com os imunobiológicos rituximabe e tocilizumabe. (48,49)

Recentemente, o manejo da DPI-ES incluiu a avaliação do nintedanibe, que é uma medicação antifibrótica, com base nos resultados do estudo SENSIS, que demonstrou redução significativa da progressão da doença. Neste estudo, uma importante proporção dos pacientes estava em uso de micofenolato e nintedanibe. Portanto, naqueles com quadro avançado de DPI-ES a combinação de micofenolato e nintedanibe deve ser considerada. (50)

### Síndrome de Sjogren



A Síndrome de Sjogren é uma doença inflamatória autoimune, marcada pela infiltração linfocítica (CD4+) das glândulas exócrinas, com consequente déficit de secreção glandular. Além da exocrinopatia lacrimal e salivar, podem ocorrer alteração pulmonar, hepática, renal e de outros órgãos e sistemas. Tardiamente pode associar-se a linfoma não Hodgkin de células B. O acometimento pulmonar ocorre principalmente em vias aéreas e no interstício pulmonar. Os principais marcadores sorológicos são anti- Ro e anti-La. Altos títulos destes marcadores são considerados fatores de risco para lesão pulmonar. A *síndrome sicca* pode causar sintomas em vias aéreas superiores, com ressecamento nasal, epistaxe e sinusite. Entretanto, como a infiltração linfocítica pode ocorrer em todo o trato respiratório, os sintomas decorrem de alterações no *clearance* mucociliar e do ressecamento, sendo os sintomas mais comuns a tosse seca e a sibilância. Hiperresponsividade brônquica e bronquiectasias podem ocorrer em alguns pacientes. (51)

Os padrões histológicos mais comuns no pulmão são a PINE, PIU, Pneumonite Intersticial Linfocítica (PIL), bronquiolite folicular, pneumonite organizante, amiloidose difusa e fibrose pulmonar terminal. A evolução geralmente é benigna, com o tratamento voltado para alívio de sintomas da *síndrome sicca*. Entretanto, há casos de evolução desfavorável, com má resposta ao tratamento, utilizando corticoide isoladamente. A associação de medicação imunossupressora, ciclofosfamida e azatioprina pode ser necessária. (52)

#### Doença mista do tecido conjuntivo (DMTC)

Desordem inflamatória autoimune, caracterizada pela presença de características de esclerose sistêmica, LES e miopatia inflamatória, e a detecção de anticorpos anti-ribonucleoproteína (anti-RNP). (53)

A serosite é comum, com incidência estimada variando de 6 a 50%, doença intersticial em 36 a 50% dos pacientes, e hipertensão pulmonar com prevalência de 10 a 50%. A PINE é o padrão histológico de doença intersticial mais comum na DMTC. A terapia com doses baixas de corticoides, combinados com imunossupressores é recomendada. (54)

#### Miopatias inflamatórias

As miopatias inflamatórias englobam condições caracterizadas por inflamação da musculatura esquelética (miosite), alteração cutânea e manifestações extra- musculares que incluem as pulmonares. O espectro clínico possui várias apresentações, algumas causando exclusivamente fraqueza de musculatura esquelética, outras com alterações predominantemente associadas a alterações extra-musculares, incluindo as pulmonares e cutâneas, com leve dano muscular. O envolvimento pulmonar é a principal causa de morbidade e mortalidade na miopatia inflamatória, e pode ocorrer em 75% dos pacientes. Quando presente, a alteração pulmonar consiste principalmente em doença intersticial. Esta pode preceder o aparecimento de manifestações musculares em até 20% dos casos. (8) O autoanticorpo anti-Jo1 é o mais comum dos anticorpos antissintetase. Anti-PL7 e anti-PL12 são associados a maior gravidade de doença intersticial. O padrão tomográfico geralmente é de PINE e/ou pneumonite organizante. A síndrome antissintetase é caracterizada pela



presença de mãos de mecânico, fenômeno de Raynaud, miosite e anticorpo anti-RNAt sintetase positivo. Quando há doença intersticial rapidamente progressiva, é necessária a associação de corticoterapia e de imunossupressão. Quando em contraste, há uma forma de doença pulmonar na forma crônica, estável, lentamente progressiva, o manejo pode ocorrer com baixas doses de corticoide e/ou medicação imunossupressora oral. (27,28)

Embora faltem estudos controlados robustos para várias destas doenças raras, as evidências atuais apontam para benefício de uma parcela significativa destes pacientes que apresentam evolução progressiva da fibrose. O uso de drogas anti-fibróticas pode interromper ou minimizar a progressão da doença, com impacto significativo no prognóstico, retardando a evolução para a insuficiência respiratória, reduzindo o risco de exacerbações e de mortalidade.

## DIAGNÓSTICO

História clínica detalhada, achados clínicos compatíveis com DTC devem ser sistematicamente pesquisados, e incluem dor, edema e rigidez articular, fenômeno de Raynaud, fotossensibilidade, rash facial, olhos e boca secos, úlceras orogenitais, edema de mãos, mãos de mecânico, ulcerações nos dedos, telangetasias, disfagia, pirose, refluxo, fraqueza muscular proximal. (55) A presença de um reumatologista no ambulatório do centro de referência é crítica para o correto manejo dos pacientes com DPI-DTC.

## DROGAS ANTI-FIBRÓTICAS

### 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 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 (Ofev<sup>®</sup>). Apresentação em cápsulas moles de 100mg (contém 100 mg de nintedanibe, correspondentes a 120,4 mg de esilato de nintedanibe) e 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. 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. (56,57)

PIRFENIDONA

Mecanismo de ação: a pirfenidona é um agente antifibrótico e anti-inflamatório. Dados experimentais indicam que a droga diminui a expressão genética de pró-colágenos, reduz a produção de citocinas pró-fibróticas, incluindo fator de crescimento transformador (TGF- $\beta$ 1) e fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), além de inibir a produção de fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ). Os efeitos terapêuticos esperados desta medicação nos pacientes com FPI são: diminuir a progressão da doença por reduzir o declínio da função pulmonar e aumento da sobrevida livre de progressão da doença.

Fármaco:

Pirfenidona (Esbriet<sup>®</sup> e Egurinel<sup>®</sup>). 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).(26)(27)

**Quadro 1. Nível de evidência da terapêutica**

Medicamentos	Nível de evidência científica
Nintedanibe	2B
Pirfenidona	2B



**Quadro 2. Antifibróticos disponíveis para tratamento da doença pulmonar intersticial fibrótica progressiva no âmbito do SUS/MG**

Grupo Terapêutico	Fármaco	Concentração/ Apresentação	Dose média (mg)	Componente da Assistência Farmacêutica
Antifibróticos	Nintedanibe	150mg/cápsulas	1cp a cada 12h	Especializado
	Pirfenidona	267 mg/cápsulas	3cp a cada 8h	Especializado

Para o fornecimento dos medicamentos ocorrerá pelo fluxo do componente especializado da assistência farmacêutica (CEAF), devendo ser rigorosamente observados os atributos idade mínima, idade máxima, sexo, quantidade máxima e CID-10 deste protocolo, conforme descritos no ANEXO II deste protocolo.

Os medicamentos serão disponibilizados por esta Resolução conforme legislação vigente e fluxos estabelecidos pela SES-MG. O acesso aos medicamentos do CEAF ocorre nas 28 Farmácias das Regionais de Saúde e unidades municipais regulamentadas pelo Programa de Descentralização do CEAF, mediante deferimento de processo administrativo de solicitação de medicamento. O cidadão deve verificar no link [http://www.saude.mg.gov.br/images/documentos/Munic%3ADpios\\_de\\_Minis\\_Geris.pdf](http://www.saude.mg.gov.br/images/documentos/Munic%3ADpios_de_Minis_Geris.pdf) a qual regional o seu município está vinculado.

Informações sobre os medicamentos fornecidos pelo SUS, tirar dúvidas e receber informações necessárias ao acesso a medicamentos podem ser obtidas no site da SES [www.saude.mg.gov.br](http://www.saude.mg.gov.br); no aplicativo MGAApp (disponível no *Google play* e no *Apple Store*) e nas Farmácias Regionais.

### TEMPO DE TRATAMENTO

Uma vez indicado, o tratamento da DPI-FP deve ser feito continuamente por tempo indeterminado. Em caso de toxicidade ou intolerância medicamentosa, pode ser indicada a troca entre os medicamentos, após discussão multidisciplinar em centro de referência.

### BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Redução na progressão da doença.
- Prevenção das exacerbações.
- Redução de morbimortalidade.
- Redução da exposição aos fatores de risco.



- Redução da utilização dos serviços de saúde.

### MONITORIZAÇÃO

Os pacientes deverão ser avaliados regularmente quanto à adesão ao tratamento e ocorrência de efeitos adversos. A avaliação das transaminases deverá ser realizada antes do início do tratamento e periodicamente, conforme quadro. Além disso, faz-se necessário considerar a resposta terapêutica, os benefícios e respostas clínicas por meio de avaliação da dispneia, a frequência e gravidade das exacerbações, necessidade de atendimento emergencial e hospitalizações, e tolerância ao tratamento.

Os pacientes com DPI-FP serão avaliados a cada 3 meses por meio de avaliação clínica e questionário de dispneia mMRC (Quadro 3). A função pulmonar (espirometria e DCO) que deverá ser realizada a cada 6 meses ou em caso de piora clínica. A tomografia de tórax a cada 12 meses ou em caso de piora clínica. Um relatório padronizado deverá ser preenchido e assinado pelo paciente e o médico assistente no momento da renovação do Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de medicamentos (LME) ou outro documento que o substitua.

Os pacientes deverão apresentar a cada 12 meses relatório do médico assistente sobre a situação de saúde, tratamento, evolução clínica, exacerbações, internações, e outras informações sobre o quadro de saúde do paciente relacionado a DPI-FP nos últimos 12 meses.

**Quadro 3. Escala de dispneia mMRC**

Classificação	Características
Grau 0	Falta de ar surge quando realiza atividade física intensa (correr, nadar, praticar esporte).
Grau 1	Falta de ar surge quando caminha de maneira apressada no plano ou quando caminha em subidas.
Grau 2	Anda mais devagar do que pessoas da mesma idade devido à falta de ar; ou quando caminha no plano, no próprio passo, precisa parar para respirar.
Grau 3	Após andar menos de 100 metros ou alguns minutos no plano, precisa parar para respirar.
Grau 4	Falta de ar impede que saia de sua casa; tem falta de ar quando troca de roupa.

**Quadro 4. Avaliação das transaminases hepáticas**

	Nintedanibe	Pirfenidona
--	-------------	-------------



Recomendação para monitorização das enzimas hepáticas	1. Antes do início do tratamento 2. Uma vez por mês até o 3º mês 4. Após 6º mês, trimestral	1. Antes do início do tratamento 2. Uma vez por mês nos primeiros 6 meses. 3. Após 6º mês, trimestral
Em caso de aumento 3x a <5x LSN	1. Reduzir a dose ou interromper o tratamento. Repetir as enzimas hepáticas em 48-72h 2. Se enzimas <3x LSN após >2 semanas: retornar gradativamente a medicação, monitorando enzimas semanalmente por 2 meses. 3. Se enzimas > 3xLSN após 2 semanas: descontinuar permanentemente a medicação.	
Em caso de aumento 5x a <8x LSN	1. Interromper o tratamento. Repetir as enzimas hepáticas em 48-72h. 2. Considerar descontinuação permanente do medicamento	
Em caso de aumento > 8x LSN	1. descontinuação permanente do medicamento 2. Avaliação laboratorial completa e ultrassonografia hepática	

LSN: limite superior da normalidade

## EVENTOS ADVERSOS

### Nintedanibe

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. Outro efeito adverso é a hepatite medicamentosa e o manejo do aumento da AST e ALT deve ser realizado de acordo com o quadro 4:

Evento tromboembólico arterial foi reportado em 2,5% dos pacientes tratados com nintedanibe quando comparados aos 0,8% que utilizaram placebo.(56)

O infarto agudo do miocárdio ocorreu em em 1,5% dos pacientes tratados com nintedanibe quando comparados aos 0,4% que utilizaram placebo (16,17).

O uso do nintedanibe deve ser avaliado com cautela nos pacientes com alto risco cardiovascular. Suspende o medicamento nos pacientes que desenvolverem sinais ou sintomas de infarto agudo do miocárdio.(56)

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 (16,17).



Portanto, o uso do nintedanibe nestes pacientes só deve ser indicado se o benefício esperado superar o risco.

Nintedanibe é um substrato da gp-P. A coadministração com o inibidor potente da gp-P, cetoconazol, aumentou a exposição ao nintedanibe em 1,61 vezes. Em um estudo de interação medicamentosa com o indutor potente da gp-P, rifampicina, a exposição ao nintedanibe diminuiu para 50,3%. Se coadministrados com nintedanibe, os inibidores potentes da gp-P (por exemplo, cetoconazol, eritromicina ou ciclosporina) podem aumentar a exposição ao nintedanibe. O gerenciamento de efeitos colaterais pode requerer a interrupção, redução da dose ou descontinuação da terapia com nintedanibe. Os indutores potentes da gp-P (por exemplo, rifampicina, carbamazepina, fenitoína e erva de São João) podem diminuir a exposição ao nintedanibe. A seleção de um medicamento concomitante alternativo com potencial mínimo ou inexistente de indução da gp-P deve ser considerado.

Apenas uma parte menor da biotransformação de nintedanibe é composta pelas vias do CYP. Nintedanibe e os seus metabolitos, a fração ácida livre BIBF 1202 e o seu BIBF 1202 glucoronídeo, não inibiram ou induziram as enzimas do CYP em estudos pré-clínicos. Portanto, a probabilidade de interações medicamentosas com nintedanibe com base no metabolismo do CYP é considerada baixa.(56)

#### Pirfenidona

O início de tratamento com a pirfenidona deve ser com 1 comprimido (267mg) a cada 8 horas, com aumento semanal de três comprimidos por dia, até a dose máxima de 3 comprimidos de 8 em 8 horas. Doses superiores a 2.403 mg/dia não são recomendadas para qualquer doente. Os doentes que interromperem 14 dias consecutivos ou mais do tratamento com pirfenidona devem reiniciar a terapêutica, submetendo-se ao regime de ajuste inicial de 2 semanas, até voltarem a atingir a dose diária recomendada. Nos casos de interrupção do tratamento por tempo inferior a 15 dias, a dose pode ser retomada na dose diária recomendada, sem ajuste.

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 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. Se os sintomas persistirem, os doentes podem ser instruídos a interromperem o tratamento durante 1 a 2 semanas para permitir a resolução dos sintomas.(58)

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 para 3 cápsulas ao dia (1 cápsula três vezes por dia). No caso de persistência da erupção cutânea depois de decorridos 7 dias, o tratamento deve ser interrompido durante 15 dias, com novo aumento até a dose diária recomendada, da mesma maneira que no período de aumento da dose. Os doentes com erupção cutânea ou



reação de fotossensibilidade graves devem ser instruídos a interromper a dose e consultar um médico. Após a resolução da erupção cutânea, o medicamento pode ser reintroduzido e novamente ajustado até à dose diária recomendada, mediante critério médico.

Caso haja elevação significativa da ALT/AST, com ou sem elevação das bilirrubinas, a dose deve ser ajustada ou o tratamento interrompido, conforme orientações do quadro 4. A utilização concomitante de omeprazol pode resultar numa diminuição dos níveis plasmáticos da pirfenidona por indução.

### **REDE DE ATENÇÃO À SAÚDE**

O diagnóstico e acompanhamento do paciente ocorrerá pelo centro de referência em DIP.

### **TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER**

Deve-se informar ao paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste protocolo, bem como critérios para interrupção do tratamento, levando-se em consideração as informações contidas no TER (Anexo I).

### **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Wong AW, Ryerson CJ, Guler SA. Progression of fibrosing interstitial lung disease. *Respir Res.* 2020; 21(1):1–10.
2. 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.
3. Lederer DJ MF. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med.* 2018;378:1811–23.
4. De Sadeleer LJ, Goos T, Yserbyt J, Wuyts WA. Towards the Essence of Progressiveness: Bringing Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (PF-ILD) to the Next Stage. *J Clin Med.* 2020;9(6).
5. Wells AU, Brown KK, Flaherty KR, Kolb M, Thannickal VJ. What's in a name? That which we call IPF, by any other name would act the same. *Eur Respir J [Internet].* 2018;51(5):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00692-2018>
6. Raghu G, Remy-jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. AMERICAN THORACIC SOCIETY Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults. 2022;205(9).
7. Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. *N Engl J Med.* 2020;383(10):958–68.



8. RAGHU, Ganesh, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2018, 198.5: e44-e68
9. BADDINI-MARTINEZ, José, et al. Diretrizes brasileiras para o tratamento farmacológico da fibrose pulmonar idiopática. Documento oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia baseado na metodologia GRADE. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2020, 46.
10. LYNCH, David A., et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *The Lancet respiratory medicine*, 2018, 6.2: 138- 153.
11. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2071-82
12. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2083-92.
13. Ley B, Swigris J, Day BM, et al. Pirfenidone reduces respiratory-related hospitalizations in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 756-61.
14. Costabel U, Inoue Y, Richeldi L, et al. Efficacy of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis across prespecified subgroups in INPULSIS. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 178-85.
15. Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, et al. Effect of pirfenidone on mortality: pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 33-41
16. Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS trials. *Respir Med* 2016; 113: 74-9
17. Wuyts WA, Cottin V, Spagnolo P, Wells AU. Pulmonary.
18. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2019; 381(18):1718–27.
19. George PM, Spagnolo P, Kreuter M, Altinisik G, Bonifazi M, Martinez FJ, et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *Lancet Respir Med*. 2020;8(9):925-34.
20. Adegunsoye A, Oldham JM, Bellam SK, Montner S, Churpek MM, Noth I, et al. Computed Tomography Honeycombing Identifies a Progressive Fibrotic Phenotype with Increased Mortality across Diverse Interstitial Lung Diseases. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16(5):580-8.
21. Wong AW, Danoff SK. Providing Patient-Centered Care in Interstitial Lung Disease. *Clin Chest Med* [Internet]. 2021;42(2):337–46. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2021.03.003>



22. Kreuter M, Bendstrup E, Russell AM, Bajwah S, Lindell K, Adir Y, et al. Palliative care in interstitial lung disease: living well. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2017;5(12):968–80. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30383-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30383-1)
23. Gimenez A, Storrer K, Kuranishi L, Soares MR, Ferreira RG, Pereira CAC. Change in FVC and survival in chronic fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Thorax*. 2018;73(4):391–2.
24. Salisbury ML, Myers JL, Belloli EA, Kazerooni EA, Martinez FJ, Flaherty KR. Diagnosis and treatment of fibrotic hypersensitivity pneumonia: Where we stand and where we need to go. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(6):690–9.
25. Behr J, Prasse A, Kreuter M et al. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9:476-486.
26. Maher TM, Corte TJ, Fischer A, Kreuter M, Lederer DJ, Molina-Molina M, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020;8(2):147–57. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30341-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30341-8)
27. Fischer A, Du Bois R. Interstitial lung disease in the connective tissue diseases. *Lancet* 2012; 380: 689–698
28. Solomon JJ, Fischer A. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a focused review. *J Intensive Care Med* 2015; 30: 392–400.
29. Palm Ø, Garen T, Enger TB, et al. Clinical pulmonary involvement in primary Sjögren’s syndrome: prevalence, quality of life and mortality – a retrospective study based on registry data. *Rheumatology* 2013; 52: 173–179.
30. Kim EJ, Collard HR, King TE Jr. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern. *Chest* 2009; 136: 1397–1405.
31. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2569–2581.
32. Johnson C. Recent advances in the pathogenesis, prediction, and management of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Curr Opin Rheumatol* 2017; 29: 254–259
33. Shaw M, Collins BF, Ho LA, et al. Rheumatoid arthritis-associated lung disease. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 1–16.
34. 71 SPPT
35. Kiely P, Busby AD, Nikiphorou E, et al. Is incident rheumatoid arthritis interstitial lung disease associated with methotrexate treatment? Results from a multivariate analysis in the ERAS and ERAN inception cohorts. *BMJ Open* 2019; 9: e028466
36. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res* 2016; 68: 1–25.





37. Holroyd CR, Seth R, Bukhari M, et al. The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis – executive summary. *Rheumatology* 2019; 58: 220–226.
38. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Inoue Y, Richeldi L, et al. Nintedanib in progressive interstitial lung diseases: data from the whole INBUILD trial. *Eur Respir J*. 2022;59(3).
39. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1809–1815.
40. Hao Y, Hudson M, Baron M, et al. Early mortality in a multinational systemic sclerosis inception cohort. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69: 1067–1077.
41. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine* 2002; 81: 139–153.
42. Nihtyanova SI, Schreiber BE, Ong VH, et al. Prediction of pulmonary complications and long-term survival in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 1625–1635.
43. Gelber AC, Manno RL, Shah AA, et al. Race and association with disease and mortality in scleroderma: a 20-year experience at the Johns Hopkins Scleroderma Center and review of the literature. *Medicine* 2013; 92: 191–205.
44. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1581–1586.
45. Steen VD, Conte C, Owens GR, et al. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1283–1289.
46. Fischer A, Brown KK, Du Bois RM, et al. Mycophenolate mofetil improves lung function in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *J Rheumatol* 2013; 40: 640–646.
47. Nadashkevich O, Davis P, Fritzler M, et al. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 205–212.
48. Daoussis D, Melissaropoulos K, Sakellaropoulos G, et al. A multicenter, open-label, comparative study of B-cell depletion therapy with rituximab for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum* 2017; 46: 625–631.
49. Khanna D, Denton CP, Lin CJF, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in systemic sclerosis: results from the open-label period of a phase II randomised controlled trial (faSSciate). *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 212–220.
50. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2019; 380: 2518–2528.



51. Borie R, Schneider S, Debray MP, et al. Severe chronic bronchiolitis as the presenting feature of primary Sjogren's syndrome. *Respir Med* 2011; 105: 130–136.
52. Stojan G, Baer AN, Danoff SK. Pulmonary manifestations of Sjogren's syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013; 13: 354–360.
53. Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, et al. Mixed connective tissue disease – an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med* 1972; 52: 148–159
54. Vegh J, Szodoray P, Kappelmayer J, et al. Clinical and immunoserological characteristics of mixed connective tissue disease associated with pulmonary arterial hypertension. *Scand J Immunol* 2006; 64: 69–76.
55. Livro práticas pneumológicas SBPT 2022
56. Azuma A, Ph D, Brown KK, Costabel U, Cottin V, Ph D, et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. 2014;1–12.
57. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Prescribing Information. Ofev Full Prescribing Information. Ofev. 2014;1–18.
58. King TE, 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* [Internet]. 2014;370(22):2083–92.
59. Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, Garcia CAC, 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):e3–19.

#### **Autores**

- Déborah dos Reis Estrella – Hospital Júlia Kubitschek/Fhemig
- Eliane Mancuzo – Hospital das Clínicas da UFMG
- Tarciane Aline Prata – Hospital Júlia Kubitschek/Fhemig
- Gediel Cordeiro Júnior – Hospital Júlia Kubitschek/Fhemig

#### **ANEXO I TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE**

Termo de Esclarecimento e Responsabilidade para os pacientes que convivem com Doença Pulmonar Intersticial Fibrosante Progressiva para uso de nintedanibe ou pirfenidona

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 \_\_\_\_\_ para pacientes que convivem com com Doença Pulmonar Intersticial Fibrosante Progressiva. Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas pelo médico \_\_\_\_\_ (nome do médico que prescreve). Expresso também a minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido



tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis. Declaro que fui também claramente informado (a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos colaterais e riscos:

#### Nintedanibe

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. Outro efeito adverso é a hepatite medicamentosa e o manejo do aumento da AST e ALT deve ser realizado de acordo com o quadro x:

Evento tromboembólico arterial foi reportado em 2,5% dos pacientes tratados com nintedanibe quando comparados aos 0,8% que utilizaram placebo.<sup>16-17</sup>

O infarto agudo do miocárdio ocorreu em em 1,5% dos pacientes tratados com nintedanibe quando comparados aos 0,4% que utilizaram placebo<sup>16-17</sup>.

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<sup>18-19</sup>.

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<sup>13,16-17</sup>. Portanto, o uso do nintedanibe nestes pacientes só deve ser indicado se o benefício esperado superar o risco.

Nintedanibe é um substrato da gp-P. A coadministração com o inibidor potente da gp-P, cetoconazol, aumentou a exposição ao nintedanibe em 1,61 vezes. Em um estudo de interação medicamentosa com o indutor potente da gp-P, rifampicina, a exposição ao nintedanibe diminuiu para 50,3%. Se coadministrados com nintedanibe, os inibidores potentes da gp-P (por exemplo, cetoconazol, eritromicina ou ciclosporina) podem aumentar a exposição ao nintedanibe. O gerenciamento de efeitos colaterais pode requerer a interrupção, redução da dose ou descontinuação da terapia com nintedanibe. Os indutores potentes da gp-P (por exemplo, rifampicina, carbamazepina, fenitoína e erva de São João) podem diminuir a exposição ao nintedanibe. A seleção de um medicamento concomitante alternativo com potencial mínimo ou inexistente de indução da gp-P deve ser considerado.

Apenas uma parte menor da biotransformação de nintedanibe é composta pelas vias do CYP. Nintedanibe e os seus metabolitos, a fração ácida livre BIBF 1202 e o seu BIBF 1202 glucoronídeo, não inibiram ou induziram as enzimas do CYP em estudos pré-clínicos. Portanto, a probabilidade de interações medicamentosas com nintedanibe com base no metabolismo do CYP é considerada baixa.

#### Pirfenidona

As doses superiores a 2.403 mg/dia não são recomendadas para qualquer doente.



**GOVERNO DO ESTADO DE MINAS GERAIS**  
**SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE**

Os doentes que interromperem 14 dias consecutivos ou mais do tratamento com pirfenidona devem reiniciar a terapêutica, submetendo-se ao regime de ajuste inicial de 2 semanas, até voltarem a atingir a dose diária recomendada. Nos casos de interrupção do tratamento por tempo inferior a 15 dias, a dose pode ser retomada na dose diária recomendada, sem ajuste.

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 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. Se os sintomas persistirem, 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 para 3 cápsulas ao dia (1 cápsula três vezes por dia). No caso de persistência da erupção cutânea depois de decorridos 7 dias, o tratamento deve ser interrompido durante 15 dias, com novo aumento até a dose diária recomendada, da mesma maneira que no período de aumento da dose. Os doentes com erupção cutânea ou reação de fotossensibilidade graves devem ser instruídos a interromper a dose e consultar um médico. Após a resolução da erupção cutânea, o medicamento pode ser reintroduzido e novamente ajustado até à dose diária recomendada, mediante critério médico.

Caso haja elevação significativa da ALT/AST, com ou sem elevação das bilirrubinas, a dose deve ser ajustada ou o tratamento interrompido. Se o doente apresentar uma elevação da aminotransferase para  $>3$  e  $\leq 5$  vezes o LSN após o início do tratamento, o uso concomitante de inibidores 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, pode ser ajustado novamente para a dose diária recomendada, se tolerada. Se a elevação de aminotransferases for  $\geq 8$  vezes o LSN, associada ou não a sintomas ou hiperbilirrubinemia, pirfenidona deve ser interrompida em definitivo.

A utilização concomitante de omeprazol pode resultar numa diminuição dos níveis plasmáticos da pirfenidona, por indução.

Autorizo a Secretaria de Saúde do Estado e dos Municípios a fazerem 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.

Paciente:



**GOVERNO DO ESTADO DE MINAS GERAIS  
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE**

Documento de identidade:

Sexo: ( ) Masculino ( ) Feminino Idade:

Endereço:

Cidade:

CEP: UF:

Telefone: ( )

Responsável legal (quando for o caso):

Documento de identidade do responsável legal:

Assinatura do paciente ou do responsável legal:

Médico responsável:

CRM: UF:

Endereço:

Cidade:

CEP: UF:

Telefone: ( )

Assinatura e carimbo do médico:

Data:

Observações:

O preenchimento deste termo é de inteira responsabilidade do profissional médico. Devendo o profissional repassá-lo a seu paciente para ciência e acordo de todos os termos apresentados.



Medicamento: Nintedanibe 150mg, cápsula (caixa com 60 cápsulas)

Sexo: Ambos

Quantidade Máxima: 1 caixa, 60 cápsulas

Idade Mínima: 18 ANOS

Idade Máxima: 130 anos

CID: J84.1, J84.8, J84.9, J67, J99.0, J99.1, J99.8

Medicamento: pirfenidona 267 mg (caixa com 270 cápsulas)

Sexo: Ambos

Quantidade Máxima: 1 caixa (90 doses – 1 dose = 3 cápsulas)

Idade Mínima: 18 ANOS

Idade Máxima: 130 anos

CID: J84.1, J84.8, J84.9, J67, J99.0, J99.1, J99.8

### **Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT)**

Juliana Ávila Teixeira

Presidente - CFT

Subsecretária de Acesso a Serviços de Saúde

Samira do Nascimento Mateus Nunes Lyra

Secretaria Executiva – CFT

Coordenação Farmácia, Terapêutica e Cuidado

### **Comitê de Farmácia e Terapêutica de aprovação deste Protocolo**

Adriana Lucia Ferris de Assunção - titular

Ana Luísa Caires de Souza Mendonça - titular

Fernanda Lopes Vieira Fonseca - titular



**GOVERNO DO ESTADO DE MINAS GERAIS  
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE**

Gustavo Caldeira Viana - suplente

Janaina Cristina de Carvalho Toledo - suplente

Marcela Augusta Teixeira - titular

Michelle Andrade Porto Costa - titular

Roberto de Castro - suplente

Tayanna Aparecida de Oliveira Santos - titular