



Diretrizes brasileiras para o tratamento farmacológico da fibrose pulmonar idiopática. Documento oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia baseado na metodologia GRADE

1. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.
2. Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
3. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
4. Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP – Botucatu (SP) Brasil.
5. Universidade Católica de Brasília, Brasília (DF) Brasil.
6. Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
7. Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
8. Hospital Geral Roberto Santos, Salvador (BA) Brasil.
9. Instituto de Pesquisa. Hospital do Coração, São Paulo (SP) Brasil.
10. Universidade Federal do Ceará, Fortaleza (CE) Brasil.
11. Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.
12. Universidade Federal de Goiás, Goiânia (GO) Brasil.
13. Universidade de Brasília – UnB – Brasília (DF) Brasil.
14. Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
15. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.
16. Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC – Florianópolis (SC) Brasil.
17. Universidade Federal do Paraná – UFPR – Curitiba (PR) Brasil.

Recebido: 20 dezembro 2019.

Aprovado: 12 janeiro 2020.

Trabalho realizado pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Brasília (DF) Brasil.

José Baddini-Martinez^{1,2} , Juliana Ferreira³ , Suzana Tanni⁴ , Luis Renato Alves¹ , Benedito Francisco Cabral Junior⁵ , Carlos Roberto Ribeiro Carvalho³ , Talita Jacon Cezare⁴ , Claudia Henrique da Costa⁶ , Marcelo Basso Gazzana⁷ , Sérgio Jezler⁸ , Ronaldo Adib Kairalla³ , Leticia Kawano-Dourado⁹ , Mariana Silva Lima¹⁰ , Eliane Mancuzo¹¹ , Maria Auxiliadora Carmo Moreira¹² , Marcelo Palmeira Rodrigues¹³ , Silvia Carla Sousa Rodrigues¹⁴ , Adalberto Sperb Rubin¹⁵ , Rogério Lopes Rufino⁶ , Leila John Marques Steidle¹⁶ , Karin Storrer¹⁷ , Bruno Guedes Baldi³ 

RESUMO

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma forma de pneumopatia intersticial crônica fibrosante de causa desconhecida, que acomete preferencialmente homens idosos, com história atual ou pregressa de tabagismo. Mesmo sendo uma doença incomum, ela assume grande importância devido a sua gravidade e prognóstico reservado. Nas últimas décadas, diversas modalidades terapêuticas farmacológicas foram investigadas para o tratamento dessa doença, de tal modo que conceitos clássicos vêm sendo revisados. O objetivo destas diretrizes foi definir recomendações brasileiras baseadas em evidências em relação ao emprego de agentes farmacológicos no tratamento da FPI. Procurou-se fornecer orientações a questões de ordem prática, enfrentadas pelos clínicos no seu cotidiano. As perguntas PICO (acrônimo baseado em perguntas referentes aos Pacientes de interesse, Intervenção a ser estudada, Comparação da intervenção e *Outcome* [desfecho] de interesse) abordaram aspectos relativos ao uso de corticosteroides, N-acetilcisteína, tratamento medicamentoso do refluxo gastroesofágico, inibidores dos receptores da endotelina, inibidores da fosfodiesterase-5, pirfenidona e nintedanibe. Para a formulação das perguntas PICO, um grupo de especialistas brasileiros atuantes na área foi reunido, sendo realizada uma extensa revisão bibliográfica sobre o tema. As revisões sistemáticas com meta-análises previamente publicadas foram analisadas quanto à força das evidências compiladas e, a partir daí, foram concebidas recomendações seguindo a metodologia *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*. Os autores acreditam que o presente documento represente um importante avanço a ser incorporado na abordagem de pacientes com FPI, objetivando principalmente favorecer seu manejo, e pode se tornar uma ferramenta auxiliar na definição de políticas públicas relacionadas à FPI.

Descritores: Fibrose pulmonar idiopática; Abordagem GRADE; Fibrose pulmonar/terapia medicamentosa; Guia de prática clínica.

INTRODUÇÃO

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma forma de pneumopatia intersticial crônica fibrosante, de causa desconhecida, restrita aos pulmões, que acomete preferencialmente homens idosos, com história atual ou pregressa de tabagismo. ⁽¹⁻⁵⁾ Do ponto de vista histológico, a FPI se caracteriza pelo padrão de pneumonia intersticial usual que, atualmente, pode ser inferido com grau de certeza satisfatório em casos de apresentação radiológica típica em TCAR. ⁽¹⁻⁵⁾ Mesmo sendo uma doença incomum,

a FPI assume grande importância clínica devido à sua gravidade. Ainda que a história natural da doença possa variar e seja difícil firmar previsões prognósticas precisas para um determinado paciente, a mediana de sobrevivência desses pacientes, sem tratamento, é de apenas 2,9 anos. ⁽⁶⁾

Nas últimas décadas, diversas modalidades terapêuticas farmacológicas, com variados mecanismos de ação, foram investigadas para o tratamento dessa doença, com um número substancial de estudos resultando em desfechos negativos. ⁽⁷⁻³⁶⁾ Apesar disso, novos fármacos

Endereço para correspondência:

José Baddini-Martinez. Avenida Bandeirantes, 3900, CEP 14048-900, Ribeirão Preto, SP, Brasil.
Tel.: 55 16 3602-2531. E-mail: baddini@fmp.usp.br
Apoio financeiro: Nenhum.

têm mostrado benefícios para o tratamento da FPI e alguns deles já estão disponíveis no mercado para essa indicação.

O objetivo das presentes diretrizes foi definir recomendações baseadas em evidências em relação ao emprego de agentes farmacológicos no tratamento da FPI. Procurou-se fornecer orientações a questões de ordem prática, enfrentadas pelos clínicos no seu cotidiano. Para tanto, foi feita uma extensa revisão bibliográfica sobre o tema, seguindo a metodologia *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).⁽³⁷⁾ Vale ressaltar que, até o momento, não existe nenhum estudo brasileiro publicado que tenha utilizado metodologia semelhante à empregada aqui sobre o assunto.

METODOLOGIA

O desenvolvimento das diretrizes se iniciou com a formação do grupo de coordenadores, o qual incluiu dois reconhecidos especialistas no tema e duas especialistas em metodologia. Pneumologistas familiarizados com o cuidado de pacientes com FPI, atuantes em diversas regiões do Brasil, foram convidados a integrar o comitê de especialistas. Todos os envolvidos no processo assinaram formulários declarando seus conflitos de interesses ([Quadro S1](#), material suplementar: http://jornaldepneumologia.com.br/detalhe_anexo.asp?id=73).

Em reunião presencial, realizada em setembro de 2017 na cidade de São Paulo (SP), foram definidos os objetivos do projeto e optou-se pelo emprego

da metodologia GRADE e por priorizar perguntas relacionadas apenas ao tratamento farmacológico da FPI. Em seguida, os especialistas receberam materiais escritos e vídeos de treinamento relativos à realização de cada um dos passos da metodologia GRADE.⁽³⁸⁻⁴⁰⁾

Os especialistas formularam perguntas relacionadas ao tratamento farmacológico de pacientes portadores de FPI no formato PICO (acrônimo baseado em perguntas referentes aos Pacientes de interesse, Intervenção a ser estudada, Comparação da intervenção e *Outcome* [desfecho] de interesse). Por meio de um processo de votação on-line do grau de importância, sete perguntas e seus respectivos desfechos mais pontuados foram selecionados. Os desfechos foram classificados pelo grau de importância, levando-se em conta a perspectiva de pacientes com FPI, de acordo com a metodologia GRADE, em pouco importantes, importantes ou críticos ([Quadro 1](#)).

Uma bibliotecária realizou buscas por artigos publicados em inglês nos bancos de dados PubMed e EMBASE, seguindo metodologia padronizada, sob supervisão das metodologistas ([Quadro S2](#)). A estratégia de busca se concentrou em artigos envolvendo revisões sistemáticas com meta-análises, empregando-se palavras-chave pré-estabelecidas, cobrindo um período igual ou inferior a 10 anos, a partir da data máxima de inclusão (novembro de 2018). Optou-se por uma estratégia pragmática de busca de meta-análises prontas, ao invés da busca de ensaios clínicos e posterior realização de meta-análises.

Após a seleção preliminar dos artigos, as metodologistas avaliaram separadamente os manuscritos pelos seus

Quadro 1. Questões e respectivos desfechos selecionados para a confecção dessas diretrizes.

Questões	Desfechos críticos	Desfechos importantes	Desfechos pouco importantes
1. Devemos recomendar o uso de nintedanibe para pacientes com FPI?	Mortalidade Queda da CVF Número de exacerbações	Qualidade de vida	Eventos adversos
2. Devemos recomendar o uso de pirfenidona para pacientes com FPI?	Mortalidade Queda da CVF Número de exacerbações	Qualidade de vida	Eventos adversos
3. Devemos recomendar o uso de inibidores da fosfodiesterase-5 para pacientes com FPI?	Mortalidade	Qualidade de vida Dispneia	–
4. Devemos recomendar o uso de antagonistas de receptores da endotelina para pacientes com FPI?	Mortalidade Queda da CVF	–	Eventos adversos
5. Devemos recomendar o tratamento medicamentoso antirrefluxo gastroesofágico para pacientes com FPI?	Mortalidade Queda da CVF Número de exacerbações Número de internações	–	–
6. Devemos recomendar o uso de N-acetilcisteína para pacientes com FPI?	Mortalidade Queda da CVF	–	–
7. Devemos recomendar o uso de corticosteroides para pacientes com FPI?	Mortalidade Queda da CVF	–	–

FPI: fibrose pulmonar idiopática.

títulos e resumos para decidir quais seriam incluídos nas diretrizes. Em caso de discordância, houve discussões para a obtenção de consenso. A próxima etapa envolveu a análise qualitativa das publicações selecionadas em sua íntegra, feita pelas duas metodologistas separadamente. Novamente, em caso de discordância, houve discussões entre as metodologistas até que um consenso sobre a inclusão ou exclusão dos artigos fosse alcançado. Em seguida, os artigos selecionados foram avaliados pelos coordenadores especialistas separadamente, sendo avaliada a concordância para a inclusão ou exclusão das publicações das análises. Os motivos de exclusão dos artigos foram registrados conforme as recomendações *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)* e estão apresentados no material suplementar (Figuras S1 a S7).⁽⁴¹⁾

Em seguida, foram preparadas tabelas com os resumos das evidências para cada pergunta, de acordo com metodologia GRADE, empregando-se o programa GRADEpro GDT (McMaster University, Hamilton, ON, Canadá; Tabelas S1 a S7).⁽⁴²⁾ A qualidade das evidências de cada meta-análise incluída, em função de cada desfecho analisado, foi classificada em alta, moderada, baixa ou muito baixa (Quadro 2).

A qualidade da evidência foi reduzida em um ou dois níveis quando identificados riscos de viés, evidências indiretas, inconsistências, imprecisões e vieses de publicação. Por outro lado, a qualidade foi elevada se apresentasse forte associação, ausência de vieses de confusão plausíveis, indicação de associação dose-resposta ou quando vieses de confusão plausíveis conhecidos pudessem estar reduzindo o efeito (Quadro 3). Na metodologia GRADE, a qualidade dos estudos determina o grau de confiança e certeza do efeito estimado da intervenção sobre os desfechos selecionados separadamente.⁽⁴⁰⁾

Em setembro de 2019, o Comitê Coordenador reuniu-se presencialmente com os especialistas na cidade de São Paulo para a revisão dos resultados e de todas as tabelas contendo os resumos de evidências. Os membros presentes revisaram as tabelas, e correções foram feitas quando apropriadas.

Recomendações foram feitas para cada pergunta, a partir dos desfechos críticos, seguindo a metodologia GRADE (Quadro 4). Em situações nas quais não houve consenso, foram realizadas votações, cujos resultados foram registrados (Quadro S3). As recomendações podiam ser fortes ou condicionais.⁽⁴⁰⁾ Foi empregado o termo “nós recomendamos” para recomendações fortes

Quadro 2. Interpretação da qualidade de evidência segundo o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*.^a

Qualidade da evidência	Implicações	Exemplos
Alta ⊕⊕⊕⊕	É improvável que pesquisas futuras alterem a confiança no efeito estimado; estamos confiantes de que podemos esperar um efeito muito semelhante na população para a qual a recomendação se destina	Ensaios randomizados sem limitações graves Estudos observacionais bem executados, com efeito muito grande
Moderada ⊕⊕⊕○	É provável que pesquisas futuras tenham um impacto importante na confiança no efeito estimado e possam alterar essa estimativa	Ensaios randomizados com limitações graves Estudos observacionais bem executados, com efeito grande
Baixa ⊕⊕○○	É provável que pesquisas futuras tenham um impacto importante na confiança no efeito estimado e provavelmente alterem essa estimativa	Ensaios randomizados com limitações muito graves Estudos observacionais sem forças especiais ou limitações importantes
Muito baixa ⊕○○○	Qualquer estimativa de um efeito é muito incerta	Ensaios randomizados com limitações muito graves e resultados inconsistentes Estudos observacionais com graves limitações Observações clínicas não sistemáticas (por exemplo, séries ou relatos de caso)

^aAdaptado do Ministério da Saúde do Brasil.⁽³⁷⁾

Quadro 3. Fatores que podem afetar a qualidade da evidência.^a

Qualidade da evidência	Situações em que a graduação pode ser reduzida	Situações em que a graduação pode ser elevada
• Alta	• Risco de viés	• Forte associação, sem fatores de confusão plausíveis
• Moderada	• Evidência indireta	• Evidência de dose-resposta
• Baixa	• Inconsistência	• Fatores de confusão plausíveis conhecidos reduzindo efeitos
• Muito baixa	• Imprecisão • Viés de publicação	

^aAdaptado de Guyatt et al.⁽³⁸⁾

e “nós sugerimos” para recomendações condicionais. Fatores que influenciaram a força da recomendação incluem o equilíbrio de benefícios vs. consequências indesejáveis, a qualidade geral da evidência, valores e preferências dos pacientes, assim como custos e uso de recursos.

Para a confecção do manuscrito, partes do texto foram divididas entre todos os participantes, que as retornaram aos coordenadores especialistas após prazos determinados. A versão preliminar das diretrizes foi então editada e enviada para todos os participantes do processo, para correções e sugestões, em processo interativo. O texto definitivo, em sua forma integral, é de responsabilidade de todos os indivíduos listados como autores. As sete perguntas, com suas evidências, recomendações e comentários, estão descritas a seguir.

PERGUNTA 1: DEVEMOS RECOMENDAR O USO DE NINTEDANIBE PARA PACIENTES COM FPI?

O fármaco nintedanibe foi inicialmente desenvolvido como um inibidor dos receptores de VEGF e de FGF, visando sua aplicação em doenças oncológicas.⁽⁴³⁾ Entretanto, como a substância inibe os receptores de PDGF, essa foi também investigada como terapia para a FPI.⁽⁴³⁾ O nintedanibe inibe, de modo competitivo, as tirosinoquinases, o que justifica seu amplo potencial de ações, tais como interferir na proliferação e migração de miofibroblastos e fibroblastos, assim como na deposição de matriz extracelular. Evidências mais recentes indicam que o nintedanibe ainda pode reduzir a produção do TGF- β , inibir a formação de redes de fibrinas de colágeno e estimular a produção da proteína D do surfactante.⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾

Um estudo clínico de fase II e dois estudos clínicos de fase III avaliaram os efeitos do uso de nintedanibe na dose-alvo de 150 mg duas vezes ao dia, por 52 semanas, no ritmo de queda da CVF.^(27,28) Baseados nos resultados observados nesse desfecho primário,

órgãos reguladores americanos aprovaram o uso da medicação para pacientes com FPI.⁽⁴⁷⁾ Nas doses recomendadas para o tratamento da FPI, os efeitos adversos mais comuns do fármaco estão relacionados com o trato gastrointestinal, particularmente diarreia de intensidade variável que, nos estudos clínicos originais, acometeu aproximadamente 62% dos participantes que utilizaram a medicação.⁽²⁸⁾

Evidências

Empregando-se a metodologia descrita, foram selecionadas da literatura seis revisões sistemáticas com meta-análises (Figura S1).⁽⁴⁸⁻⁵⁵⁾ Ainda que nem todas tenham analisado exatamente os mesmos conjuntos de desfechos, na sua totalidade, elas apontam para um efeito terapêutico benéfico do nintedanibe nos pacientes com FPI em comparação a placebo (Tabela S1).

Quanto ao desfecho crítico mortalidade, não foi observado um efeito estatisticamente significativo (OR = 0,70; IC95%: 0,45-1,09), com qualidade de evidência moderada.⁽⁴⁸⁾

No tocante ao desfecho crítico queda da CVF, o nintedanibe mostrou-se benéfico, com OR estimada para quedas maiores que 10% de 0,61 (IC95%: 0,48-0,78), com qualidade da evidência alta.⁽⁴⁸⁾

Finalmente, em relação ao terceiro desfecho crítico, o nintedanibe mostrou eficácia quanto à queda do número de exacerbações agudas (OR = 0,50; IC95%: 0,31-0,79), com qualidade da evidência moderada.⁽⁵⁴⁾

Recomendação

Para pacientes com FPI, nós sugerimos usar nintedanibe (recomendação condicional; qualidade de evidência moderada).

Comentários

As meta-análises disponíveis incluíram apenas ensaios clínicos controlados, duplo-cegos e randomizados. Portanto, os resultados obtidos se

Quadro 4. Implicações das recomendações do sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*.^a

Publico-alvo	Recomendação forte		Recomendação condicional	
	Recomendamos	Não recomendamos	Sugerimos	Não sugerimos
Pacientes	A maioria dos indivíduos desejaria que a intervenção fosse indicada e apenas um pequeno número não aceitaria essa recomendação	A maioria dos indivíduos não desejaria que a intervenção fosse indicada e apenas um pequeno número aceitaria essa recomendação	A maioria dos indivíduos desejaria que a intervenção fosse indicada; contudo, considerável número não aceitaria essa recomendação	A maioria dos indivíduos não desejaria que a intervenção fosse indicada; contudo, considerável número aceitaria essa recomendação
Profissionais da saúde	A maioria dos pacientes deve receber a intervenção recomendada		O profissional deve reconhecer que diferentes escolhas poderão ser apropriadas para cada paciente e ajudá-lo a tomar uma decisão consistente com os seus valores e preferências	
Gestores	A recomendação pode ser adotada como política de saúde na maioria das situações		É necessário um debate substancial e envolvimento das partes interessadas	

^aAdaptado de Guyatt et al.⁽³⁹⁾ e Andrews et al.⁽⁴⁰⁾

aplicam, primariamente, a pacientes que preenchem os mesmos critérios de seleção desses estudos. Esses estudos não incluíram pacientes com FPI muito inicial (DLCO \geq 80%) ou muito avançada (CVF $<$ 50% do previsto e/ou DLCO $<$ 30%). Portanto, os efeitos do fármaco nesses dois grupos de pacientes ainda não estão bem caracterizados. Além disso, com base nos artigos selecionados, não se pode determinar a eficácia e segurança do fármaco em longo prazo, uma vez que a duração máxima dos estudos incluídos aqui foi de 52 semanas.

A recomendação feita implica que usar esse fármaco é a conduta certa a ser tomada em 50-95% dos casos.⁽⁴²⁾ O clínico deve reconhecer que diferentes escolhas podem ser apropriadas para diferentes pacientes e que compete a ele ajudar pacientes e familiares a tomar decisões consistentes com seus valores e preferências (Quadro 4).⁽³⁷⁻⁴²⁾ A presente recomendação não leva em conta análises de custos e aspectos de fármaco-economia.

PERGUNTA 2: DEVEMOS RECOMENDAR O USO DE PIRFENIDONA PARA PACIENTES COM FPI?

A pirfenidona é um fármaco que tem ação anti-inflamatória e antifibrótica que atua nos receptores de TNF- α e TGF- β , bem como na modulação da oxidação celular.⁽⁵⁶⁾ Em última análise, o fármaco inibe a proliferação de fibroblastos com consequente redução da síntese e deposição de colágeno.⁽⁵⁶⁻⁵⁹⁾

O potencial terapêutico do fármaco foi demonstrado inicialmente por meio de dois ensaios clínicos pequenos, que o compararam com placebo.^(16,20) Posteriormente, outros três estudos se destacaram pela maior homogeneidade dos critérios de inclusão e desfechos, incluindo a avaliação de queda de mais de 10% da CVF em 52 semanas.^(25,26) Esses três estudos, em análise combinada, demonstraram uma redução da queda de CVF, em percentual do previsto, com a dose-alvo de 2.403 mg/dia, assim como a redução do risco de progressão da doença. Nos cinco ensaios clínicos, os eventos adversos foram mais comuns no grupo que recebeu pirfenidona, relacionando-se principalmente à pele (*rash* e fotossensibilidade) e ao trato gastrointestinal (náuseas, dispepsia e perda de apetite).

Evidências

Foram selecionadas nove revisões sistemáticas com meta-análises que compararam pirfenidona em relação a placebo (Figura S2).^(55,60-65) As meta-análises incluídas avaliaram diversos desfechos, incluindo mortalidade, sobrevida livre de progressão, exacerbação aguda, declínio funcional, variação na distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DT6) e eventos adversos, apontando para um efeito terapêutico favorável da medicação e um perfil de segurança aceitável.

A Tabela S2 resume a qualidade das evidências dos artigos selecionados para a questão relacionada à

pirfenidona. O tratamento com pirfenidona demonstrou reduzir a mortalidade — risco relativo (RR) = 0,53; IC95%: 0,32-0,88 — com qualidade de evidência moderada.^(61,62) Da mesma forma, a medicação mostrou-se eficaz em reduzir a queda de CVF $>$ 10% (RR = 0,64; IC95%: 0,50-0,83).^(61,62) Quando avaliado o desfecho redução do número de exacerbações agudas, não foi observado efeito estatisticamente significativo (RR = 0,59; IC95%: 0,19-1,84), com qualidade de evidência baixa.^(61,62)

Recomendação

Para pacientes com FPI, nós sugerimos usar pirfenidona (recomendação condicional; qualidade de evidência baixa).

Comentários

As revisões sistemáticas e meta-análises disponíveis que avaliaram o uso da pirfenidona em pacientes com FPI incluíram apenas ensaios clínicos randomizados, controlados e duplo-cegos. Os resultados obtidos se aplicam a pacientes que preenchem os mesmos critérios de inclusão desses estudos, ou seja, aqueles com doença de grau leve a moderada. Os estudos em questão não incluíram pacientes com FPI com alteração funcional muito inicial (DLCO \geq 90%) ou muito avançada (CVF $<$ 50% do previsto ou DLCO $<$ 30%), ou ainda com idade superior a 80 anos. Portanto, os efeitos da pirfenidona nesses subgrupos de pacientes não estão completamente estabelecidos. Adicionalmente, com base nos resultados encontrados, não se pode determinar o impacto do fármaco em termos de eficácia e segurança em longo prazo, uma vez que a duração máxima dos estudos incluídos foi de 72 semanas.

A recomendação determinada implica que usar a pirfenidona é a conduta correta a ser feita em 50-95% dos casos.⁽⁴²⁾ O clínico deve reconhecer que as escolhas necessitam ser individualizadas e que pacientes e seus familiares devem ser auxiliados a tomar decisões de acordo com seus princípios e preferências (Quadro 4).⁽³⁷⁻⁴²⁾ A presente recomendação não leva em conta análises de custos e aspectos de fármaco-economia.

PERGUNTA 3: DEVEMOS RECOMENDAR O USO DE INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE-5 PARA PACIENTES COM FPI?

Os inibidores da fosfodiesterase-5 (iFD-5) estabilizam o monofosfato de guanosina cíclico, segundo mensageiro do óxido nítrico, o que leva à vasodilatação pulmonar.⁽⁶⁶⁾ A vasodilatação produzida pelo fármaco parece ter preferência pelo tecido pulmonar bem ventilado, o que poderia melhorar a relação ventilação-perfusão e as trocas gasosas em pacientes com FPI.⁽⁶⁶⁾ Além disso, a hipertensão pulmonar é um achado comum em pacientes com FPI, associando-se a maior morbidade e mortalidade.⁽⁶⁷⁾ Os iFD-5 disponíveis no mercado são sildenafil, tadalafil e vardenafil; porém, somente o sildenafil foi testado em pacientes com FPI.

Três estudos clínicos, sendo apenas dois deles randomizados, avaliaram o efeito do sildenafil em pacientes com FPI avançada.⁽⁶⁸⁻⁷⁰⁾ O desfecho primário utilizado sempre foi a mudança na DT6, a qual não foi atingida em nenhuma das investigações. O tratamento com sildenafil também não exibiu impacto sobre as taxas de exacerbações e mortalidade.

Evidências

Em função da metodologia empregada, duas revisões sistemáticas com meta-análises foram selecionadas (Figura S3 e Tabela S3). Uma delas não encontrou evidências de que o uso de sildenafil possa trazer alívio da dispneia em pacientes com FPI (risco relativo não estimável, nível de evidência muito baixo) ou melhora a qualidade de vida em pacientes com FPI (risco não estimável, nível de evidência muito baixo).⁽⁷¹⁾ A outra meta-análise, que usou metodologia de rede (*network meta-analysis*) avaliou o efeito do tratamento com sildenafil sobre a mortalidade em pacientes com FPI, observando que as taxas de óbitos no grupo tratado e no grupo placebo foram de 2,9% e de 8,5%, respectivamente.⁽⁵⁵⁾ Contudo, o valor de OR = 0,84 não atingiu significância estatística (IC95%: 0,31-2,41).

Recomendação

Para pacientes com FPI, nós sugerimos não usar iFD-5 (recomendação condicional; qualidade de evidência moderada).

Comentários

O desfecho crítico selecionado pelos especialistas dessas diretrizes para essa questão foi a mortalidade. Em relação a esse parâmetro, os manuscritos selecionados não mostraram benefícios significantes do uso de iFD-5. O mesmo foi verdade para dois desfechos classificados como importantes: dispneia e qualidade de vida. Vale ressaltar que outras diretrizes para tratamento da FPI confeccionadas por diferentes sociedades médicas também não recomendam o uso de iFD-5 (sildenafil) para esse grupo de pacientes.^(4,72,73) Além disso, um ensaio clínico randomizado, publicado após a conclusão das análises dos manuscritos selecionados para as presentes diretrizes, que comparou o uso da associação nintedanibe e sildenafil com o uso de nintedanibe isoladamente em pacientes com FPI e DLCO < 35% do valor previsto, não encontrou diferenças significantes quanto aos desfechos qualidade de vida e dispneia.⁽³⁴⁾ Uma análise pré-especificada do subgrupo de pacientes com disfunção ventricular direita, publicada em separado, também não demonstrou impacto em variáveis relevantes.⁽⁷⁴⁾

PERGUNTA 4: DEVEMOS RECOMENDAR O USO DE ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DA ENDOTELINA PARA PACIENTES COM FPI?

Embora a patogênese da FPI não esteja completamente elucidada, a endotelina-1, potente vasoconstritor e fator de crescimento, já foi relacionada ao processo

fibroproliferativo da doença.⁽⁷⁵⁾ As endotelinas exibem potente atividade proliferativa sobre células mesenquimais e podem induzir diferenciação celular, aumentando a síntese e a deposição de componentes da matriz extracelular, bem como sua contratilidade.⁽⁷⁵⁾ A partir de tais elementos, estudos clínicos foram realizados com antagonistas de receptores da endotelina, visando a redução do processo fibrótico.

Dois ensaios clínicos avaliaram a eficácia do uso de bosentana em comparação a placebo em pacientes com FPI. Não foram detectados efeitos significativos do fármaco sobre o desfecho primário, DT6, nem sobre o ritmo de progressão da doença, qualidade de vida ou intensidade da dispneia.^(18,22,76)

O efeito da macitentan sobre o ritmo de queda da CVF em pacientes com FPI, em comparação com placebo, também não foi significativo.⁽²⁴⁾ Finalmente, um estudo que investigou os efeitos da ambrisentana em pacientes com FPI, em comparação com placebo, foi interrompido precocemente quando uma análise interina mostrou que os pacientes tratados com ambrisentana exibiram mais frequentemente critérios de progressão funcional e maior número de internações respiratórias.⁽²³⁾

Evidências

De acordo com a metodologia proposta, dois artigos de revisão com meta-análises foram selecionados (Figura S4). Ambos abordavam resultados individuais para bosentana, macitentan e ambrisentana.^(48,55) Nenhum dos fármacos investigados mostrou efeitos significantes em relação ao desfecho crítico mortalidade nem quanto ao desfecho efeitos adversos (Tabela S4).

Recomendação

Para pacientes com FPI, nós recomendamos não usar antagonistas de receptores da endotelina (recomendação forte; baixa qualidade de evidência).

Comentários

Além de as evidências disponíveis não apontar para efeitos significantes em desfechos clínicos relevantes, há sugestões de que, em particular, o uso da ambrisentana possa se associar com efeitos deletérios. É pouco provável que novos estudos venham a ser realizados com tal classe de fármacos em pacientes com FPI no futuro.

PERGUNTA 5: DEVEMOS RECOMENDAR O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO ANTIRREFLUXO GASTROESOFÁGICO PARA PACIENTES COM FPI?

O refluxo gastroesofágico (RGE) é altamente prevalente nos pacientes com FPI e, apesar de não haver evidências de uma relação causal até o momento, a aspiração crônica é considerada um fator de risco para a progressão e exacerbação da doença.⁽⁷⁷⁻⁷⁹⁾ A importância das microaspirações do conteúdo gástrico na patogenia da doença ainda não está estabelecida;

entretanto, há descrições de casos anedóticos de estabilização e de melhora clínica e funcional em pacientes com FPI após o tratamento farmacológico e/ou cirúrgico do RGE.^(80,81) Diretrizes internacionais recentes sugerem o uso de terapia antiácida regular para todos os pacientes com FPI, mas com muito baixa qualidade da evidência.^(3,4)

Todos os estudos que avaliaram os possíveis efeitos da terapia farmacológica anti-RGE em pacientes com FPI foram observacionais, a maioria com dados extraídos dos braços placebo de ensaios clínicos voltados para a investigação de outros fármacos.⁽⁸²⁻⁸⁶⁾ Até o momento, não existem na literatura ensaios clínicos com desenho e número adequado de voluntários que avaliem o uso rotineiro de fármacos voltados ao tratamento de RGE em pacientes com FPI, independentemente de referirem sintomas ou não.⁽⁸⁷⁾

Evidências

De acordo com a metodologia empregada para a confecção das presentes diretrizes, não foi possível selecionar artigos adequados para a confecção de recomendações acerca do tratamento medicamentoso para RGE em pacientes com FPI (Figura S5 e Tabela S5).

Recomendação

Para pacientes com FPI, não temos evidências suficientes para recomendar ou não recomendar o uso de tratamento farmacológico anti-RGE.

Comentários

Os estudos que avaliaram os possíveis efeitos da terapia farmacológica anti-RGE em pacientes com FPI utilizaram pacientes randomizados para o grupo placebo de ensaios clínicos testando outros fármacos para FPI.⁽⁸²⁻⁸⁶⁾ Essa estratégia fica sujeita a um enorme viés de seleção, pois não é possível saber porque a terapia farmacológica anti-RGE havia sido prescrita e, portanto, tais pacientes podem não representar a população de pacientes com FPI como um todo. Novos ensaios clínicos controlados e randomizados sobre a terapia anti-RGE são necessários para uma adequada elucidação dos seus efeitos em pacientes com FPI. Visto que a terapia farmacológica anti-RGE pode estar associada a potenciais efeitos adversos, a indicação desse tratamento deve ser avaliada individualmente, devendo ser considerada em pacientes que apresentem sintomas sugestivos ou confirmados de RGE por exames complementares.

PERGUNTA 6: DEVEMOS RECOMENDAR O USO DE N-ACETILCISTEÍNA PARA PACIENTES COM FPI?

A N-acetilcisteína (NAC) é um fármaco precursor da glutatona, antioxidante hidrossolúvel presente na maioria das células do organismo.⁽⁸⁸⁾ Uma possível contribuição do estresse oxidativo na progressão da FPI fez com que estudos fossem desenvolvidos no sentido de avaliar se o uso desse fármaco poderia restaurar os

níveis pulmonares de glutatona.^(88,89) Dessa forma, a NAC poderia retardar a evolução da doença.

Um estudo multicêntrico, duplo cego e placebo controlado avaliou o uso de NAC oral em associação a corticosteroide e azatioprina comparado com placebo.⁽¹¹⁾ Os participantes que receberam a combinação de NAC, azatioprina e corticosteroide tiveram redução significativa do ritmo de queda da CVF e da DLCO.⁽¹¹⁾ Por outro lado, estudos utilizando monoterapia com NAC por via inalatória ou oral, comparada a placebo, não demonstraram diferenças significativas na evolução da função pulmonar ou de outros desfechos clínicos.⁽⁹⁰⁻⁹²⁾

Evidências

Foram selecionadas cinco revisões sistemáticas com meta-análises que compararam o uso de NAC vs. placebo quanto à mortalidade, e outra que avaliou a redução no ritmo de queda da CVF no tratamento da FPI (Figura S6 e Tabela S6).^(48,55)

O uso de NAC não reduziu a mortalidade em pacientes com FPI em relação ao uso de placebo (OR = 0,84; IC95%: 0,20-4,50).⁽⁵⁴⁾ Quanto à redução do ritmo de queda da CVF em 12 meses, não foi possível estimar o efeito do fármaco em relação ao placebo devido ao grau de heterogeneidade e elevado risco de viés nos estudos selecionados para a meta-análise.⁽⁴⁸⁾

Recomendação

Para pacientes com FPI, nós sugerimos não usar N-acetilcisteína (recomendação condicional; baixa qualidade de evidência).

Comentários

A ausência de efeitos na redução da mortalidade e a dificuldade de se estimar algum efeito positivo de NAC em relação à redução do ritmo de queda da CVF tornam pouco provável que o fármaco tenha alguma ação benéfica na evolução da FPI. Há sugestões de que as respostas dos pacientes com FPI ao uso de NAC possam ser influenciadas por polimorfismos do gene *TOLLIP*.⁽⁹³⁾ Contudo, tais aspectos ainda precisam ser mais bem esclarecidos para que se obtenham conclusões robustas.

PERGUNTA 7: DEVEMOS RECOMENDAR O USO DE CORTICOSTEROIDES PARA PACIENTES COM FPI?

Hipóteses clássicas relacionadas com a patogênese da FPI especulavam que a doença se iniciaria por um processo de natureza inflamatória, com papel decisivo das citocinas pró-inflamatórias liberadas pelos macrófagos alveolares.^(94,95) Nesse contexto, o uso de corticosteroides teria potencial benéfico na evolução clínica de pacientes com FPI. Entretanto, a hipótese atualmente mais aceita na patogênese da doença consiste em uma agressão e dano epitelial alveolar seguidos de liberação de mediadores pró-fibróticos, com reparação anormal, proliferação miofibroblástica e deposição de colágeno, sem inflamação evidente.⁽⁹⁶⁾

Quadro 5. Resumo das recomendações para o tratamento medicamentoso da fibrose pulmonar idiopática.

Questão	Recomendação	Grau de recomendação	Qualidade da evidência
1. Devemos recomendar o uso de nintedanibe para pacientes com FPI?	Sugerimos o uso	Condicional	Moderada
2. Devemos recomendar o uso de pirfenidona para pacientes com FPI?	Sugerimos o uso	Condicional	Baixa
3. Devemos recomendar o uso de inibidores da fosfodiesterase-5 para pacientes com FPI?	Sugerimos não usar	Condicional	Moderada
4. Devemos recomendar o uso de antagonistas de endotelina para pacientes com FPI?	Recomendamos não usar	Forte	Baixa
5. Devemos recomendar o tratamento medicamentoso antirrefluxo para pacientes com FPI?	Ausência de recomendação Ausência de estudos passíveis de seleção		
6. Devemos recomendar o uso de N-acetilcisteína para pacientes com FPI?	Sugerimos não usar	Condicional	Baixa
7. Devemos recomendar o uso de corticosteroides para pacientes com FPI?	Ausência de recomendação Ausência de estudos passíveis de seleção		

FPI: fibrose pulmonar idiopática.

O conceito atual de FPI foi estabelecido em 2000 e, desde então, nenhum ensaio clínico controlado foi realizado envolvendo monoterapia com corticosteroides nessa população de pacientes.⁽¹⁾

Evidências

No período de revisão bibliográfica pré-estabelecido para o presente estudo, não foi possível localizar nenhuma revisão sistemática ou meta-análise que tenha avaliado os efeitos do uso de monoterapia com corticosteroides, em comparação a placebo, no tratamento de FPI (Figura S7 e Tabela S7).

Recomendações

Para pacientes com FPI, nós não temos evidências suficientes para recomendar ou não recomendar o uso de corticosteroides.

Comentários

Embora não existam evidências quanto ao uso de corticosteroides, é pouco provável que estudos sejam realizados com esses fármacos em pacientes com FPI, devido à patogenia não inflamatória da doença, havendo, portanto, pouca possibilidade de sucesso terapêutico. A presente recomendação diz respeito a pacientes com FPI em fase estável. A possível indicação de corticosteroides em pacientes com exacerbação aguda da doença não foi analisada nas presentes diretrizes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Um resumo com as recomendações para o tratamento farmacológico da FPI está apresentado no Quadro 5.

Embora ainda não haja um fármaco com capacidade curativa da FPI, as presentes diretrizes sugerem que nintedanibe e pirfenidona sejam considerados para o tratamento da doença (recomendação condicional). As evidências indicam que tais agentes antifibróticos são, de fato, as únicas opções de tratamento farmacológico capazes de induzir uma redução do declínio funcional na FPI. Ambos reduzem o ritmo de

queda da CVF, que é um preditor forte e independente de mortalidade da doença. Entretanto, é fundamental que sejam avaliadas as peculiaridades de cada caso na indicação ou não de algum desses fármacos, incluindo a gravidade do acometimento funcional, a presença de comorbidades, o uso de outros fármacos passíveis de interações, potenciais eventos adversos, custos e, principalmente, os anseios dos pacientes e de seus familiares. Deve-se reforçar ainda que os fármacos antifibrosantes nintedanibe e pirfenidona não foram comparados entre si em nossas diretrizes, de modo que não se pode determinar a superioridade de um sobre o outro. Adicionalmente, não foi avaliado o uso combinado desses fármacos.

Apesar de a prevalência de RGE ser alta na FPI, com base no presente documento, não há evidências suficientes para se estabelecer o papel do tratamento rotineiro dessa comorbidade nesse grupo de pacientes. Mais uma vez, as decisões deverão ser tomadas em função das características clínicas de cada caso.

A ausência de dados confiáveis também não permite que sejam realizadas recomendações acerca do emprego de corticosteroides em FPI. Isso não implica que a referida categoria de fármacos não possa vir a ser empregada em outras formas de doenças intersticiais pulmonares, tais como sarcoidose, bronquiolite proliferativa, etc.

Sobre os outros fármacos investigados, sugere-se não utilizar iFD-5 ou NAC (recomendação condicional), e há recomendação forte para não se prescrever antagonistas de receptores da endotelina para pacientes com FPI.

Deve ser enfatizado que a abordagem não farmacológica da FPI, incluindo suplementação de oxigênio, reabilitação pulmonar, imunizações e transplante pulmonar, não foi contemplada na elaboração dessas diretrizes. Deve-se enfatizar ainda que as diretrizes em questão se aplicam apenas a pacientes com FPI, de modo que os resultados não podem ser extrapolados para aqueles com doenças pulmonares fibrosantes de outras etiologias.

Acreditamos que o documento em questão represente uma importante ferramenta a ser incorporada na abordagem de pacientes com FPI, objetivando principalmente favorecer o seu manejo, bem como auxiliando na definição de políticas públicas relacionadas à doença.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Luana Campos a busca dos artigos nas bases de dados selecionadas e à Diretoria da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia o apoio dado para a confecção dessas diretrizes.

REFERÊNCIAS

1. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(2 Pt 1):646-664. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.2.ats3-00>
2. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, 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):733-748. <https://doi.org/10.1164/rccm.201308-1483ST>
3. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, 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(6):788-824. <https://doi.org/10.1164/rccm.2009-040GL>
4. Raghu G, Rochwerg 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 [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 Sep 1;192(5):644. Dosage error in article text]. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(2):e3-e19. <https://doi.org/10.1164/rccm.1925erratum>
5. Baldi BG, Pereira CA, Rubin AS, Santana AN, Costa AN, Carvalho CR, et al. Highlights of the Brazilian Thoracic Association guidelines for interstitial lung diseases. *J Bras Pneumol.* 2012;38(3):282-291. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132012000300002>
6. Martinez FJ, Safrin S, Weycker D, Starko KM, Bradford WZ, King TE Jr, et al. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med.* 2005;142(12 Pt 1):963-967. https://doi.org/10.7326/0003-4819-142-12_Part_1-200506210-00005
7. 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):454-466. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000000152>
8. Ziesche R, Hofbauer E, Wittmann K, Petkov V, Block LH. A preliminary study of long-term treatment with interferon gamma-1b and low-dose prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [published correction appears in *N Engl J Med* 2000 Feb 17;342(7):524]. *N Engl J Med.* 1999;341(17):1264-1269. <https://doi.org/10.1056/NEJM199910213411703>
9. Raghu G, Brown KK, Bradford WZ, Starko K, Noble PW, Schwartz DA, et al. A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2004;350(2):125-133. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030511>
10. King TE Jr, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Hormel P, Lancaster L, et al. Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009;374(9685):222-228. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60551-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60551-1)
11. Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Dekhuijzen R, Jansen HM, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2005;353(21):2229-2242. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042976>
12. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2012;366(21):1968-1977. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113354>
13. Noth I, Anstrom KJ, Calvert SB, de Andrade J, Flaherty KR, Glazer C, et al. A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(1):88-95. <https://doi.org/10.1164/rccm.201202-0314OC>
14. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Martinez FJ, de Andrade JA, Anstrom KJ, King TE Jr, Raghu G. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2093-2101. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1401739>
15. Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, Mageto Y. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: results of a prospective, open-label Phase II study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(4 Pt 1):1061-1069. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.159.4.9805017>
16. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(9):1040-1047. <https://doi.org/10.1164/rccm.200404-571OC>
17. Raghu G, Brown KK, Costabel U, Cottin V, du Bois RM, Lasky JA, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with etanercept: an exploratory, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(9):948-955. <https://doi.org/10.1164/rccm.200709-1446OC>
18. King TE Jr, Behr J, Brown KK, du Bois RM, Lancaster L, de Andrade JA, et al. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(1):75-81. <https://doi.org/10.1164/rccm.200705-732OC>
19. Daniels CE, Lasky JA, Limper AH, Mieras K, Gabor E, Schroeder DR; et al. Imatinib treatment for idiopathic pulmonary fibrosis: Randomized placebo-controlled trial results. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(6):604-610. <https://doi.org/10.1164/rccm.200906-0964OC>
20. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2010;35(4):821-829. <https://doi.org/10.1183/09031936.00005209>
21. Malouf MA, Hopkins P, Snell G, Glanville AR; Everolimus in IPF Study Investigators. An investigator-driven study of everolimus in surgical lung biopsy confirmed idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology.* 2011;16(5):776-783. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2011.01955.x>
22. King TE Jr, Brown KK, Raghu G, du Bois RM, Lynch DA, Martinez F, et al. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(1):92-99. <https://doi.org/10.1164/rccm.201011-1874OC>
23. Raghu G, Behr J, Brown KK, Egan JJ, Kawut SM, Flaherty KR, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial [published correction appears in *Ann Intern Med.* 2014 May 6;160(9):658]. *Ann Intern Med.* 2013;158(9):641-649. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-9-201305070-00003>
24. Raghu G, Million-Rousseau R, Morganti A, Perchenet L, Behr J; MUSIC Study Group. Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the randomised controlled MUSIC trial. *Eur Respir J.* 2013;42(6):1622-1632. <https://doi.org/10.1183/09031936.00104612>
25. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet.* 2011;377(9779):1760-1769. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60405-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60405-4)
26. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glasspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [published correction appears in *N Engl J Med.* 2014 Sep 18;371(12):1172]. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2083-2092. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402582>
27. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2011;365(12):1079-1087. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103690>
28. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis [published correction appears in *N Engl J Med.* 2015 Aug 20;373(8):782]. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2071-2082. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402584>

29. Raghu G, Brown KK, Collard HR, Cottin V, Gibson KF, Kaner RJ, et al. Efficacy of simtuzumab versus placebo in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised, double-blind, controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5(1):22-32. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30421-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30421-0)
30. Rosas IO, Goldberg HJ, Collard HR, El-Chemaly S, Flaherty K, Hunninghake GM, et al. A Phase II Clinical Trial of Low-Dose Inhaled Carbon Monoxide in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*. 2018;153(1):94-104. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.09.052>
31. Parker JM, Glaspole IN, Lancaster LH, Haddad TJ, She D, Roseti SL, et al. A Phase 2 Randomized Controlled Study of Tralokinumab in Subjects with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(1):94-103. <https://doi.org/10.1164/rccm.201704-0784OC>
32. Raghu G, van den Blink B, Hamblin MJ, Brown AW, Golden JA, Ho LA, et al. Effect of Recombinant Human Pentraxin 2 vs Placebo on Change in Forced Vital Capacity in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319(22):2299-2307. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.6129>
33. Maher TM, van der Aar EM, Van de Steen O, Allamassey L, Desrivot J, Dupont S, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of GLPG1690, a novel autotaxin inhibitor, to treat idiopathic pulmonary fibrosis (FLORA): a phase 2a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6(8):627-635. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30181-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30181-4)
34. Kolb M, Raghu G, Wells AU, Behr J, Richeldi L, Schinzel B, et al. Nintedanib plus Sildenafil in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2018;379(18):1722-1731. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811737>
35. Lukey PT, Harrison SA, Yang S, Man Y, Holman BF, Rashidnasab A, et al. A randomised, placebo-controlled study of omipalisib (PI3K/mTOR) in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2019;53(3):1801992. <https://doi.org/10.1183/13993003.01992-2018>
36. Khalil N, Manganas H, Ryerson CJ, Shapera S, Cantin AM, Hernandez P, et al. Phase 2 clinical trial of PBI-4050 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2019;53(3):1800663. <https://doi.org/10.1183/13993003.00663-2018>
37. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE - Manual de gradação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
38. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-926. <https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>
39. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ, et al. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians?. *BMJ*. 2008;336(7651):995-998. <https://doi.org/10.1136/bmj.39490.551019.BE>
40. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(7):719-725. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.03.013>
41. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009;339:b2535. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2535>
42. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations [monograph on the Internet]. The GRADE Working Group; 2013 [cited 2019 Jul 1]. Available from: <http://www.guidelinedevelopment.org>
43. Wollin L, Wex E, Pautsch A, Schnapp G, Hostettler KE, Stowasser S, et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2015;45(5):1434-1445. <https://doi.org/10.1183/09031936.00174914>
44. Rangarajan S, Kurundkar A, Kurundkar D, Bernard K, Sanders YY, Ding Q, et al. Novel Mechanisms for the Antifibrotic Action of Nintedanib. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2016;54(1):51-59. <https://doi.org/10.1165/rccm.2014-0445OC>
45. Knüppel L, Ishikawa Y, Aichler M, Heinzelmann K, Hatz R, Behr J, et al. A Novel Antifibrotic Mechanism of Nintedanib and Pirfenidone. Inhibition of Collagen Fibril Assembly. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2017;57(1):77-90. <https://doi.org/10.1165/rccm.2016-0217OC>
46. Kamio K, Usuki J, Azuma A, Matsuda K, Ishii T, Inomata M, et al. Nintedanib modulates surfactant protein-D expression in A549 human lung epithelial cells via the c-Jun N-terminal kinase-activator protein-1 pathway. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;32:29-36.
47. Karimi-Shah BA, Chowdhury BA. Forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis—FDA review of pirfenidone and nintedanib. *N Engl J Med*. 2015;372(13):1189-1191. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1500526>
48. Canestaro WJ, Forrester SH, Raghu G, Ho L, Devine BE. Drug Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Chest*. 2016;149(3):756-766. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.013>
49. Loveman E, Copley VR, Colquitt JL, Scott DA, Clegg AJ, Jones J, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: systematic review, network meta-analysis and health economic evaluation. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2014;15:63. <https://doi.org/10.1186/2050-6511-15-63>
50. Rogliani P, Calzetta L, Cavalli F, Matera MG, Cazzola M. Pirfenidone, nintedanib and N-acetylcysteine for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2016;40:95-103. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2016.07.009>
51. Fleetwood K, McCool R, Glanville J, Edwards SC, Gsteiger S, Daigl M, et al. Systematic Review and Network Meta-analysis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Treatments. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017;23(3-b Suppl):S5-S16. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2017.23.3-b.s5>
52. Corte T, Bonella F, Crestani B, Demedts MG, Richeldi L, Coeck C, et al. Safety, tolerability and appropriate use of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2015;16:116. <https://doi.org/10.1186/s12931-015-0276-5>
53. Jeldres A, Labarca G. Is nintedanib effective for idiopathic pulmonary fibrosis? *Medwave*. 2017;17(Suppl2):e6918. <https://doi.org/10.5867/medwave.2017.6918>
54. Loveman E, Copley VR, Scott DA, Colquitt JL, Clegg AJ, O'Reilly KM. Comparing new treatments for idiopathic pulmonary fibrosis—a network meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2015;15:37. <https://doi.org/10.1186/s12890-015-0034-y>
55. Rochweg B, Neupane B, Zhang Y, Garcia CC, Raghu G, Richeldi L, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a network meta-analysis. *BMC Med*. 2016;14:18. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0558-x>
56. Iyer SN, Gurujeyalakshmi G, Giri SN. Effects of pirfenidone on transforming growth factor-beta gene expression at the transcriptional level in bleomycin hamster model of lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999;291(1):367-373.
57. Nakazato H, Oku H, Yamane S, Tsuruta Y, Suzuki R. A novel anti-fibrotic agent pirfenidone suppresses tumor necrosis factor-alpha at the translational level. *Eur J Pharmacol*. 2002;446(1-3):177-185. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(02\)01758-2](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(02)01758-2)
58. Iyer SN, Gurujeyalakshmi G, Giri SN. Effects of pirfenidone on procollagen gene expression at the transcriptional level in bleomycin hamster model of lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999;289(1):211-218.
59. Oku H, Shimizu T, Kawabata T, Nagira M, Hikita I, Ueyama A, et al. Antifibrotic action of pirfenidone and prednisolone: different effects on pulmonary cytokines and growth factors in bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis. *Eur J Pharmacol*. 2008;590(1-3):400-408. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.06.046>
60. Noble PW, Alberca C, Bradford WZ, Costabel U, du Bois RM, Fagan EA, et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Respir J*. 2016;47(1):243-253. <https://doi.org/10.1183/13993003.00026-2015>
61. Aravena C, Labarca G, Venegas C, Arenas A, Rada G. Pirfenidone for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(8):e0136160. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136160>
62. Aravena C, Labarca G, Venegas C, Arenas A, Rada G. Correction: Pirfenidone for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140288 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140288>
63. Ren H, Wang K, Yang H, Gao L. Efficacy and adverse effects of pirfenidone in treating idiopathic pulmonary fibrosis. *Saudi Med J*. 2017;38(9):889-894. <https://doi.org/10.15537/smj.2017.9.19349>
64. Spagnolo P, Del Giovane C, Luppi F, Cerri S, Balduzzi S, Walters EH, et al. Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(9):CD003134. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003134.pub2>

65. Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glaspole I, Glassberg MK, et al. Effect of pirfenidone on mortality: pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis [published correction appears in *Lancet Respir Med*. 2017 Jan;5(1):e7]. *Lancet Respir Med*. 2017;5(1):33-41. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30326-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30326-6)
66. Madden BP, Allenby M, Loke TK, Sheth A. A potential role for sildenafil in the management of pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. *Vascul Pharmacol*. 2006;44(5):372-376. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2006.01.013>
67. King CS, Nathan SD. Pulmonary hypertension due to interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2019;25(5):459-467. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000599>
68. Collard HR, Anstrom KJ, Schwarz MI, Zisman DA. Sildenafil improves walk distance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2007;131(3):897-899. <https://doi.org/10.1378/chest.06-2101>
69. Jackson RM, Glassberg MK, Ramos CF, Bejarano PA, Butrous G, Gómez-Marín O. Sildenafil therapy and exercise tolerance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung*. 2010;188(2):115-123. <https://doi.org/10.1007/s00408-009-9209-8>
70. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, Collard HR, Flaherty KR, et al. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2010;363(7):620-628. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1002110>
71. Bajwah S, Ross JR, Peacock JL, Higginson IJ, Wells AU, Patel AS, et al. Interventions to improve symptoms and quality of life of patients with fibrotic interstitial lung disease: a systematic review of the literature. *Thorax*. 2013;68(9):867-879. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202040>
72. Behr J, Günther A, Bonella F, Geißler K, Koschel D, Kreuter M, et al. German Guideline for Idiopathic Pulmonary Fibrosis - Update on Pharmacological Therapies 2017. *Pneumologie*. 2018;72(2):155-168. <https://doi.org/10.1055/s-0043-123035>
73. Homma S, Bando M, Azuma A, Sakamoto S, Sugino K, Ishii Y, et al. Japanese guideline for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig*. 2018;56(4):268-291. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2018.03.003>
74. Behr J, Kolb M, Song JW, Luppi F, Schinzel B, Stowasser S, et al. Nintedanib and Sildenafil in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Right Heart Dysfunction. A Prespecified Subgroup Analysis of a Double-Blind Randomized Clinical Trial (INSTAGE). *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(12):1505-1512. <https://doi.org/10.1164/rccm.201903-0488OC>
75. Fonseca C, Abraham D, Renzoni EA. Endothelin in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;44(1):1-10. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2009-0388TR>
76. Raghu G, King TE Jr, Behr J, Brown KK, du Bois RM, Leconte I, et al. Quality of life and dyspnoea in patients treated with bosentan for idiopathic pulmonary fibrosis (BUILD-1). *Eur Respir J*. 2010;35(1):118-123. <https://doi.org/10.1183/09031936.00188108>
77. Tobin RW, Pope CE 2nd, Pellegrini CA, Emond MJ, Sillery J, Raghu G. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(6):1804-1808. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.158.6.9804105>
78. Sweet MP, Patti MG, Leard LE, Golden JA, Hays SR, Hoopes C, et al. Gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis referred for lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133(4):1078-1084. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2006.09.085>
79. Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, Curtis JR, Spada C, Hayes J, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2006;27(1):136-142. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00037005>
80. Raghu G, Yang ST, Spada C, Hayes J, Pellegrini CA. Sole treatment of acid gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis: a case series. *Chest*. 2006;129(3):794-800. <https://doi.org/10.1378/chest.129.3.794>
81. Linden PA, Gilbert RJ, Yeap BY, Boyle K, Deykin A, Jaklitsch MT, et al. Laparoscopic fundoplication in patients with end-stage lung disease awaiting transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;131(2):438-446. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2005.10.014>
82. Lee JS, Ryu JH, Elicker BM, Lydell CP, Jones KD, Wolters PJ, et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(12):1390-1394. <https://doi.org/10.1164/rccm.201101-0138OC>
83. Lee JS, Collard HR, Anstrom KJ, Martinez FJ, Noth I, Roberts RS, et al. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2013;1(5):369-376. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70105-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70105-X)
84. Kreuter M, Spagnolo P, Wuys W, Renzoni E, Koschel D, Bonella F, et al. Antacid Therapy and Disease Progression in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis Who Received Pirfenidone. *Respiration*. 2017;93(6):415-423. <https://doi.org/10.1159/000468546>
85. Kreuter M, Wuys W, Renzoni E, Koschel D, Maher TM, Kolb M, et al. Antacid therapy and disease outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: a pooled analysis. *Lancet Respir Med*. 2016;4(5):381-389. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)00067-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)00067-9)
86. Jo HE, Corte TJ, Glaspole I, Grainge C, Hopkins PMA, Moodley Y, et al. Gastroesophageal reflux and antacid therapy in IPF: analysis from the Australia IPF Registry. *BMC Pulm Med*. 2019;19(1):84. <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0846-2>
87. Dutta P, Funston W, Mossop H, Ryan V, Jones R, Forbes R, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled pilot trial of omeprazole in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2019;74(4):346-353. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212102>
88. Bridgeman MM, Marsden M, MacNee W, Flenley DC, Ryle AP. Cysteine and glutathione concentrations in plasma and bronchoalveolar lavage fluid after treatment with N-acetylcysteine. *Thorax*. 1991;46(1):39-42. <https://doi.org/10.1136/thx.46.1.39>
89. Meyer A, Buhl R, Magnussen H. The effect of oral N-acetylcysteine on lung glutathione levels in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 1994;7(3):431-436. <https://doi.org/10.1183/09031936.94.07030431>
90. Tomioka H, Kuwata Y, Imanaka K, Hashimoto K, Ohnishi H, Tada K, et al. A pilot study of aerosolized N-acetylcysteine for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2005;10(4):449-455. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2005.00725.x>
91. Homma S, Azuma A, Taniguchi H, Ogura T, Mochiduki Y, Sugiyama Y, et al. Efficacy of inhaled N-acetylcysteine monotherapy in patients with early stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2012;17(3):467-477. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2012.02132.x>
92. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Martinez FJ, de Andrade JA, Anstrom KJ, King TE Jr, Raghu G. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2093-2101. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1401739>
93. Oldham JM, Ma SF, Martinez FJ, Anstrom KJ, Raghu G, Schwartz DA, et al. TOLLIP, MUC5B, and the Response to N-Acetylcysteine among Individuals with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(12):1475-1482. <https://doi.org/10.1164/rccm.201505-1010OC>
94. Reynolds HY, Fulmer JD, Kazmierowski JA, Roberts WC, Frank MM, Crystal RG. Analysis of cellular and protein content of bronchoalveolar lavage fluid from patients with idiopathic pulmonary fibrosis and chronic hypersensitivity pneumonitis. *J Clin Invest*. 1977;59(1):165-175. <https://doi.org/10.1172/JCI108615>
95. Snider GL. Interstitial pulmonary fibrosis. *Chest*. 1986;89(3 Suppl):115S-121S. <https://doi.org/10.1378/chest.89.3.115S>
96. Selman M, King TE, Pardo A; American Thoracic Society; European Respiratory Society; American College of Chest Physicians. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med*. 2001;134(2):136-151. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-2-200101160-00015>