

The logo for CATES, featuring the word "CATES" in white, bold, sans-serif capital letters. The letter "C" is stylized with a teal-colored outline and a white fill. The text is set against a dark blue rounded rectangular background.

CATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

**SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS
SE 07/2016**

**Pirfenidona para tratamento da fibrose
pulmonar idiopática**

**Belo Horizonte
Junho - 2016**

**Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.cates.org.br**

**UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS**



2016. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica.

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E
EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte - MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Michael Ruberson Ribeiro da
Silva

Mestre em Medicamentos e
Assistência

Farmacêutica/UFMG

CCATES/UFMG

Wallace Breno Barbosa

Mestre em Medicamentos e
Assistência

Farmacêutica/UFMG

CCATES/UFMG

Jéssica Barreto dos Santos

Mestre em Medicamentos e
Assistência

Farmacêutica/UFMG

CCATES/UFMG

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: pirfenidona

Indicação na bula: tratamento da fibrose pulmonar idiopática leve a moderada em adultos.

Pergunta: eficácia e segurança da pirfenidona no tratamento da fibrose pulmonar idiopática.

Evidências: o estudo selecionado sugeriu que o tratamento com nintedanibe, pirfenidona e sildenafil prolonga a sobrevida em pacientes com fibrose pulmonar idiopática. Entretanto, em comparação indireta, pirfenidona não apresentou diferenças significativas quando comparado com bosentana, imatinibe, macitentan, N-acetil-cisteína, sildenafil, nintedanibe e placebo. Em relação a eventos adversos graves, os agentes são semelhantes entre si e incluem, principalmente, manifestações dermatológicas e gastrointestinais.

Conclusões: pirfenidona é indicada para o tratamento da fibrose pulmonar idiopática leve a moderada, mas ainda não apresenta registro no Brasil. A elaboração de critérios clínicos e condições bem definidas são imprescindíveis para a racionalização no uso da pirfenidona. Por fim, são necessários estudos que comparem diretamente a pirfenidona com outras alternativas terapêuticas, inclusive com a nintedanibe.

CONTEXTO

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma das formas mais comuns das doenças pulmonares intersticiais¹, possui caráter crônico e progressivo, restringe-se aos pulmões e sua causa é desconhecida, ocorrendo principalmente em adultos a partir de 50 anos^(1,2,3). A FPI se caracteriza pelo espessamento, rigidez e cicatrização do tecido pulmonar (fibrose pulmonar) devido a uma anormalidade na atividade das células epiteliais alveolares², de origem desconhecida (idiopática), alterando a capacidade funcional dos pulmões. Desta forma, as trocas gasosas entre os alvéolos e os vasos sanguíneos pulmonares ocorrem com maior dificuldade, reduzindo o nível de oxigênio na corrente sanguínea e consequente deficiência no seu suprimento para todo o corpo^(3,4,5).

O curso clínico da FPI é heterogêneo, podendo evoluir lentamente no decorrer dos anos ou apresentar uma progressão mais rápida, principalmente na presença de outras comorbidades^(2,3,4,5), e pode ser categorizada pela capacidade vital forçada³ (CVF) em leve ($\geq 70\%$), moderada (55 a 69%) e grave ($< 55\%$)^(6,7). Após o diagnóstico, os pacientes apresentam uma sobrevida mediana de dois a cinco anos, mas estimativas individuais são difíceis de serem feitas. O pior prognóstico da FPI está relacionado com algumas características dos pacientes, como idade superior a 70 anos, CVF menor ou igual a 65% do previsto, história de tabagismo, baixo índice de massa corporal, grande extensão radiológica da doença e aqueles que apresentam hipertensão pulmonar^(2,3,4,5,7,8). O tabagismo, a exposição prolongada a contaminantes ou poeiras ocupacionais ou ambientais e a doença do refluxo gastroesofágico são alguns dos fatores associados ao desenvolvimento da FPI^(3,5).

1-População acometida: Pacientes com fibrose pulmonar idiopática.

2-Prevalência/Incidência: A FPI é mais comum em homens, geralmente ocorre entre os 50 e 70 anos de idade e em indivíduos com história de tabagismo^(5,8). A incidência de FPI está em torno de quatro a 16 casos por 100.000 habitantes e a

¹ Interstício pulmonar: tecido localizado entre os alvéolos e os capilares pulmonares – espaço ao redor dos alvéolos.

² Alvéolos pulmonares: minúsculas cavidades envoltas por capilares sanguíneos que formam os pulmões e onde ocorrem as trocas gasosas (o dióxido de carbono sai da corrente sanguínea e o oxigênio entra).

³ Capacidade vital forçada (CVF): o volume máximo de ar exalado com esforço máximo, a partir do ponto de máxima inspiração.

prevalência de 13 a 20 casos por 100.000 habitantes⁽³⁾. Nos EUA, estima-se a que FPI afete de 14 a 42 indivíduos para cada 100.000 e que apresente uma incidência de seis a 16 indivíduos para cada 100.000, dependendo dos critérios de diagnósticos utilizados⁽⁹⁾. Um estudo realizado no Reino Unido sugere que mais de 5.000 novos casos de FPI são diagnosticados por ano naquele País, além de ser responsável por mais mortes anuais do que doenças como o câncer de ovário e a leucemia, contribuindo para que a FPI seja de grande interesse para a saúde pública no Reino Unido⁽¹⁰⁾. Não existem estudos descrevendo o número de pacientes acometidos pela FPI no Brasil⁽¹¹⁾. Em 2013, as doenças do aparelho respiratório foram responsáveis por 11,4% das mortes ocorridas no Brasil e as doenças pulmonares intersticiais (CID-10 J84) responderam por 1,9% destes óbitos⁽¹²⁾.

3-Curso da doença: Alguns pacientes podem permanecer assintomáticos por dois a três anos, geralmente no início da FPI e ocasionalmente nesta fase, a doença é detectada. A maioria dos indivíduos apresenta uma progressão lenta com deterioração clínica e funcional, que eventualmente resulta em insuficiência respiratória crônica. Em outros casos, há períodos de relativa estabilidade, com episódios de piora aguda (exacerbações agudas ou outras complicações), que são uma causa de elevada morbidade e mortalidade^(2,8). Já em um subgrupo menor, geralmente do sexo masculino e fumantes, a doença é de curta duração com a progressão mais rápida, de forma acelerada⁽¹³⁾. O tempo entre o aparecimento de sintomas e o diagnóstico da FPI varia de meses a anos, tendo em vista o caráter inespecífico e indolente de progressão dos sintomas de um modo geral⁽³⁾.

Os sintomas mais comuns são a falta de ar (também conhecido como dispneia) com piora progressiva e a tosse seca e crônica (por mais de seis meses), que podem ser incapacitantes^(5,8,11). Alguns pacientes, principalmente os mais idosos, frequentemente ignoram a dificuldade ocasional para respirar e o atribuem ao fato de estarem envelhecendo ou fora de forma. À medida que a doença evolui e as complicações pulmonares se tornam mais graves, o paciente pode sentir falta de ar com atividades físicas leves, como tomar banho e se vestir, falar ao

telefone e comer⁽⁵⁾. Cerca de 50% dos pacientes com FPI podem apresentar baqueteamento digital, uma deformação devido à falta de oxigênio no sangue, chegando a evidenciar uma coloração azulada na extremidade dos dedos^(5,11). Esta deformação não é específica da FPI, podendo ocorrer em outras doenças pulmonares, cardíacas e hepáticas e também pode estar presente desde o nascimento. Além dos sintomas já citados, pode-se incluir a fadiga, a fraqueza, o aperto no peito, a perda de apetite e a perda inexplicável de peso⁽⁵⁾. Achados de hipertensão pulmonar podem ser observados em fases tardias da doença^(3,8).

DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

1-Nome da tecnologia: Esbriet[®] (267 mg cápsulas duras) / Misofagan[®] (200 mg comprimidos revestidos)

2-Princípio ativo: pirfenidona

3-Registro na ANVISA:

Sim, para esta indicação.

Sim, para outra indicação. Citar:

Não, o fabricante não recomenda este medicamento para esta finalidade, pois não há indicação expressa na Bula.

Não.

4-Registro em outras agências internacionais:

a) FDA

Sim Não (Somente Esbriet[®] registrado em 2014)

Indicação: tratamento da fibrose pulmonar idiopática.

b) EMA

Sim Não (Somente Esbriet[®] registrado em 2011)

Indicação: tratamento da fibrose pulmonar idiopática leve a moderada em adultos.

OPÇÕES DE TRATAMENTO

1-Principais tecnologias disponíveis no mercado:

O tratamento da FPI abrange diversas estratégias devido à variabilidade do curso clínico da doença. Por isso, são bastante individualizadas e baseadas na história clínica e outras condições do paciente. Embora não haja cura atualmente, existem várias opções terapêuticas para ajudar os pacientes a controlar a doença e manter a qualidade de vida e as atividades diárias. O tratamento farmacológico pode incluir a prescrição de corticoides (devido à alveólite), inibidores da bomba de prótons (devido ao refluxo gastroesofágico), sildenafil, anticoagulantes (warfarina), ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato mofetila, N-acetil-cisteína, ambrisentana, bosentana, imabinibe, nintedanibe e pirfenidona, sendo que apenas a pirfenidona e o nintedanibe apresentam registro de uso para FPI. As medidas não farmacológicas empregadas de forma paliativa ou suporte são suplementação de oxigênio, reabilitação pulmonar e ventilação mecânica. Por fim, o transplante de pulmão também pode ser indicado^(5,14,15).

Dentre as opções farmacológicas citadas, somente pirfenidona, nintedanibe e inibidores da bomba de prótons tem seu uso recomendado pelas *American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society e Latin American Thoracic Association*⁽¹⁴⁾.

2-Genérico (preenchimento apenas para medicamentos):

Sim

Não

3-Preço do tratamento (preenchimento apenas para medicamentos):

Segundo a OMS, a dose diária definida (DDD) para a pirfenidona é de 2,4 g/dia⁽¹⁶⁾. Ao considerar a dosagem do produto Misofagan®, de 200 mg por comprimido revestido, estima-se que serão utilizados 12 comprimidos por dia, sendo 360 comprimidos por mês, que corresponde a dose de manutenção informada pelo fabricante⁽¹⁷⁾. Ao considerar a dosagem do produto Esbriet®, de

267 mg por cápsula dura, estima-se que serão utilizadas nove cápsulas por dia, sendo 270 por mês⁽¹⁸⁾.

Pirfenidona não apresenta registro de uso no Brasil, por isso o seu preço foi estimado considerando o preço comercial praticado na Argentina, conforme registro na *Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)* ⁽¹⁹⁾.

Tabela 1. Preço estimado das apresentações de pirfenidona disponíveis na Argentina.

Medicamento	Apresentação	Preço da apresentação	Preço unitário	Preço da apresentação em dólar	Preço unitário em dólar	Preço mensal em dólar e real
Misofagan ®	200 comprimidos revestidos com 200 mg de pirfenidona	ARS 61.119,24	ARS 305,60	USD 4.437,29	USD 22,19	USD 8.874,58* BRL 31.142,68*
Fibridoner ®	200 comprimidos revestidos com 200 mg de pirfenidona	ARS 50.291,65	ARS 251,46	USD 3.651,20	USD 18,26	USD 7.302,40* BRL 25.625,58*

Fibridoner®	360 comprimidos revestidos com 200 mg de pirfenidona	ARS 88.893,32	ARS 246,93	USD 6,453.71	USD 17.93	USD 6,453.71 BRL 22.647,36
Esgrinil®	270 cápsulas duras com 267 mg de pirfenidona	ARS 108.943,82	ARS 403,50	USD 7,909.39	USD 29.29	USD 7,909.39 BRL 27.755,63
Performa®	270 cápsulas duras com 267 mg de pirfenidona	ARS 115.251,15	ARS 426,86	USD 8,367.30	USD 30.99	USD 8,367.30 BRL 29.362,53

1 peso argentino (ARS) = 0.0726006 dólares americanos (USD) em 06/06/2016, conforme conversão de moedas do Banco Central do Brasil⁴.

1 dólar americano (USD) = 3,5092 real brasileiro (BRL) em 06/06/2016, conforme conversão de moedas do Banco Central do Brasil⁴.

* Foram consideradas duas caixas de 200 comprimidos. Sobram 40 comprimidos por mês, uma vez que são necessários 360 comprimidos por mês. Ao considerar o valor unitário em dólar multiplicado por 360 comprimidos por mês, os valores seriam USD 7,988.40 (BRL 28.032,89) para Misofagan® e USD 6,573.60 (BRL 23.068,08) para Fibridoner®⁽¹⁹⁾.

⁴ <http://www4.bcb.gov.br/pec/conversao/conversao.asp>

4-Preço do tratamento (preenchimento apenas para materiais/procedimentos): Não se aplica

5-Principal objetivo do tratamento:

Marque as opções que julgar necessário

- Cura da doença
- Redução de surtos
- Estabilização do paciente
- Manutenção do tratamento de uma condição crônica
- Outros:

BUSCA DE EVIDÊNCIAS

Data da busca (1): 06/06/2016

Pergunta estruturada/base pesquisada (1):

Pirfenidona é eficaz e seguro para pacientes com fibrose pulmonar idiopática?

Base pesquisada: PUBMED

Data da busca (2): 06/06/2016

Pergunta estruturada/base pesquisada (2):

Pirfenidona é eficaz e seguro para pacientes com fibrose pulmonar idiopática?

Base pesquisada: Cochrane

RESULTADOS COMPILADOS

Foi selecionada uma revisão sistemática que avaliou o uso de diversas alternativas terapêuticas para o tratamento da FPI comparadas com placebo e entre si indiretamente.

Rochweg et al (2016)⁽²⁰⁾ realizaram uma meta-análise em rede de ensaios clínicos randomizados para avaliar os efeitos de tratamentos diferentes para FPI sobre a mortalidade e eventos adversos graves. As intervenções avaliadas foram ambrisentana, bosentana, imatinibe, macitentan, N-acetil-cisteína, nintedanibe, pirfenidona, sildenafil, terapia tripla de prednisona, azatioprina, N-acetil-cisteína e antagonista de vitamina K. Foram incluídos um total de 19 ensaios clínicos randomizados (5.694 doentes) que compararam 10 diferentes intervenções com placebo em um período médio de seguimento de um ano para o tratamento de FPI. A análise sugere que nintedanibe, pirfenidona e sildenafil são os três tratamentos com a maior probabilidade de reduzir a mortalidade em FPI. A comparação indireta não apresentou diferença significativa em termos de mortalidade entre pirfenidona e nintedanibe (moderada certeza de evidência), pirfenidona e sildenafil (baixa certeza de evidência) ou nintedanibe e sildenafil (baixa certeza de evidência). Pirfenidona também não apresentou diferenças significativas quando comparado com bosentana, imatinibe, macitentan, N-acetil-cisteína e placebo. Foram encontradas diferenças estatisticamente significantes favorecendo pirfenidona quando comparada com ambrisentana, terapia tripla e antagonista de vitamina K. Os eventos adversos graves destes agentes são semelhantes a outras intervenções e incluem, principalmente, manifestações dermatológicas e gastrointestinais. Comparações *head-to-head* são necessárias para confirmar estes resultados⁽²⁰⁾.

ALTERNATIVAS DISPONÍVEIS NO SUS

O Sistema Único de Saúde (SUS) atualmente não apresenta Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) para o tratamento da FPI. Essa doença foi citada em

consulta pública da CONITEC para inclusão na Proposta de Priorização de PCDT`s para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras em maio de 2015. No entanto, nenhum grupo que trabalhe com a doença se identificou para subsidiar sua análise. Além disso, os medicamentos pirfenidona e nintedanibe foram citados na consulta pública⁽²¹⁾.

Dentre os medicamentos que foram citados como possíveis de serem utilizados no tratamento de FPI, encontram-se disponíveis no SUS⁽²²⁾:

- Sildenafil - PCDT da Esclerose Sistêmica e PCDT da Hipertensão Arterial Pulmonar – Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF)
- Azatioprina – CEAF para diversos PCDT's.
- Ciclofosfamida – CEAF para diversos PCDT`s.
- Omeprazol – Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF).
- Budesonida – CEAF e CBAF.
- Prednisona – CBAF.

Ressalta-se que nenhum dos medicamentos acima têm indicação em bula para o tratamento da FPI, sendo utilizados de forma *off-label*.

Dentre os cuidados de suporte que podem ser utilizados no tratamento da FPI encontram-se disponíveis no SUS⁽²³⁾:

- 03.01.10.014-4 – Oxigenoterapia
Disponível para tratamento hospitalar, ambulatorial e atenção domiciliar.
- 03.01.05.001-5 - Acompanhamento e avaliação domiciliar de paciente submetido à ventilação mecânica não invasiva
- 03.01.05.006-6 - Instalação e manutenção de ventilação mecânica não invasiva domiciliar
- 03.02.04.001-3 - Atendimento fisioterapêutico em paciente com transtorno respiratório com complicações sistêmicas

- 03.02.04.002-1 - Atendimento fisioterapêutico em paciente com transtorno respiratório sem complicações sistêmicas

Por fim, encontra-se disponível no SUS a opção de transplante de pulmão unilateral e bilateral⁽²⁰⁾.

- 05.05.02.008-4 - Transplante de pulmão unilateral
- 05.05.02.012-2 - Transplante de pulmão bilateral
- 05.06.02.007-0 - Tratamento de intercorrência pós transplante de pulmão uni/bilateral - pós-transplante crítico

RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS OU ORGANIZAÇÕES INTERNACIONAIS

NICE.

Pirfenidona é recomendado como uma opção para o tratamento de FPI, somente se:

- A pessoa tem uma CVF entre 50% e 80% do previsto.
- A empresa oferecer o desconto acordado para a pirfenidona no esquema de acesso dos pacientes.
- O tratamento deve ser interrompido se houver evidência de progressão da doença (uma redução confirmada na percentagem prevista de CVF de 10% ou mais) em qualquer período de 12 meses⁽²⁴⁾.

O Comitê concluiu que pirfenidona parece ter um efeito modesto, mas mensurável em retardar o declínio da função pulmonar e que há uma incerteza em saber se este benefício persiste ao longo do tempo, devido a falta de dados sobre o efeito da pirfenidona na função pulmonar além de 72 semanas de tratamento⁽²⁴⁾.

CADTH.

O comitê de especialistas de drogas do Canadá recomenda que a pirfenidona deve ser utilizado para o tratamento de adultos com leve a moderada FPI se os seguintes critérios clínicos e condições forem atendidos⁽²⁵⁾:

Critérios clínicos:

- Leve a moderada FPI definida como CVF superior ou igual a 50 % do previsto.
- Doença estável, definida como CVF não deve ter redução $\geq 10\%$ nos últimos 12 meses.
- Tratamento deve ser interrompido se CVF absoluta diminuir em $\geq 10\%$ em um período de 12 meses durante o tratamento com o medicamento⁽²⁶⁾.

Condições:

- O paciente deve estar sob os cuidados de um especialista com experiência no diagnóstico e tratamento da FPI.
- Redução substancial do preço⁽²⁵⁾.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Não há PCDT para o tratamento de FPI no SUS e pirfenidona não apresenta registro no Brasil. Apenas nintedanibe tem registro e indicação para FPI no país. O estudo selecionado sugeriu que o tratamento com nintedanibe, pirfenidona e sildenafil prolonga a sobrevida em pacientes com FPI. Entretanto, em comparação indireta, pirfenidona não apresentou diferenças significativas quando comparado com bosentana, imatinibe, macitentan, N-acetil-cisteína, sildenafil, nintedanibe e placebo para o desfecho mortalidade. Os eventos adversos graves destes agentes são semelhantes entre si e incluem, principalmente, manifestações dermatológicas e gastrointestinais. NICE e CADTH recomendam o uso de pirfenidona mediante o atendimento de critérios clínicos e condições preestabelecidos. No entanto, verifica-se que são necessários estudos

que comparem diretamente a pirfenidona com outras alternativas terapêuticas para o tratamento de FPI.

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 Feb; 161(2 Pt 1):646-64. Disponível em: <<http://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm.161.2.ats3-00>>. Acesso em: 01 jun 2016.
2. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, Colby TV, Cordier JF, Flaherty KR, Lasky JA, Lynch DA, Ryu JH, Swigris JJ, Wells AU, Ancochea J, Bouros D, Carvalho C, Costabel U, Ebina M, Hansell DM, Johkoh T, Kim DS, King TE Jr, Kondoh Y, Myers J, Müller NL, Nicholson AG, Richeldi L, Selman M, Dudden RF, Griss BS, Protzko SL, Schönemann HJ; ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Mar 15;183(6):788-824. doi: 10.1164/rccm.2009 040GL.
3. Kawano-Dourado L, Kairalla RA, Carvalho CRR . Fibrose Pulmonar Idiopática: Uma Atualização. Pulmão RJ 2013;22(1):33-37. Disponível em: <http://www.sopterj.com.br/profissionais/_revista/2013/n_01/08.pdf>. Acesso em: 01 jun 2016.
4. King TE Jr, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. Lancet. 2011 Dec 3;378(9807):1949-61. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60052-4.
5. Pulmonary Fibrosis Foundation. Pulmonary fibrosis patient information guide, 2013. Disponível em: <http://www.pulmonaryfibrosis.org/docs/default-source/patient-information-guides/patient_info_guide_eng_2013.pdf?sfvrsn=2>. Acesso em: 01 jun 2016.

6. Nathan SD, Shlobin OA, Weir N, Ahmad S, Kaldjob JM, Battle E, et al. Long-term course and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis in the new millennium. *Chest*. 2011;140(1):221-9.
7. Comissão de Doenças Intersticiais, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT). Diretrizes de doenças pulmonares intersticiais da sociedade brasileira de pneumologia e tisiologia. *J Bras Pneumol*. 2012;38(Suppl 2):S1-S133. Disponível em: <http://www.jornaldepneumologia.com.br/PDF/Suple_209_71_completo_SUPL02_JBP_2012_.pdf>. Acesso em: 03 jun 2016.
8. Ley B, Collard HR, King TE Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Feb 15;183(4):431-40. doi: 10.1164/rccm.201006-0894Cl.
9. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Oct 1;174(7):810-6. Disponível em: <<http://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/rccm.200602-163OC>>. Acesso em: 02 jun 2016.
10. Navaratnam V, Fleming KM, West J, Smith CJ, Jenkins RG, Fogarty A, Hubbard RB. The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the U.K. *Thorax*. 2011 Jun;66(6):462-7. doi: 10.1136/thx.2010.148031.
11. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT). Fibrose pulmonar idiopática: programa saúde respiratória - fibrose pulmonar idiopática. Disponível em: <<http://sbpt.org.br/espaco-saude-respiratoria-fibrose-pulmonar-idiopatica/>>. Acesso em: 01 jun 2016.
12. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Informações em Saúde. Estatísticas Gerais. Mortalidade - 1996 a 2013, pela CID-10. Mortalidade Geral. 2016. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=01>>. Acesso em: 03 jun 2016.
13. Selman M, Carrillo G, Estrada A, Mejia M, Becerril C, Cisneros J, Gaxiola M, Pérez-Padilla R, Navarro C, Richards T, Dauber J, King TE Jr, Pardo A, Kaminski N. Accelerated variant of idiopathic pulmonary fibrosis: clinical

behavior and gene expression pattern. PLoS One. 2007 May 30;2(5):e482. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1868965/pdf/pone.0000482.pdf>>. Acesso em: 02 jun 2016.

14. Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, Brozek JL, Collard HR, Cunningham W, Homma S, Johkoh T, Martinez FJ, Myers J, Protzko SL, Richeldi L, Rind D, Selman M, Theodore A, Wells AU, Hoogsteden H, Schönemann HJ; American Thoracic Society; European Respiratory society; Japanese Respiratory Society; Latin American Thoracic Association. 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 Jul 15;192(2):e3-19. doi: 10.1164/rccm.201506-1063ST. Erratum in: Am J Respir Crit Care Med. 2015 Sep 1;192(5):644. Dosage error in article text. PubMed PMID: 26177183.
15. National Clinical Guideline Centre (UK). Diagnosis and Management of Suspected Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Idiopathic Pulmonary Fibrosis [Internet]. London: Royal College of Physicians (UK); 2013 Jun. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247530/> PubMed PMID: 25340234.
16. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2016. Pirfenidone. Disponível em: <http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L04AX05>. Acesso em: 06 jun 2016.
17. Tuteur. Misofagan®. Prospectos comercializados. Tuteur S.A.C.I.F.I.A. 2015. Disponível em: <<https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/presentacion.zul>>. Acesso em: 06 jun 2016.
18. Genentech. Esbriet®. Label information. Genentech, Inc. 2015. Disponível em:

- <http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/022535s001lb1.pdf>. Acesso em: 06 jun 2016.
19. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación. Vademécum Nacional de Medicamentos. Disponível em: <<https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/listado.zul>>. Acesso em: 06 jun 2016.
 20. Rochweg B, Neupane B, Zhang Y, Garcia CC, Raghu G, Richeldi L, Brozek J, Beyene J, Schünemann H. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a network meta-analysis. *BMC Med.* 2016 Feb 3;14:18. doi: 10.1186/s12916-016-0558-x.
 21. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de recomendação. Priorização de Protocolos e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras. nº 142. Maio/2015. Disponível em <conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Relatrio_PCDT_DoenasRaras_CP_FINAL_142_2015.pdf>. Acesso em: 03 jun 2016.
 22. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais : RENAME 2014 / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – 9. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2015. 228 p. ISBN 978-85-334-2261-2
 23. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS - SIGTAP. Tabela Unificada. Consultar Procedimentos. Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>>. Acesso em: 03 jun 2016.
 24. National Institute for Health and Care Excellence – NICE. Pirfenidone for treating idiopathic pulmonary fibrosis 24 abr 2013. Disponível em: <

<https://www.nice.org.uk/guidance/ta282/resources/pirfenidone-for-treating-idiopathic-pulmonary-fibrosis-82600669565125>>. Acesso em: 06 jun 2016.

25. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH. PIRFENIDONE RESUBMISSION (Esbriet — Hoffmann-La Roche Limited) Indication: Idiopathic Pulmonary Fibrosis. 29 aug 2014. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_compelte_SR0393_Esbriet_Apr-17-15.pdf>. Acesso em: 6 jun 2016.